Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité RECHERCHE CLINIQUE, INNOVATION TECHNOLOGIQUE, SANTE PUBLIQUE

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Etude de l'efficacité de l'Activité Physique Adaptée (APA) chez les patients atteints de schizophrénie

Présentée et soutenue par
MAXIME TREHOUT

Thèse soutenue le 09/12/2022 devant le jury composé de		
M. ERIC FAKRA	Professeur des universités PraticienHosp, Université Saint-Etienne Jean Monnet	Rapporteur du jury
M. ANTOINE DESVERGEE	Docteur, CHU de Caen	Membre du jury
M. LAURENT LECARDEUR	Docteur, Université de Caen Normandie	Membre du jury
MME LAURENCE KERN	Maître de conférences HDR, Université Paris-Nanterre	Président du jury
MME SONIA DOLLFUS	Professeur des universités PraticienHosp, Université de Caen Normandie	Directeur de thèse
MME GAELLE QUARCK	Professeur des universités, Université de Caen Normandie	Co-directeur de thèse

Thèse dirigée par SONIA DOLLFUS (Physiopathologie et imagerie des troubles neurologiques) et GAELLE QUARCK (Mobilités : vieillissement, pathologie, santé - COMETE)

UNIVERSITÉ CAEN NORMANDIE

ED 497 NBISE
Normande de Biologie Intégrative, Santé, Environnement

PhIND
PHYSIOPATHOLOGY & IMAGING OF NEUROLOGICAL DISORDERS

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Sonia Dollfus de m'avoir accordé sa confiance en acceptant de diriger ce travail de thèse. Je vous adresse mes sincères remerciements pour votre précieux soutien, vos encouragements et votre disponibilité. J'admire votre engagement passionné pour la recherche qui en fait un exemple à suivre pour nous tous. Egalement, je vous remercie de m'avoir accompagné dans mon parcours scientifique mais également dans mon parcours de clinicien depuis maintenant 7 ans et pour encore quelques années je l'espère ! Merci !

Je tiens ensuite à remercie le Professeur Gaëlle Quarck d'avoir également accepté de co-diriger mon travail. Merci pour ta bienveillance et de m'avoir ouvert les portes de l'UFR STAPS. Je souhaiterais sincèrement pouvoir poursuivre cette collaboration car je suis désormais convaincu de la place centrale qu'occupe l'APA dans la prise en charge des patients et le pont entre nos deux disciplines est désormais établi !

Je souhaite également adresser mes remerciements au Docteur Laurence Kern d'avoir accepté de participer à ce jury en tant que rapporteur. J'ai eu grand plaisir à découvrir vos travaux, votre expertise scientifique et votre profond engagement dans l'APA appliquée à la santé mentale qui ont alimenté ma curiosité scientifique sur le sujet. Egalement, je souhaite remercier le Professeur Eric Fakra d'avoir accepté d'évaluer mon travail en tant que rapporteur. Il semble que vous soyez désormais un maillon incontournable pour les doctorants caennais !

Je remercie chaleureusement le Docteur Antoine Desvergée d'avoir accepté de participer à mon jury en tant qu'examinateur. Merci également de m'avoir associé au GRAPAS. Je te remercie particulièrement pour tes enseignements autour de l'APA et de la médecine mais également pour ton expertise, ta bienveillance et ta disponibilité personnelle et professionnelle dans mes mésaventures en activité physique inadaptée ! De même, j'adresse mes sincères remerciements au Docteur Laurent Lecardeur d'avoir accepté d'évaluer mon

travail en tant qu'examinateur. Merci d'avoir aiguisé ma curiosité scientifique dès le début de mon internat et de nous avoir partagé généreusement tes connaissances inépuisables. C'est un réel plaisir et honneur pour moi de pouvoir tourner cette page en ta présence !

Je souhaite remercier les Professeurs Gaëlle Chetelat et Denis Vivien de m'avoir accueilli au sein de l'unité de recherche PhIND et le Professeur Thomas Freret au sein de l'équipe COMETE. Egalement, je remercie le Professeur Antoine Gauthier et le Docteur Pascal Leconte pour votre accueil à l'UFR STAPS mais aussi pour votre aide précieuse dans l'élaboration du protocole PEPSY V@SI et nos échanges sur l'APA de manière générale. D'autre part, je remercie sincèrement le Docteur Valentine Bouet de m'avoir impliqué dans des projets transversaux pré-cliniques sur l'APA. Que de belles perspectives ! Enfin, j'adresse mes remerciements à l'Ecole Doctorale Normande de Biologie intégrative, Santé, Environnement de m'avoir accordé le temps nécessaire pour finaliser ce travail de thèse.

Egalement, je tiens à remercier le Directeur du GIP Cyceron Benoît Haelewyn de mettre à notre disposition un plateau technique de qualité facilitant la réalisation de nos projets de recherche et offrant un cadre de travail plus qu'appréciable, merci à toi ! De même, je remercie toute ton équipe et en particulier Geoffrey et Antoine pour leur assistance informatique qui m'ont bien souvent sauvé la mise !

Je remercie sincèrement l'ensemble des patients et des volontaires sains sans qui cette étude n'aurait pu voir le jour et sans qui la recherche et l'avancée de la psychiatrie ne seraient pas possibles ! Un grand merci à vous d'avoir accepté de participer à cette aventure PEPSY V@SI avec autant d'enthousiasme et d'assiduité !

Je souhaite adresser mes remerciements à l'équipe du Centre de Recherche Clinique du CHU de Caen pour la coordination de ce protocole. Mention spéciale à Christelle Tillard et Jennifer Viel pour les heures passées sans compter à nous accompagner dans ce projet ! Merci à vous Mesdames ! Egalement, je remercie le Docteur Rémy Morello pour son soutien et son aide précieuse en ce qui concerne les analyses statistiques. J'adresse également mes remerciements au Docteur Emmanuel Reboursière et son équipe pour la réalisation des

épreuves d'effort. Enfin, je tiens à remercier « tata Céline », Jean-Marc, Christelle, Marie-Christine et Nicolas Delcroix pour votre accueil chaleureux des participants et votre aide technique dans la réalisation des IRMs.

Mes remerciements sont également adressés à Aline Herbinet de l'équipe MOOVEN sans qui ce protocole n'aurait pu se dérouler mais aussi Lucile Bigot pour ta très grande disponibilité et l'intérêt que tu as porté à cette étude ainsi qu'Adeline Tourgis pour ton implication énergique et passionnée, les patients ont réellement apprécié ta bienveillance et demandent régulièrement s'ils pourront à nouveau bénéficier de tes séances d'APA ! Je tiens également à remercier nos autres partenaires impliqués dans le protocole PEPSY V@SI et notamment Pierre-Alexandre Chapon et Sébastien Moussay de BodyCap. Enfin, je remercie les partenaires financiers nous ayant permis de réaliser ce projet à savoir la Région Normandie, l'Union Européenne et la Fondation Pierre Deniker.

Je remercie également mes collègues de travail les Docteurs Pierrick Lebain, Sophie Meunier, Aurélie Larmurier-Montagne, Soumia Benbrika, Benoît Chabot, Louise Simmoneau, Françoise Chastang, Pierre Gérard et Eric Bui, mais plus globalement l'ensemble de l'équipe soignante et du secrétariat du centre Esquirol et du CAMP, quelle chance de travailler à vos côtés au quotidien ! Egalement, je tiens à remercier le Professeur Perrine Brazo pour votre implication dans ce protocole et le recrutement d'un très grand nombre de patients mais aussi pour votre soutien bienveillant dans mon parcours depuis mon arrivée à Caen. Je vous ai fait attendre, mais il est enfin l'heure de trinquer ! De même, je remercie sincèrement le Professeur Pascal Delamillieure pour son accueil au centre Esquirol. Je vous suis profondément reconnaissant de m'avoir permis de m'engager dans ce projet de thèse et m'avoir autorisé à me dégager du temps malgré une activité de service soutenue. Merci pour la confiance que vous m'accordez et pour les responsabilités que vous me confiez. Je souhaite remercier le Professeur Olivier Guillin et son équipe d'avoir inclus un patient dans l'étude.

Je souhaite remercier chaleureusement le Docteur Caroline Agostini et Nadine Patte du service Sport Santé de l'EPSM pour l'énergie que vous déployez au quotidien pour les

patients et pour votre investissement au sein de l'association Sport en Tête qui ancre désormais l'AP comme un outil thérapeutique à part entière !

Salutations à mes compères de Cyceron et d'ailleurs pour votre soutien d'hier et d'aujourd'hui dans ce marathon et notamment Baptiste pour tes éclairages techniques et organisationnels qui ont pu soulager ma phobie administrative, Annick, Fred B, Lucie, Audaline, Lotte, Maud, Séverine, Céline, Thomas, Anaïs, Solènne, Léa, Clément, Olivier, François, Pierre, Nicolas P, Nicolas C, Shail, Camille, Alexandre, Fred et Greg, Louis-Simon, Mathieu et enfin Laurianne et Micka pour vos encouragements. Aux internes dont j'ai eu le plaisir de croiser la route que j'ai possiblement agacé avec les bienfaits de l'APA pour nos patients, notamment Kevin, Rémy, Charles, Lucie, Alexandra, Côme, Louise, Farkisha et Nicolas, c'était pour la bonne cause alors pardonnez-moi ! Au Crew, malgré la distance et mon isolement social, vous êtes toujours dans mon cœur !

Je souhaiterais adresser une pensée chaleureuse à ma belle-famille et à mes parents, ma sœurette et mes grands-parents pour leur soutien sans relâche depuis toutes ces années, qui m'ont porté et accompagné jusqu'à ce jour, à qui je dois tout (ou presque !). Sincèrement, MERCI !

À toi, encore, encore et encore, pour ta patience, ta compréhension, tes encouragements, tes petits coups de pression nécessaires et ton aide inestimable sans qui rien n'aurait été possible. À toi qui as su me redonner le cap alors que j'étais dans la tempête. Merci d'être et d'avoir été à mes côtés depuis toutes ces années et surtout merci de m'avoir offert nos deux petits bilames d'amour qui m'ont donné la force d'aller au bout de cette aventure et bien plus encore, vers l'infini et l'au-delà ! Je vous aime…

TABLE DES MATIÈRES

I. AVANT-PROPOS 1

II. CADRE THÉORIQUE..... 5

I. LES SCHIZOPHRÉNIES..... 7

I. Épidémiologie 7

II. Physiopathologie 10

III. Psychopathologie..... 11

IV. Prise en charge pharmacologique et non-pharmacologique..... 19

1. Prise en charge pharmacologique..... 19

2. Prise en charge non-pharmacologique 22

V. Place des technologies digitales 23

II. SANTÉ PHYSIQUE ET SCHIZOPHRÉNIE..... 26

I. Généralités..... 26

II. Effets des antipsychotiques 27

III. Facteurs de risque cardiovasculaire..... 31

1. Niveau d'activité physique et comportement sédentaire 32

2. Hygiène alimentaire..... 34

IV. Syndrome métabolique 36

V. Maladies cardiovasculaires, autres comorbidités somatiques et mortalité 40

VI. Condition physique..... 44

1. Capacité cardiorespiratoire..... 44

2. Force musculaire et puissance musculaire 46

3. Composantes anthropométriques et composition corporelle..... 47

III. PLACE DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE COMME TRAITEMENT ADJONCTIF DES SCHIZOPHRÉNIES..... 49

I. Généralités sur les activités physiques 49

1. Définitions..... 50

2. Caractéristiques 53

3. Contexte historique, encadrement et prescription de l'APA 55

II. Bénéfices de l'activité physique chez les patients souffrant de schizophrénie 64

1. Revue : l'activité physique chez les patients atteints de schizophrénie : de la neurobiologie aux bénéfices cliniques..... 67

2. Apports de la littérature récente 93

III. PRÉSENTATION DU PROTOCOLE PEPSY V@SI 101

IV. PROBLÉMATIQUE, OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES DE THÈSE 129

V. PARTIE EXPÉRIMENTALE 135

I. MATÉRIELS ET MÉTHODES 138

I. Design expérimental de l'étude 138

II. Population d'étude 139

III. Interventions : e-APA et e-ES 141

IV. Critères d'évaluation 142

1. Critère d'évaluation principal : capacité cardiorespiratoire 142

2. Critères d'évaluation secondaires 143

A. Autres composantes de la condition physique 143

B. Niveau d'activité physique et motivation à la pratique d'activité physique 144

C. Données physiologiques 144

D. Données biologiques 144

E. Données cliniques 144

F. Éléments pouvant concourir à la faisabilité et à l'acceptabilité du protocole 146

V. Analyses statistiques 147

1. Objectif principal : capacité cardiorespiratoire chez les patients 147

2. Objectifs secondaires 148

A. Chez les patients : autres composantes de la condition physique, niveau d'activité physique et motivation à la pratique d'activité physique, données physiologiques, biologiques et cliniques 148

B. Chez l'ensemble des participants (patients et témoins) : variables de la santé physique et du bien-être 149

II. RÉSULTATS 150

I. Caractéristiques de la population 150

II. Sorties d'étude et données manquantes 159

III. Faisabilité et acceptabilité du protocole 160

IV. Résultats concernant les objectifs de l'étude 162

1. Objectif principal : capacité cardiorespiratoire chez les patients 162

2. Objectifs secondaires 163

A. Chez les patients : autres composantes de la condition physique, niveau d'activité physique et motivation à pratiquer une activité physique, données physiologiques, biologiques et cliniques 163

a. Santé physique 163

b. Santé mentale 165

B. Chez l'ensemble des participants (patients et témoins) : variables de la santé physique et du bien être 169

a. Effet du diagnostic (SZ *vs* TVS) 169

b. Effet de l'intervention (e-APA *vs* e-ES) 169

c. Effet de l'interaction « diagnostic x intervention » (SZ-APA *vs* SZ-ES *vs* TVS-APA *vs* TVS-ES) 171

d. Liens entre santé physique et mentale 172

III. DISCUSSION 179

I. Discussion des principaux résultats 180

1. Caractéristiques de la population 180

2. Faisabilité et acceptabilité du protocole PEPSY V@SI 184

3. Bénéfices de l'e-APA sur la santé physique des participants 186

4. Bénéfices de l'e-APA sur la santé mentale des patients et sur le bien-être chez l'ensemble des participants 190

5. Liens entre la santé physique et mentale chez les patients et les volontaires sains 193

II. Forces et limites de l'étude 196

1. Forces 196

2. Limites 200

III. Conclusions 202

VI. PERSPECTIVES DE THÈSE 205

I. PERSPECTIVES DE RECHERCHE 207

I. Poursuite des analyses de l'étude PEPSY V@SI 207

II. Extension du protocole PEPSY V@SI 210

III. Projet visant à améliorer le pronostic des troubles addictifs et mentaux par une médecine personnalisée 211

IV. Étude de l'efficacité de l'activité physique seule ou combinée à un traitement antipsychotique dans un modèle animal de schizophrénie 212

V. Pistes pour de futurs projets de recherche 213

VI. Le Groupe de Recherche en Activités Physiques Adaptées et Santé : une passerelle entre la recherche et la clinique 215

II. IMPLICATIONS CLINIQUES 217

I. Dispositifs Sport sur Ordonnance 217

II. L'activité physique adapté dans les services de psychiatrie, initiatives normandes 218

VII. ANNEXES 221

VIII. RÉFÉRENCES 231

TABLE DES FIGURES

Figure 1 Apparition et progression de la schizophrénie en relation avec les facteurs de risque et les processus de développement affectés par le trouble 9
Figure 2 Modèle vulnérabilité-stress de la schizophrénie 11
Figure 3 Symptômes négatifs et ses principales dimensions 13
Figure 4 Symptômes négatifs et ses principales dimensions et catégories évaluées par la SNS et la BNSS 15
Figure 5 Modalités évolutives des principales dimensions symptomatiques de la schizophrénie 18
Figure 6 Liens entre le mode de vie, les maladies chroniques, les capacités physiques et l'augmentation de la mortalité globale chez les patients souffrant de schizophrénie 27
Figure 7 Concept du spectre d'atypie 29
Figure 8 Inflammation et dysfonctionnement métabolique à travers le temps et le traitement de la psychose 30
Figure 9 Représentation schématique de l'intéraction des antipsychotiques atypiques avec les principaux récepteurs de neurotransmetteurs et association avec les altérations métaboliques 31
Figure 10 Preuves du rôle de l'inflammation alimentaire dans les troubles mentaux graves 36
Figure 11 Obésité, inflammation, résistance à l'insuline et maladies cardiovasculaires chez les patients atteints de schizophrénie 39
Figure 12 Modèle de soins collaboratifs et intégratifs 50
Figure 13 Consultation médicale d'AP : du recrutement à la prescription d'activité physique 60
Figure 14 Relations entre le niveau d'activité physique et les bénéfices pour la santé (effet dose-réponse) 63
Figure 15 Effets de l'exercice aérobie sur les symptômes et le niveau de fonctionnement chez les patients souffrant de schizophrénie et postulats sur ses effets neurobiologiques 96
Figure 16 Organigramme de l'étude 139
Figure 17 Critères d'évaluation avant et après l'intervention 142
Figure 18 Calcul des scores et sous-scores des échelles d'évaluation des symptômes négatifs BNSS et SNS ... 145
Figure 19 Organigramme de la population d'étude ayant complété l'intégralité du programme 160
Figure 20 Répartition des évènements indésirables chez les patients 161
Figure 21 Répartition des souhaits de modifications de comportements et comportements cibles 162
Figure 22 Effet de l'intervention sur la VO2max des patients 163
Figure 23 Différences intergroupes de la variation relative du sous-score du GPAQ durée de comportement sédentaire chez les patients (SZ-APA et SZ-ES) 164
Figure 24 Différences intergroupes de la variation relative du LDL cholestérol chez les patients (SZ-APA et SZ-ES) 165
Figure 25 Différences intragroupes des symptômes négatifs chez les patients (SZ-APA et SZ-ES) entre la session 1 et la session 2 166
Figure 26 Effet du diagnostic sur la VO2max des participants 169
Figure 27 Effet de l'intervention sur la VO2max des participants 170

Figure 28 Différences intergroupes de la VR du A. cholestérol total et du B. LDL cholestérol entre les participants des groupes e-APA et e-ES..... 171
Figure 29 Effet de l'interaction diagnostic x intervention sur le sous-score du GPAQ durée de comportement sédentaire chez l'ensemble des participants 172
Figure 30 Corrélations entre la VO2max et les données psychopathologiques chez les patients à la session 1.173
Figure 31 Corrélations entre la VO2max et les données cliniques du bien-être chez les patients et les témoins à la session 1..... 175
Figure 32 Corrélations entre la VO2max et la motivation à pratiquer une activité physique et le niveau d'activité physique à la session 1 176
Figure 33 Modélisation des corrélations significatives entre la VO2max et les variables cliniques et du bien-être chez les patients 177
Figure 34 Bénéfices de l'e-APA chez les patients atteints de schizophrénie : synthèse des principaux résultat 180
Figure 35 Principaux partenaires de l'activité physique adaptée en Normandie 220

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 Prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires modifiables chez les patients souffrant de schizophrénie et de trouble bipolaire comparativement à la population générale 32
Tableau 2 Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon les critères de l'ATP III et l'IDF 37
Tableau 3 Modèle de risque de surmortalité chez les patients souffrant de troubles mentaux graves 43
Tableau 4 Définitions de l'activité physique, de l'inactivité physique et de la sédentarité 53
Tableau 5 Tableau des limitations fonctionnelles dans une perspective de prescription et d'encadrement de programmes d'activités physiques 58
Tableau 6 Domaines d'intervention des professionnels en activité physique en fonction des limitations fonctionnelles 59
Tableau 7 Critères d'inclusion et de non-inclusion des patients 140
Tableau 8 Critères d'inclusion et de non-inclusion des témoins volontaires sains 140
Tableau 9 Caractéristiques de la population en session 1 153
Tableau 10 Évolution des symptômes et de la motivation à pratiquer une activité physique chez les patients 167
Tableau 11 Corrélations entre la VO2max et les variables cliniques et du bien-être chez les patients 174

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ALD : affection de longue durée

AP2G : antipsychotiques de deuxième génération

AP : activité physique

APA : activité physique adaptée

BNSS : *Brief Negative Symptom Scale*

BREQ-2 : *Behaviour Regulation Exercice Questionnaire*

CCR : capacité cardiorespiratoire

CGI : *Clinical Global Impression scale*

e-APA : activité physique adaptée à distance

e-ES : éducation à la santé à distance

EP : exercice physique

ES : éducation à la santé

ESDV-5 : Échelle de Satisfaction De Vie

FCM : fréquence cardiaque maximale

FCMT : fréquence cardiaque maximale théorique

FCR : fréquence cardiaque de repos

FDR : facteur de risque

FDRCV : facteur de risque cardiovasculaire

GPAQ : *Global Physical Activity Questionnaire*

HAS : Haute Autorité de Santé

HADS : *Hospital Anxiety and Depression Scale*

HDLc : *high density lipoprotein-cholesterol*

HIIT : *high intensity interval training* pour entraînement séquentiel de haute intensité

IAR : index d'autonomie relative

IMC : indice de masse corporelle

IRM : imagerie à résonance magnétique

IS : *Insight Scale*

ISP-25 : Indice de Soi Physique

LDLc : *low density lipoprotein-cholesterol*

MCV : maladie cardiovasculaire

MET : *Metabolic Equivalent Task*

MFI-20 : *Multidimentional Fatigue Inventory*

MSS : Maisons Sport-Santé

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PANSS : *Positive And Negative Syndrome Scale*

PEP : premier épisode psychotique

PES : premier épisode de schizophrénie

PNNS : Programme National Nutrition Santé

PWB : Ryff scale of *Psychological Well-Being*

RG : Ricci-Gagnon

SN : symptômes négatifs

SNS : *Self-report of Negative Symptoms*

SP : symptômes positifs

SZ : patients atteints de schizophrénie

SZ-APA : patients atteints de schizophrénie ayant reçu l'intervention par e-APA

SZ-ES : patients atteints de schizophrénie ayant reçu l'intervention par e-ES

SMet : syndrome métabolique

TC : troubles cognitifs

TPF : troubles de la pensée formelle

TVS : témoins volontaires sains

TVS-APA : témoins volontaires sains ayant reçu l'intervention par e-APA

TVS-ES : témoins volontaires sains ayant reçu l'intervention par e-ES

VR : variation relative

I. AVANT-PROPOS

La schizophrénie est un trouble mental chronique et multidimensionnel fréquent et invalidant pour lequel certaines dimensions symptomatiques, tels que les symptômes négatifs, restent à ce jour peu accessibles aux approches thérapeutiques usuelles malgré l'avancée de la recherche ces dernières années. Outre ces manifestations cliniques, les patients atteints de schizophrénie présentent un risque de morbi-mortalité cardiovasculaire élevé en lien notamment avec une capacité cardiorespiratoire réduite et un mode de vie sédentaire. Ces comorbidités somatiques sont d'origine multifactorielle liées à la pathologie elle-même ou avec les antipsychotiques qui restent pourvoyeurs d'effets indésirables cardiométaboliques.

L'activité physique représenterait ainsi un outil thérapeutique adjuvant efficace chez les patients atteints de schizophrénie permettant de cibler cette problématique duale à la fois mentale et physique dans une perspective de prise en charge holistique. Cependant, malgré ces bénéfices, les patients restent inactifs et les programmes d'activité physique existants se heurtent à une faible accessibilité et à des taux d'abandons élevés, particulièrement en contexte de pandémie de COVID-19.

Ce travail de thèse s'inscrit dans ce contexte et s'articule autour de cinq chapitres avec comme dénominateur commun l'étude de l'efficacité de l'activité physique adaptée chez les patients atteints de schizophrénie.

Dans mon premier chapitre, je ferai état des connaissances actuelles à travers une revue exhaustive de la littérature sur la schizophrénie et plus particulièrement son épidémiologie, sa physiopathologie et sa psychopathologie, sa prise en charge thérapeutique pharmacologique et non-pharmacologique et enfin j'aborderai la place qu'occupent les nouvelles technologies. Je poursuivrai sur la problématique de santé physique des patients et la place de l'activité physique comme outil thérapeutique adjuvant.

Dans le second chapitre, je présenterai le protocole PEPSY V@SI intitulé « Effets cliniques et cérébraux de l'activité physique adaptée à distance (e-APA) chez des patients souffrant de troubles psychotiques et des sujets sains : étude contrôlée, multicentrique » qui servira de base à ma partie expérimentale.

Dans le troisième chapitre, je présenterai alors la problématique de ce travail de thèse ainsi que ses objectifs et hypothèses.

Dans le quatrième chapitre, je décrirai la partie expérimentale de ce travail et discuterai les résultats de notre étude afin de mettre en lumière la place de l'activité physique adaptée chez les patients atteints de schizophrénie.

Enfin, dans le cinquième chapitre, je présenterai les perspectives de recherche et les implications cliniques pour des travaux ultérieurs.

II. CADRE THÉORIQUE

I. LES SCHIZOPHRÉNIES

I. Épidémiologie

La schizophrénie est un trouble mental chronique invalidant, complexe, hétérogène et multifactoriel qui affecte entre 0,75 et 1% de la population mondiale de manière universelle (Insel, 2010; Kahn et al., 2015; Moreno-Küstner et al., 2018; Owen et al., 2016; van Os and Kapur, 2009). En 2019, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) estime la prévalence de la schizophrénie à 23 millions de personnes dans le monde. En France, environ 600 000 personnes présenteraient en 2017 une schizophrénie contre 470 000 en 2014 (rapport de la Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques DREES 2017[1]). L'incidence mondiale des troubles est estimée à 15,2 pour 100 000 (15,0 / 100 000 hommes et 10,0 / 100 000 femmes) avec un sexe ratio homme/femme estimé à 1,4 mais ce chiffre peut varier du simple au quintuple selon les études (McGrath et al., 2008) avec un début des troubles plus précoce chez les hommes (20-24 ans) comparativement aux femmes (25-35 ans), un pic de prévalence se situant vers l'âge de 40 ans et une sévérité des troubles plus marquée chez les hommes (Charlson et al., 2018). En France, l'incidence annuelle est estimée à au moins 15 000 cas par an chez les 15-25 ans et elle est plus importante chez les migrants, chez les personnes ayant un statut économique défavorisé et chez les personnes évoluant en zones urbaines (Fond et al., 2018; Krebs and Ariel, 2021). Les troubles émergent généralement à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte et les patients passent par plusieurs étapes évolutives, tableaux infra-symptomatiques ou syndromiques: (1) vulnérabilité précoce et état mental à risque (ou à ultra-haut risque) avec manifestations symptomatiques atténuées représentant la phase prodromique définie comme l'accumulation de symptômes spécifiques et non-spécifiques; (2) phase aiguë du premier épisode psychotique (PEP) avec émergence des symptômes psychotiques ; (3) rétablissement ou chronicisation des troubles vers une

[1] Rapport de la DREES : https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-01/Rapport-ESPF-2017.pdf

schizophrénie, un autre trouble psychotique chronique ou des troubles de l'humeur (Figure 1). Bien qu'ayant une prévalence relativement faible, la schizophrénie reste l'une des pathologies les plus invalidantes dans le monde et a été classée parmi les 25 principales causes d'invalidité en 2013 (Vos et al., 2015), passant ensuite dans les 15 principales causes en 2016 (GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017) puis à la 10e place selon l'OMS et même à la huitième place chez les 15-44 ans. Le poids de ce fardeau (« charge mondiale de morbidité » (*Global Burden of Disease*)) augmente avec les années (Charlson et al., 2018; GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018) et serait imputable à l'apparition précoce de la maladie et à la réponse inadéquate des prises en charge (Chong et al., 2016; Howes et al., 2017). Selon Charlson et al., (2018), la schizophrénie contribue à 13,4 millions d'années de vie vécues avec un handicap (« années de vie ajustées sur l'incapacité » (*disability-adjusted life years, DALY's*)). Cette affection conduit à une altération de la qualité de vie et à un handicap fonctionnel majeur dans les champs sociaux, familiaux et professionnels. Plus de 50% des patients présenteront des manifestations psychiatriques intermittentes mais à long terme, environ 20% d'entre eux présenteront des symptômes chroniques et un handicap fonctionnel et 80 à 90% des patients n'auront pas accès à une activité professionnelle (Kooyman et al., 2007; Marwaha and Johnson, 2004). Pris ensemble, l'OMS estime que les coûts directs liés à la schizophrénie (prise en charge des soins médicaux, hospitalisations complètes ou de jour…) dans les pays occidentaux représenteraient entre 1,6 à 2,6% des dépenses totales de santé, représentant entre 7 et 12% du PIB. A cela s'ajoutent des coûts indirects (perte d'emploi ou non-accession à l'emploi, absentéisme, défaut de cotisations sociales, coûts liés au logement, impact sur l'entourage) mais également des coûts liés aux troubles somatiques et aux complications des traitements. Ces chiffres font de la schizophrénie un problème majeur de santé publique.

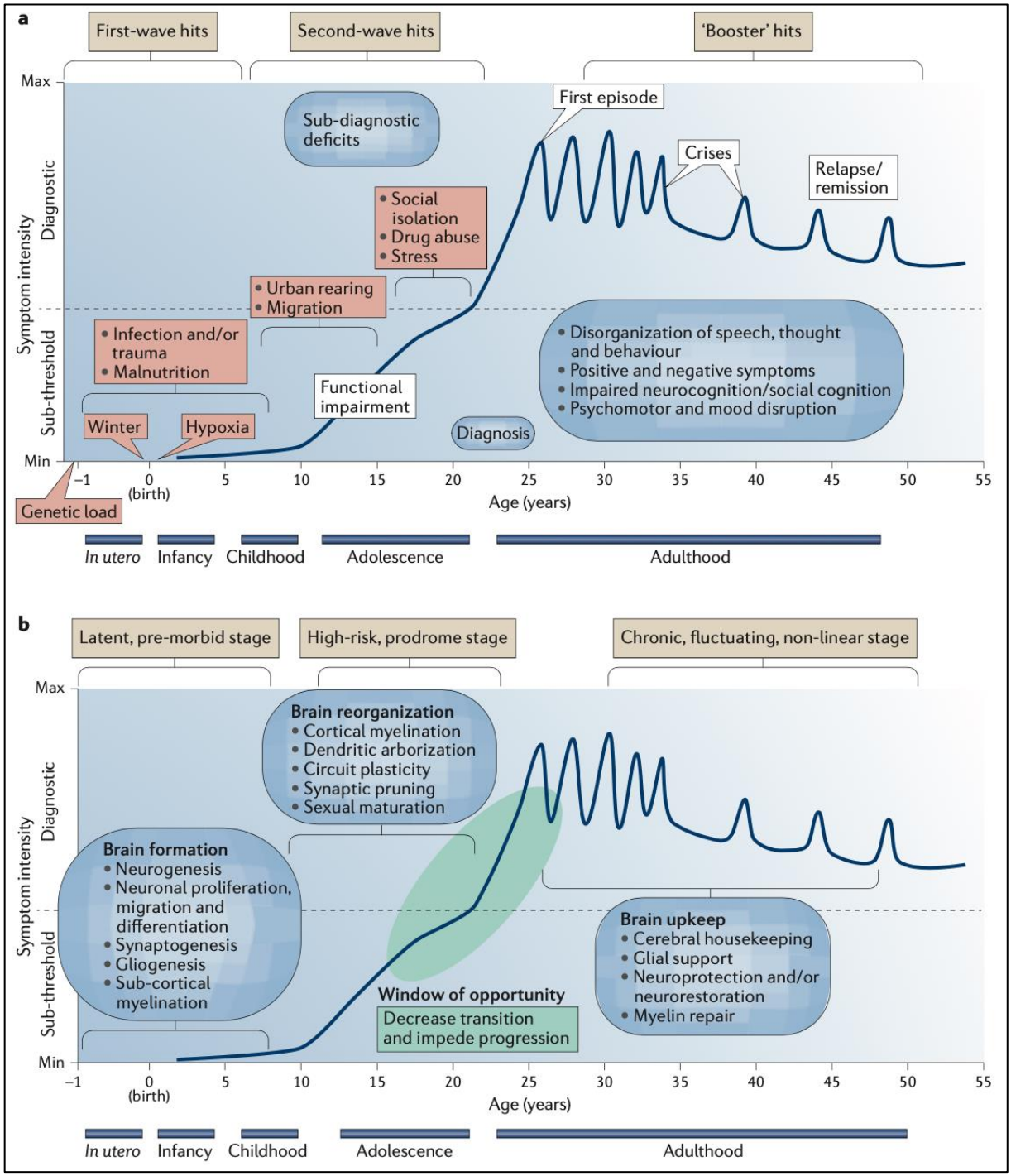


Figure 1 (a) Apparition et progression de la schizophrénie en relation avec les facteurs de risque et (b) les processus de développement affectés par le trouble (issue de Millan et al., 2016)

II. Physiopathologie

Bien que l'étiologie et la physiopathologie de la schizophrénie restent encore peu connues, les données de la littérature disponibles suggèrent que des processus neurodéveloppementaux et neurodégénératifs seraient impliqués dans la genèse et l'évolution des troubles (Owen and O'Donovan, 2017; Schnack et al., 2016). La génétique joue un rôle important au moins en termes de risque puisque la schizophrénie s'est avérée être hautement héréditaire à hauteur de 70 à 85% (Blokhin et al., 2020; Escudero and Johnstone, 2014; Guan et al., 2019; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014; Smeland et al., 2020). Toutefois, la génétique n'explique pas à elle seule l'étiopathogénie des troubles et ceci reflète le fait que des interactions gène-environnement ou des mécanismes épigénétiques (effets de facteurs environnementaux chez des patients génétiquement vulnérables) pourraient également entrer en jeu (Jaffe et al., 2016; van Os et al., 2008). Ceci a ainsi conduit à la conceptualisation du modèle vulnérabilité-stress décrit initialement par Zubin et Spring (1977) et repris par Lalonde en 1999 (Lalonde and Pinard, 1999)(Figure 2). En effet, les facteurs de risque non-génétiques environnementaux tels que des complications obstétricales ou survenues lors de l'accouchement, des traumatismes dans l'enfance, la migration, l'isolement social, l'urbanicité et l'abus de substances, notamment le cannabis, contribueraient non seulement à l'émergence des troubles mais suggèreraient également l'existence de sous-groupes potentiels de sujets à risque plus élevé de développer une schizophrénie (Stilo and Murray, 2019).

Les mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la schizophrénie interviennent à différents niveaux notamment moléculaire, cellulaire, cérébral, physiologique et chronobiologique. Ils sont représentés de manière non exhaustive par le déséquilibre dans les neurotransmissions monoaminergiques dopaminergique, glutamatergique, GABAergique et sérotoninergique (McCutcheon et al., 2020) ainsi que par les modifications des voies biochimiques liées au microbiote (Patrono et al., 2021) et à l'immuno-inflammation (Khandaker et al., 2015; Pillinger et al., 2019b) mais également par les anomalies de l'axe de stress hypothalamo-hypophyso-surrénalien (Cullen et al., 2020), par le stress oxydatif (Murray et al., 2021), la dysrégulation du métabolisme lipidique, notamment des lipides membranaires

(Dickens et al., 2021; Misiak et al., 2017), et par les perturbations sévères de la rythmicité circadienne endogène sous-tendue par des altérations de l'expression moléculaire et protéique de gènes horloge (Delorme et al., 2020). Pris ensembles, ces différents mécanismes sont à l'origine d'anomalies cérébrales anatomiques, métaboliques et fonctionnelles (Dollfus, 2019; chapitres 42 Leroux, 43 Briend et Dollfus et 44 Razafimandimby-Haelewyn) qui font de la schizophrénie un trouble multisystémique (Pillinger et al., 2019a).

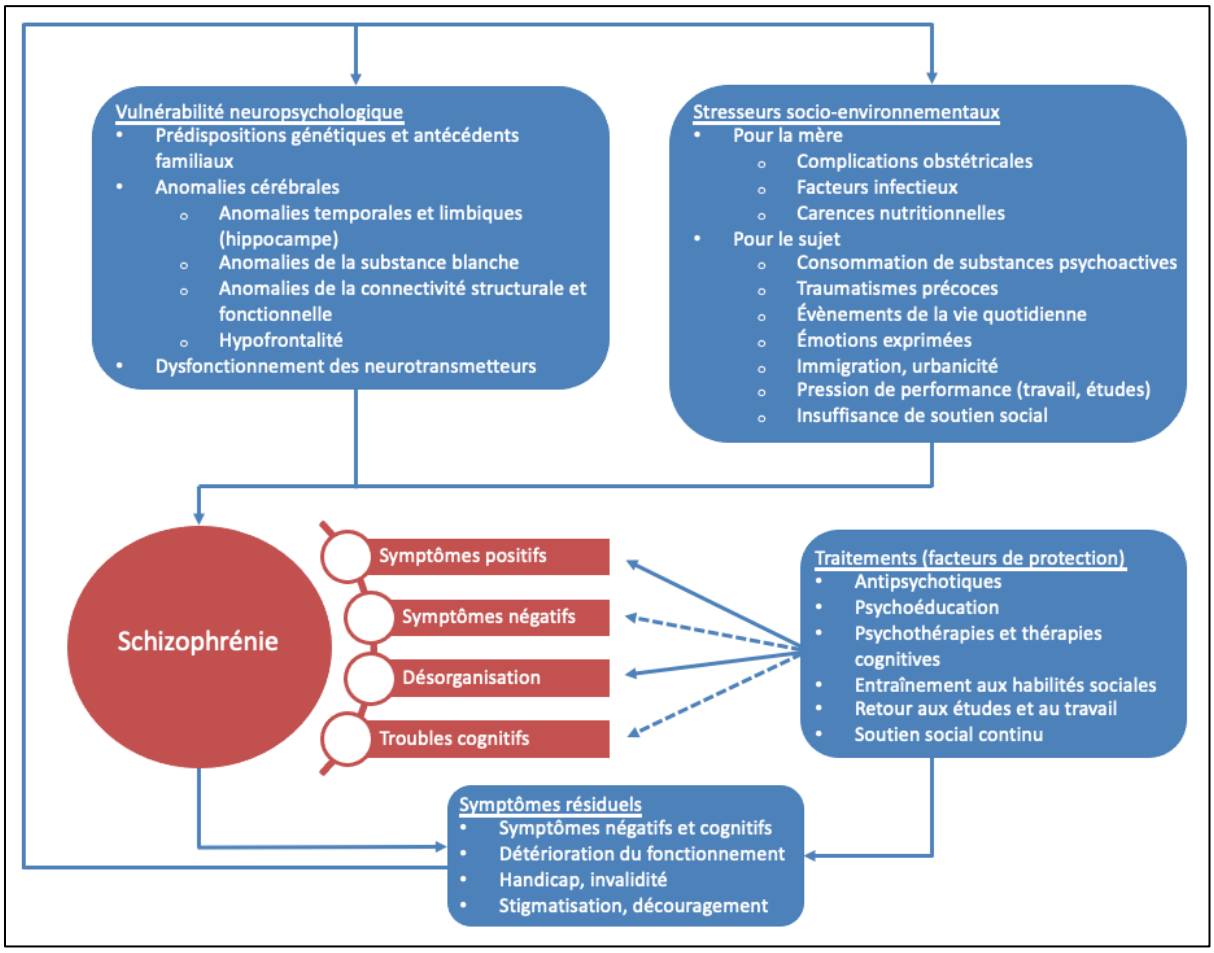


Figure 2 Modèle vulnérabilité-stress de la schizophrénie (adapté de Lalonde and Pinard, 1999)

III. Psychopathologie

D'un point de vue psychopathologique, la schizophrénie est caractérisée par un polymorphisme des tableaux cliniques et par l'association dans diverses proportions de symptômes positifs, de symptômes négatifs, d'une désorganisation du discours et du

comportement et de troubles cognitifs (Kahn et al., 2015; Maj et al., 2021; Owen et al., 2016)(DSM-5 et CIM-11).

Les symptômes positifs (SP) représentent les symptômes de base de la schizophrénie et constituent la dimension clinique qui permet habituellement d'établir son diagnostic (DSM-5, CIM-11). Ils concernent des comportements ou des pensées qui ne sont pas normalement présents chez une personne dénuée de trouble et qui reflètent un excès ou une distorsion du fonctionnement habituel. Il est admis que cette dimension comprend les idées délirantes (fausses croyances persistantes basées sur une inférence incorrecte de la réalité) et les hallucinations (perceptions sans objet à percevoir, pouvant solliciter les 5 sens, être intrapsychiques ou psychosensorielles pour les hallucinations auditives verbales) (Kahn et al., 2015). Les hallucinations auditivo-verbales sont présentes chez environ 70 à 75% des patients (Waters and Fernyhough, 2017). Ces dernières impactent la qualité de vie des patients et peuvent être à l'origine de comportements suicidaires (Hor and Taylor, 2010). Il existe un certain nombre d'outils d'évaluation symptomatiques et fonctionnels de cette dimension (Dollfus, 2019; chapitre 34 Tréhout et Dollfus) (Annexe 1).

Les symptômes négatifs (SN) restent à la périphérie des classifications diagnostiques dans la psychose, en partie à cause de leur subtilité et leur complexité diagnostique, de la mauvaise compréhension de leur apparition, de leur évolution et de leur relation avec les autres dimensions de la maladie (Dollfus and Lyne, 2017). Ils concernent des comportements, pensées ou émotions diminués ou absents d'un fonctionnement normal lié à la motivation, à l'intérêt ou à l'expression. Les SN comprennent 5 dimensions : l'alogie, l'émoussement affectif, l'anhédonie, l'avolition et le retrait social qui peuvent être classés en deux facteurs distincts : la dimension « réduction de l'expressivité » (comprenant l'alogie et l'émoussement affectif) et la dimension « avolition-apathie » (comprenant l'anhédonie, l'avolition et l'isolement social) (Correll and Schooler, 2020; Kirkpatrick et al., 2018; Messinger et al., 2011) (Figure 3).

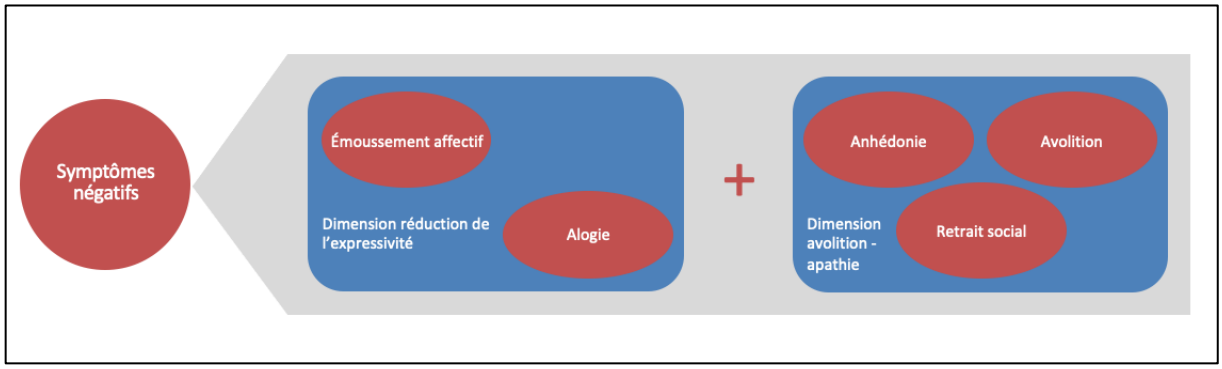


Figure 3 Symptômes négatifs et ses principales dimensions

L'anhédonie fait référence à une réduction de l'expression de plaisir éprouvé lors d'une activité agréable ou une réduction de l'anticipation du plaisir pour de futures activités agréables. L'avolition se définit comme un faible engagement dans une activité en raison d'un manque d'intérêt et de motivation. Le retrait social est une réduction des interactions sociales et de l'initiative en raison d'une indifférence ou d'un manque de désir pour autrui. L'alogie se caractérise par une réduction de la quantité de mots prononcés et de la quantité d'informations spontanément données en réponse à une question qui sont généralement courtes, monosyllabiques et très peu informatives. L'émoussement affectif est décrit comme une réduction de l'expression émotionnelle et de la réactivité aux évènements se manifestant par une diminution des expressions faciales et vocales et par une réduction de la gestualité (Correll and Schooler, 2020; Kirkpatrick and Fischer, 2006; Maj et al., 2021). Des études transversales ont mis en évidence que 50 à 60% des patients souffrant de schizophrénie (SZ) présentent au moins un SN de gravité modérée et qu'environ 10 à 30% d'entre eux en présentent deux ou plus. Les SN apparaissent classiquement durant la phase prodromique et avant le PEP (Galderisi et al., 2021b; Szkultecka-Dębek et al., 2015). Cinquante à 90% des SZ présentent des SN au cours de leur premier épisode de schizophrénie (PES) et parmi les patients présentant des SN, 73% de ces symptômes précèdent l'émergence des SP (Lyne et al., 2018, 2015, 2012). Les patients présentant des SN prédominants (c'est-à-dire avec une sévérité plus importante que les SP co-existants) représentent 40% des patients (Rabinowitz et al., 2013). L'évolution à long terme de ces symptômes est encore débattue, certaines équipes de recherche évoquent leur relative stabilité dans le temps et d'autres leur fluctuation et leur aggravation progressive (Austin et al., 2015; Lindenmayer et al., 1986). Environ 60%

des patients souffrent de SN persistants malgré un traitement antipsychotique bien conduit (Bobes et al., 2010; Rabinowitz et al., 2013). Ces symptômes sont généralement associés à un faible taux de rémission, à un mauvais fonctionnement au quotidien et à une moins bonne qualité de vie (Galderisi et al., 2021b; Marder and Galderisi, 2017).

Afin de mieux caractériser ces SN, un certain nombre d'échelles d'évaluation ont été crées (Dollfus, 2019; chapitre 34 Tréhout et Dollfus) (Annexe 1). Certaines permettent de distinguer la dimension « réduction de l'expressivité » de la dimension « avolition-apathie », comme notamment la Brief Negative Symptom Scale (BNSS) (Kirkpatrick et al., 2011) et la Self-evaluation of Negative Symptoms (SNS) (Bucci and Galderisi, 2017; Dollfus et al., 2019, 2016) (Figure 4). Ces deux dimensions semblent être associées à des anomalies neurobiologiques distinctes et à un retentissement psychosocial différent (Kaiser et al., 2017) avec notamment un plus mauvais fonctionnement social associé à la dimension « avolition-apathie » (Savill et al., 2016; Schlosser et al., 2015; Stiekema et al., 2016) et une plus forte association des déficits cognitifs à la dimension « réduction de l'expressivité » (Jang et al., 2016; Lim et al., 2016). Avec une prévalence d'environ 50% des SZ, la dimension « avolition-apathie » constitue le SN le plus fréquent dans la schizophrénie (Bortolon et al., 2018). Trente pourcents des patients présentant un PES continueront de présenter des hauts niveaux d'apathie après un an de suivi (Faerden et al., 2010). L'apathie est un symptôme trans-nosographique qui affecte les aspects cognitifs et comportementaux (en particulier la motivation) et de nombreux troubles psychiatriques et neurologiques. Elle est généralement associée à une mauvaise observance et à un mauvais pronostic chez les patients qui en souffrent (Caravaggio et al., 2018; Chase, 2011; van Reekum et al., 2005)et semble conditionner le devenir fonctionnel plus que les autres SN (Kiang et al., 2003). Enfin, il a été décrit que l'apathie pouvait également impacter négativement les capacités physiques et les aptitudes motrices à la fois chez des sujets âgés présentant un trouble neurodégénératif de type maladie de Parkinson (Henstra et al., 2019) mais également chez des SZ (Hartmann et al., 2015; Jakobsen et al., 2018; Servaas et al., 2019; Strauss et al., 2016), ce qui en fait une composante particulièrement intéressante qui sera explorée dans le cadre de mon travail de thèse.

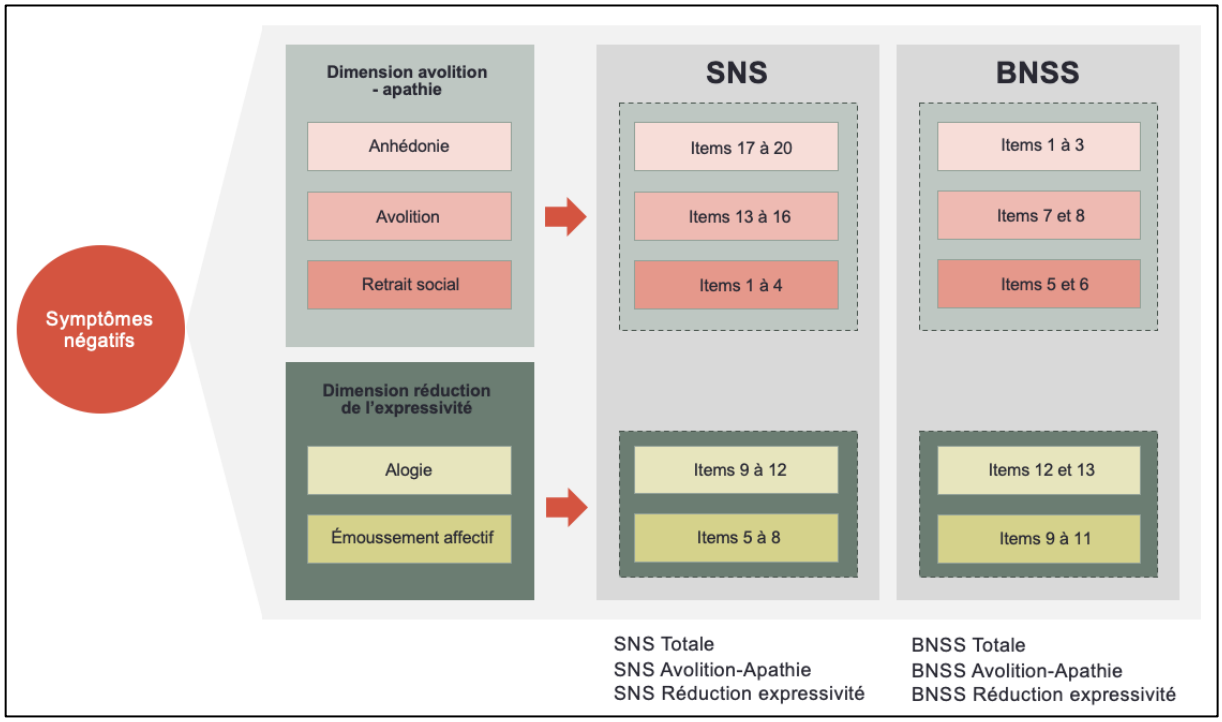


Figure 4 Symptômes négatifs et ses principales dimensions et catégories évaluées par la SNS et la BNSS

La désorganisation se caractérise par des troubles de la pensée formelle (TPF) (construction multidimensionnelle impliquant des troubles de la pensée, du langage et de la communication tels que le relâchement des associations, des blocages et des paraphasies sémantiques et phonémiques), une bizarrerie de comportement et des affects inappropriés (Roche et al., 2015). Cette dimension symptomatique est un domaine central et interconnecté aux autres manifestations cliniques du trouble comme la distorsion de la réalité, la catatonie, la diminution de l'expressivité, l'anhédonie/retrait affectif, la manie et la dépression (Peralta et al., 2020). La désorganisation est fortement associée au fonctionnement cognitif et au fonctionnement global des SZ (Minor and Lysaker, 2014; Rocca et al., 2018). En effet, la revue de la littérature publiée récemment par Oeztuerk et al., a mis en évidence que la sévérité des TPF représentait un facteur prédictif majeur d'un mauvais fonctionnement social, du chômage, des rechutes et des réhospitalisations chez les jeunes patients à un stade évolutif précoce de schizophrénie mais également un facteur prédictif majeur de transition vers la psychose chez les sujets à ultra haut risque (Oeztuerk et al., 2022). Sur le plan neurocognitif, des corrélations ont été mises en évidence dans cette même étude entre les déficits attentionnels, les fonctions exécutives, les capacités de mémoire verbale et les TPF. De même,

le syndrome dysexécutif serait un potentiel facteur prédictif des TPF. Également, les symptômes de désorganisation auraient tendance à co-varier avec les SP pendant les épisodes psychotiques aigus et avec les SN dans la phase chronique de la maladie. Actuellement, il n'y a pas de traitement pharmacologique spécifique de cette dimension symptomatique bien qu'elle réponde habituellement aux antipsychotiques pendant les phases aiguës de la psychose (Maj et al., 2021).

Bien que les troubles cognitifs (TC) ne fassent pas partie des critères diagnostiques de la schizophrénie dans les principaux manuels de classification (DSM-5 et CIM-11), ils sont désormais reconnus comme faisant partie intégrante des troubles, de par leur implication dans la physiopathologie de la schizophrénie et leurs conséquences sur le fonctionnement global des patients (Kahn and Keefe, 2013). Quatre-vingt à 98% des SZ présentent des TC (Keefe et al., 2005) avec des performances inférieures à celles des sujets sains en moyenne entre 1 et 2 déviations standard (Bora et al., 2010; Keefe and Fenton, 2007). La gamme des déficits cognitifs dans cette population est large, avec des altérations plus robustes et reproductibles dans les domaines des fonctions exécutives, de la mémoire épisodique, de la mémoire de travail, de l'attention, de la résolution de problèmes, de la vitesse de traitement de l'information et de la cognition sociale (Green and Nuechterlein, 1999; Nuechterlein et al., 2004; Tréhout, 2015; thèse de médecine). Ces dysfonctions cognitives apparaitraient généralement une dizaine d'années avant l'émergence de la psychose et s'aggraveraient avec la progression de la maladie (Kahn and Sommer, 2015). Les déficits cognitifs sont considérés comme les symptômes les plus invalidants et comme l'un des meilleurs prédicteurs de l'incapacité fonctionnelle à long terme (Green et al., 2004; Harvey and Strassnig, 2012). En effet, 25% des patients ont un mauvais pronostic à long terme en raison de leurs TC (Zipursky et al., 2013).

Bien que les SN et les TC soient considérées comme des domaines distincts de la psychopathologie de la schizophrénie, des caractéristiques communes suggèrent que les symptômes d'un domaine peuvent renforcer les symptômes de l'autre domaine ou qu'ils peuvent provenir de l'altération de structures neurobiologiques similaires (Foussias et al., 2014; Millan et al., 2014). Les SN et les TC sont souvent corrélés (Ebrahimi et al., 2021; Marder and Galderisi, 2017; Meyer et al., 2014), ils sont étroitement associés au fonctionnement du

quotidien et ils sont responsables de l'invalidité à long terme et du fardeau associé à la maladie en lien notamment avec le nombre limité d'options thérapeutiques et sur la sous-reconnaissance de ces symptômes (Harvey and Strassnig, 2012; Malaspina et al., 2014). Par ailleurs, les SN et les TC sont associés à des anomalies cardiométaboliques plus fréquentes et à de moins bonnes capacités physiques. En effet, Sicras-Mainar et al. ont mis en évidence que la prévalence du syndrome métabolique (SMet) était significativement plus élevée chez les patients présentant des SN comparativement à ceux qui n'en présentaient pas (43,9% versus 34,9%, P = 0,002) (Sicras-Mainar et al., 2015). De même que pour les SN, les déficits cognitifs sont souvent associés à une moins bonne santé physique et à une augmentation des facteurs de risque cardiovasculaires. Hagi et al., dans leur méta-analyse recensant 27 études et 10 174 patients, ont mis en évidence que les déficits cognitifs les plus sévères étaient présents chez les patients qui présentaient un SMet (13 études ; n = 2800 ; taille d'effet = 0,31 ; IC95% : 0,13-0,50 ; P = 0,001), un diabète (8 études ; n = 2976 ; taille d'effet = 0,32 ; IC95% : 0,23-0,42 ; P > 0,001), ou une hypertension artérielle (5 études ; n = 1899 ; taille d'effet = 0,21 ; IC95% : 0,11-0,31 ; P < 0,001) (Hagi et al., 2021). Ces deux dimensions évoluent généralement vers la chronicité, elles ne sont pas sensibles aux approches pharmacologiques usuelles et représentent ainsi des cibles thérapeutiques majeures (Figure 5) (Correll and Schooler, 2020; Galderisi et al., 2021a; Vita et al., 2022; Wu et al., 2021).

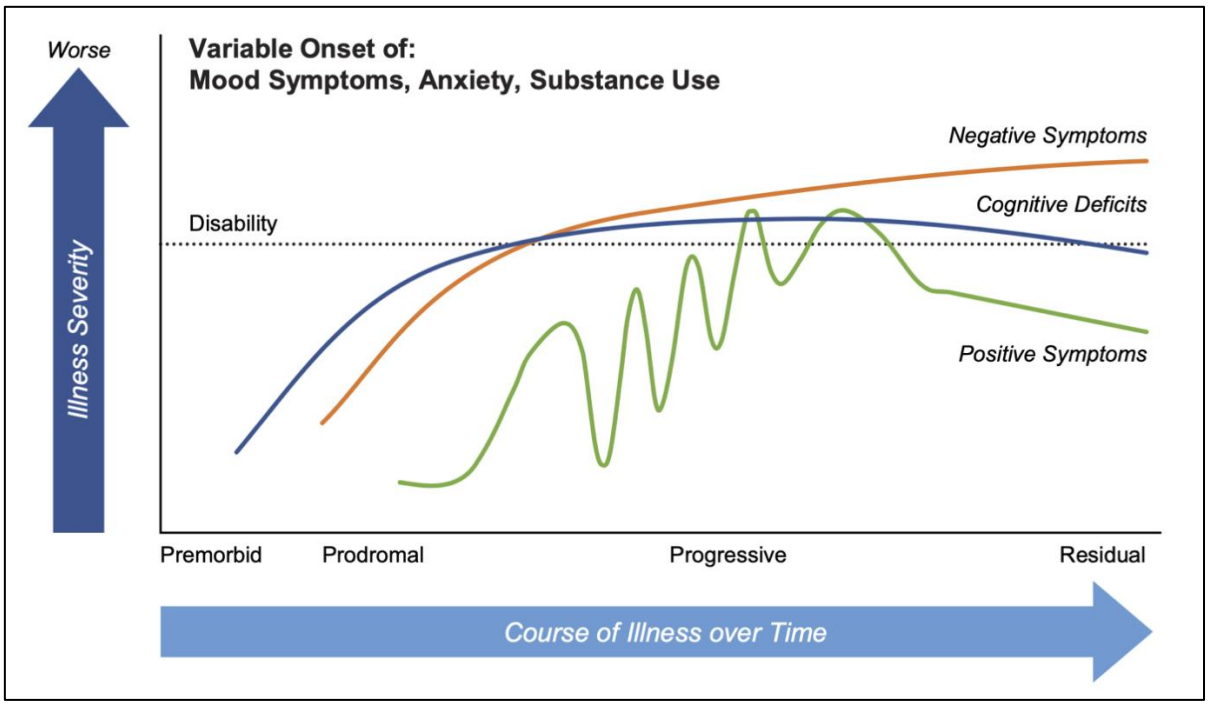


Figure 5 Modalités évolutives des principales dimensions symptomatiques de la schizophrénie (issue de Correll and Schooler, 2020)

Enfin, la schizophrénie se manifeste par d'autres dimensions symptomatiques comme les anomalies motrices (la catatonie, les symptômes extrapyramidaux et les signes neurologiques mineurs) (Maj et al., 2021; Peralta and Cuesta, 2017) et les symptômes thymiques (Peralta and Cuesta, 2009). Bien que la catatonie et les symptômes extrapyramidaux représentent des manifestations phénotypiques bien connues de nombreux troubles psychiatriques avec des implications cliniques et thérapeutiques communément admises, les signes neurologiques mineurs représentent quant à eux des anomalies subtiles et infra-cliniques qui ne sont généralement pas évaluées en pratique clinique mais représentent des candidats endophénotypiques pour de nombreux troubles psychiatriques (Heinrichs and Buchanan, 1988; Weickert et al., 2013). Des symptômes thymiques majeurs sont également retrouvé dans environ 30% des cas de schizophrénie au cours d'un épisode aigu, leur prévalence atteint 70% lorsque l'on considère les évaluations de l'humeur durant la vie entière (Peralta and Cuesta, 2009). Enfin, les SZ présentent un risque de suicide et de tentatives de suicide élevé avec une prévalence vie entière de 5% et entre 25 à 50%, respectivement (Bai et al., 2021; Cassidy et al., 2018), représentant une augmentation de 50 à 100 fois de la suicidalité comparativement à la population générale. Une méta-analyse de

81 études a révélé que les SZ qui déclaraient des idéations suicidaires avaient un risque de suicide ultérieur 5,8 fois plus élevé que les SZ sans idéation suicidaire (Hubers et al., 2018).

IV. Prise en charge pharmacologique et non-pharmacologique

1. Prise en charge pharmacologique

Les antipsychotiques restent la pierre angulaire du traitement de la schizophrénie (Lally and MacCabe, 2015). Dans les épisodes psychotiques aigus, ils améliorent les symptômes de la schizophrénie chez 81% des patients présentant un PES et améliorent les symptômes de la schizophrénie chronique chez 51% des patients (Haddad and Correll, 2018). Ils réduisent le risque de rechute psychotique et de réhospitalisation à hauteur de 60 à 65% avec un nombre de sujets à traiter de 3 à 5 patients (Leucht et al., 2012). Également, ils diminuent la mortalité à long terme toutes causes confondues y compris d'origine cardiaque (Keinänen et al., 2018; Kishi et al., 2016; Oh et al., 2021; Taipale et al., 2020; Tiihonen et al., 2009; Vermeulen et al., 2017). Les antipsychotiques sont efficaces pour traiter les SP en réduisant la transmission monoaminergique dopaminergique par antagonisme des récepteurs D2 sous corticaux (Lally and MacCabe, 2015). On distingue classiquement les molécules dites de première génération ou antipsychotiques classiques ou typiques et les antipsychotiques de deuxième génération (AP2G) également appelés atypiques. Leurs différences pharmacologiques sont établies selon un certain nombre de critères comme leur mode d'action, leur affinité réceptorielle ou leur profile d'effets indésirables (Miyamoto et al., 2005) (Tréhout, 2015; thèse de médecine). Toutefois, il n'a pas été rapporté de différence significative d'efficacité sur les SP entre les antipsychotiques de première génération et ceux de 2e génération (Zhang et al., 2013). Cependant, la plupart des recommandations internationales recommandent d'utiliser préférentiellement les AP2G en première intention (Leucht et al., 2021). D'autre part, il s'avère que la clozapine et l'olanzapine, deux AP2G, pourraient avoir une place de choix dans les options thérapeutiques après avoir démontré une

meilleure efficacité clinique sur l'ensemble des dimensions symptomatiques de la schizophrénie dans certaines études récentes (Kishimoto et al., 2019; Wagner et al., 2021). L'étude de cohorte menée par Tiihonen et al., réalisée chez 62 250 patients, a mis en évidence que la combinaison de clozapine et d'aripiprazole était associée à un plus faible risque de rechute et de réhospitalisation (Tiihonen et al., 2019). Les AP2G sont décrits comme moins délétères sur la symptomatologie négative et cognitive. Ils bénéficient d'un meilleur profil de tolérance neurologique et sont moins à risque d'être interrompus par les patients (Zhang et al., 2013). L'efficacité des antipsychotiques sur les SN et les TC est quant à elle nulle ou apporte des effets bénéfiques non-significatifs (Aleman et al., 2017; Fusar-Poli et al., 2015; Nielsen et al., 2015; Ventriglio et al., 2021). Seuls les SN dit « secondaires » à la dépression, aux SP, ou aux effets indésirables des antipsychotiques pourraient être partiellement atténués par certains AP2G comme l'aripiprazole ou l'amisulpride (Galderisi et al., 2021b). Ainsi, ces deux dimensions symptomatiques (SN et TC) retiennent l'attention des chercheurs et des cliniciens dans l'objectif de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour cibler la rémission, le rétablissement et l'amélioration de la qualité de vie liée à la santé des SZ (Galderisi et al., 2021a; Vita et al., 2022). En effet, malgré l'avancée de la recherche dans le domaine, l'efficacité et l'efficience des antipsychotiques existants ne parviennent pas à répondre à l'ensemble des spectres de symptômes et de déficits fonctionnels inhérents à la maladie (Forray and Buller, 2017; Keshavan et al., 2017).

Malgré des recherches intensives menées dans le champ de la schizophrénie, il apparaît que les pratiques thérapeutiques actuelles soient encore sous-optimales. En effet, une revue systématique de la littérature datant de 2012 basée sur 50 études de résultats (traduction littérale du terme anglophone «outcomes studies») a rapporté que seuls 13,5% des SZ répondaient aux critères de rétablissement clinique et social (défini comme la disparition des symptômes psychotiques, un retour à un fonctionnement prémorbide et comme l'indépendance économique et résidentielle, sur une période d'au moins 2 ans), autrement dit 1 patient sur 7 seulement (Jääskeläinen et al., 2013). Dans la revue systématique de Huxley et al., recensant les résultats de 47 études publiées entre 2000 et 2020 chez 13 430 patients, 37,75% des patients souffrant de multiples épisodes de schizophrénie et 57,14% des patients souffrant d'un PES remplissaient les critères de

rétablissement complet (Huxley et al., 2021). Plus globalement, environ 20% des patients auront un bon pronostic et seront capables de participer au marché du travail sans besoin de soutien psychopharmacologique sur le long terme, 30% auront un bon pronostic mais nécessiteront la prise chronique d'un traitement pharmacologique et environ 50% d'entre eux évolueront vers la chronicité avec différents degrés de symptômes résiduels et d'incapacité (Hasan et al., 2013; Kessler et al., 2007; Schennach et al., 2015). Enfin, près de 34% des patients ne répondront pas aux antipsychotiques usuels et constitueront le groupe de patients souffrant de « schizophrénie résistante aux traitements » (Potkin et al., 2020). Environ 1/3 de ces patients résistants répondront à la clozapine, le *gold standard* dans toutes les recommandations internationales dans cette population spécifique (Siskind et al., 2016), mais 40 à 60% d'entre eux n'y répondront pas et constitueront ainsi le groupe de patients souffrant de « schizophrénie ultra-résistante » (Siskind et al., 2017).

Les nouvelles découvertes dans la physiopathologie de la schizophrénie ont permis l'expansion de nouvelles approches pharmacologiques et la mise en place de biomarqueurs plus fiables notamment en ce qui concerne les TC et les SN (Ľupták et al., 2021). De récentes revues ont révélé que les agents aux propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires ou neuroprotectrices, les agonistes dopaminergiques, les agents modulant la transmission glutamatergique tels que les inhibiteurs du transporteur de la glycine ou les activateurs allostériques des récepteurs AMPA, ou encore la transmission muscarinique, les inhibiteurs de la phosphodiestérase et les stéroïdes pourraient avoir des effets bénéfiques sur les SN et les TC mais des études de plus grande envergure restent nécessaires (Galderisi et al., 2021a; Martínez et al., 2021; Tréhout, 2015; thèse de médecine; Ventriglio et al., 2021). Ainsi, les traitements à l'étude apportent des avancées intéressantes mais les raisons potentielles des effets thérapeutiques insuffisamment satisfaisants de ces nouvelles molécules sur les TC et les SN pourraient être dues à leurs multiples domaines et aux mécanismes complexes sous-tendant chaque domaine. Ainsi, le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques non-médicamenteuses apparaît crucial pour accompagner les SZ dans un rétablissement le plus global.

2. Prise en charge non-pharmacologique

Au cours des deux dernières décennies, nous avons assisté à un intérêt croissant des équipes de recherche et des cliniciens pour les prises en charge non-pharmacologiques ou les interventions dites non-médicamenteuses. Les raisons à cela concernent les limites des antipsychotiques usuels, les taux élevés de non-adhésion aux traitements en lien avec leurs effets indésirables et le risque de rechute psychotique associé et enfin devant l'incapacité à obtenir un rétablissement complet grâce aux antipsychotiques seuls.

De manière plus accessible en pratique courante comparativement aux pistes pharmacologiques à l'étude, la supplémentation en vitamine D, la co-prescription de psychobiotiques (probiotiques et prébiotiques) et de nutriments aux propriétés anti-inflammatoires ont apporté des résultats intéressants à la fois en termes de réduction de la symptomatologie psychotique mais également en termes d'amélioration du profil métabolique des SZ (Abboud et al., 2021; G. B. Fond et al., 2020; Ghaderi et al., 2019; Liu et al., 2021; Munawar et al., 2021; Zagórska et al., 2020). Pris ensemble, ces interventions ont permis d'introduire les concepts de « psychonutrition » (Aucoin et al., 2020; Cha and Yang, 2020; Cherak et al., 2020; G. Fond et al., 2020; Sarris et al., 2022) et de « psychiatrie du mode de vie » faisant référence à des comportements de santé tels que l'activité physique (AP), l'alimentation, le tabagisme et le sommeil qui seront détaillés plus tard dans ce travail (Deenik et al., 2018; Fernández-Abascal et al., 2021; Firth et al., 2020).

Les approches non-pharmacologiques comprennent également les stratégies de stimulation cérébrale non-invasives telles que la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS), la stimulation transcânienne à courant continu (tDCS) et l'électroconvulsivothérapie (ECT) qui permettent de stimuler ou d'inhiber l'excitabilité corticale. Ces stratégies thérapeutiques ont montré leur efficacité dans la réduction des hallucinations auditives, des SN ou des TC. Ils ont également trouvé leur place comme options thérapeutiques des schizophrénies résistantes ou ultra-résistantes en cas de réponse insuffisante à la clozapine (Ali et al., 2019; Brunelin et al., 2021; Guttesen et al., 2021; Nathou et al., 2019; Wu et al., 2021).

Enfin, la réhabilitation psychosociale représente une approche non-pharmacologique complète et multidimensionnelle comprenant un large éventail d'interventions axées sur le

rétablissement : le *case management*, la remédiation cognitive, les thérapies cognitives et comportementales, la psychoéducation, l'entraînement aux habiletés sociales, la réduction de la stigmatisation, le soutient familial (Profamille) et l'accompagnement vers la réinsertion social et professionnelle (Franck, 2021; Lecardeur et al., 2018; Lecomte et al., 2014; Turner et al., 2018; Ventriglio et al., 2020; Vita et al., 2021). Ces interventions se concentrent sur l'éducation, l'explication, l'évaluation, le soutien, le renforcement de la réalité, le renforcement cognitif, la facilitation des relations sociales et de la communication, la gestion des comportements à risque (conduites suicidaires notamment), le traitement des symptômes non-psychotiques et l'amélioration des compétences des patients dans leur organisation de la vie quotidienne.

V. Place des technologies digitales

Les demandes de soins des usagers de la santé mentale et notamment dans le champ des troubles psychotiques ont augmenté considérablement à l'échelle mondiale ces dernières années. Cependant, les ressources des services de santé mentale n'ont pas progressé pour répondre de manière synergique et efficace à cette demande croissante (Timakum et al., 2022). Il en va de même pour l'accès aux soins somatiques qui reste bien souvent difficile pour ces populations. Ce phénomène s'est d'ailleurs particulièrement accentué depuis la mise en place des mesures de confinement sanitaire en lien avec la pandémie de SARS-Cov-2 (Crawford and Serhal, 2020). Cela a entraîné une pression sur la capacité des services entraînant des temps d'attente de prise en charge plus longs pour les personnes ayant besoin d'aide conduisant parfois même à des soins inadaptés ou à une absence de soins. Par ailleurs, dans le domaine de la recherche, historiquement, les essais cliniques étaient et sont encore menés en utilisant des approches conventionnelles en « face à face » pour le recrutement, la dispensation des interventions et la collecte des données (Rosa et al., 2015). Là encore, certaines barrières et notamment géographiques peuvent exister dans le recrutement et la participation des patients. Cependant et de nos jours, la plupart des usagers de la santé et les entreprises comptent désormais sur de multiples plateformes électroniques « connectées » dont la plupart ont intégré cette technologie dans leur vie quotidienne.

Dans ce contexte, la santé numérique, définie au sens large par l'OMS comme « *le domaine de connaissances et de pratiques associé au développement et à l'utilisation des technologies numériques pour améliorer la santé* » s'est considérablement développée ces dernières années (Jandoo, 2020). Les technologies de l'information et de la communication et les technologies électroniques de soins de santé mentale ou *e-mental health technologies* (technologies numériques et électroniques qui utilisent les nouveaux médias tels que les appareils mobiles ou internet) ou la télémédecine (prestation de service de santé, où la distance est un facteur critique, et qui permet l'échange d'informations valables pour le diagnostic, le traitement et la prévention des maladies) ont été développées pour soutenir le bien-être mental en prévenant la maladie mentale dans une perspective d'autogestion (Cunningham et al., 2014; Goldberg et al., 2022). Ces technologies offrent une voie prometteuse pour relever les défis cliniques et scientifiques sus-mentionnés en facilitant l'accès et la qualité des services de santé mentale. L'utilisation de ces technologies a le potentiel d'augmenter le rapport coût-efficacité (Donker et al., 2015), d'élargir l'accès aux ressources en santé mentale (Raney et al., 2017), de réduire la stigmatisation associée à la recherche (Kim et al., 2022) et de fournir des services personnalisés (Perna et al., 2018).

Un certain nombre d'études ont été menées tout récemment sur ce sujet en santé mentale. Dans le champ des psychoses et de la schizophrénie, Reilly et al., (2019) ont recensé les outils de santé digitale et évalué leur intérêt dans la e-détection, le e-pronostic et le e-traitement des sujets à haut risque de transition psychotique. En ce qui concerne la e-détection, il a été constaté que ces jeunes patients consultaient fréquemment des sites internet ou des forums à la recherche d'informations sur leur santé mentale au fur et à mesure que leurs symptômes se développent (Birnbaum et al., 2018). A titre d'exemple, l'identification précoce de ces patients pourrait être possible grâce à des stratégies de détection numérique avec par exemple une analyse automatisée des anomalies linguistiques reconnues chez les patients à haut risque de transition (Bedi et al., 2015; Corcoran et al., 2018). En ce qui concerne l'e-évaluation du pronostic évolutif, le téléphone portable a pu être utilisé pour que les patients puissent réaliser des auto-mesures quotidiennes dans le but de mettre en évidence des changements de leur état mental (Dubad et al., 2018). D'autre part, le phénotypage numérique apparaît être une nouvelle technique d'investigation par laquelle

des mesures passives de l'activité du téléphone mobile sont enregistrées en temps réel (Insel, 2017). Ces mesures peuvent inclure l'interaction du participant avec son téléphone ainsi que des mesures de son activité ou de ses mouvements. Les données passives ont l'intérêt de fournir une lecture continue et quotidienne, ne nécessitant aucun contrôle actif du participant. Ces données sont également valables sur le plan écologique et le risque d'attrition des sujets est réduit. Enfin, en ce qui concerne le e-traitement, les interventions digitales à l'étude concernent la thérapie par avatar (Craig et al., 2018), des programmes de thérapie comportementale et cognitive pour les hallucinations (S.-W. Kim et al., 2018), ou des supports de paire-aidance (Naslund et al., 2016). Cependant, les auteurs ont fait le constat que ces technologies restaient sous-utilisées dans cette population et que certaines limites à l'utilisation de ces technologies pouvaient persister : validité des auto-questionnaires utilisés en population non-clinique, risques de faux-positifs, considérations éthiques notamment l'obtention d'un consentement éclairé, la sécurisation des données et l'anonymisation des données, ou encore le risque potentiel de majoration des idées délirantes interprétatives ou persécutives.

Plusieurs équipes se sont quant à elles intéressées à la place des *e-technologies* dans la prévention des rechutes et l'accompagnement du rétablissement chez des patients souffrant d'une pathologie psychotique émergente (PEP ou PES) (Haesebaert et al., 2021; Lal et al., 2021, 2020; Torous et al., 2019). D'autres équipes se sont intéressées à l'utilisation d'une application pour téléphone mobile pour réduire les comportements sédentaires dans cette même population (Bailey et al., 2022). D'autres études ont été menées chez les patients à un stade plus chronique de leur trouble et notamment chez les SZ et les patients souffrant de psychose (Alvarez-Jimenez et al., 2015; Joseph Firth et al., 2016a; Firth and Torous, 2015). Enfin, d'autres équipes se sont intéressées à l'utilisation de ces technologies pour soutenir les interventions sur le mode de vie ciblant la perte de poids notamment chez les patients en surpoids ou obèses souffrant de trouble psychotique chronique (Naslund et al., 2015) ou pour réduire les comportements sédentaires (Bailey et al., 2022), avec des résultats très prometteurs.

II. SANTÉ PHYSIQUE ET SCHIZOPHRÉNIE

I. Généralités

Les patients atteints de troubles mentaux graves et en particulier les SZ présentent un faible niveau d'AP et un mode de vie sédentaire comparativement à la population générale (Laursen et al., 2014). Ce mode de vie contribue à l'émergence de dérèglements cardiométaboliques et de facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV) à l'origine de maladies cardiovasculaires (MCV) évitables (Marc De Hert et al., 2011a) attribués, d'une part, aux effets indésirables des traitements (Mitchell et al., 2013; S.-I. Wu et al., 2015), mais également à des facteurs intrinsèques à la pathologie tels que des prédispositions génétiques (Andreassen et al., 2013; Malan-Müller et al., 2016), des anomalies biologiques, des facteurs socio-environnementaux indépendants de l'utilisation d'antipsychotiques (Kucukgoncu et al., 2019; Misiak et al., 2017; Pillinger et al., 2017) ou encore des inégalités d'accès aux soins (Marc De Hert et al., 2011a; Mitchell et al., 2009). Pris ensemble, ces maladies chroniques peuvent impacter la condition physique des patients et entraîner une augmentation de la morbi-mortalité toutes causes confondues (Figure 6).

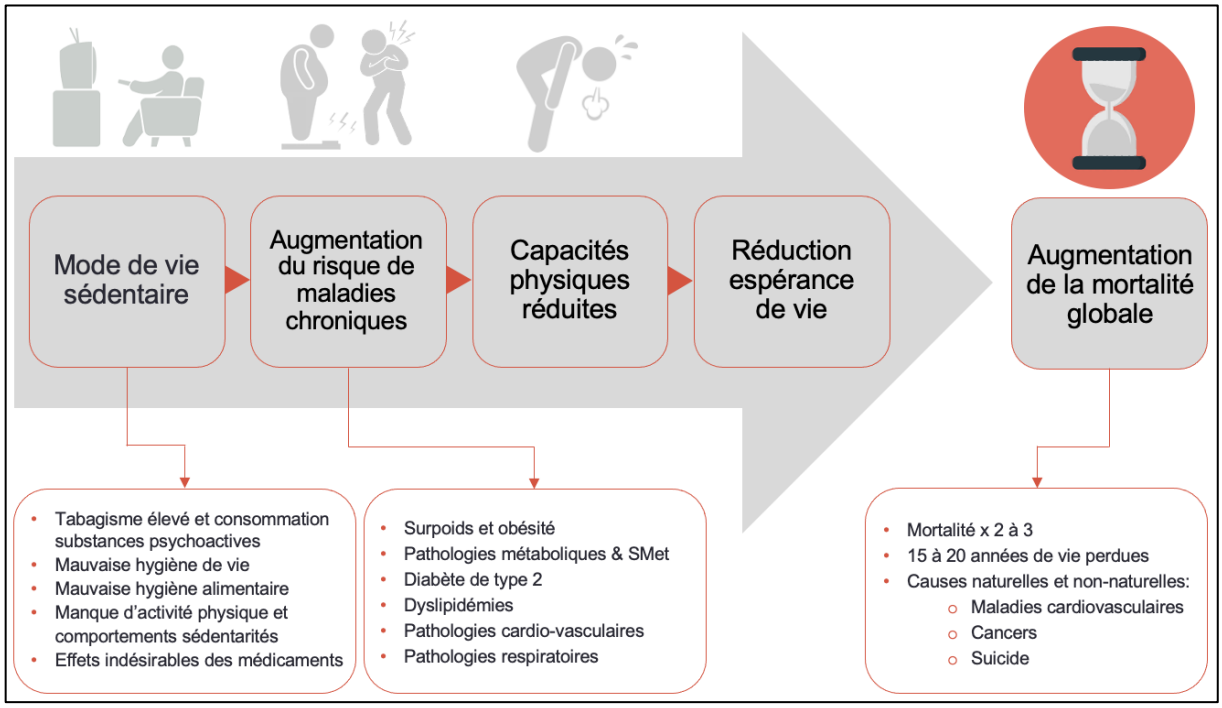


Figure 6 Liens entre le mode de vie, les maladies chroniques, les capacités physiques et l'augmentation de la mortalité globale chez les patients souffrant de schizophrénie

II. Effets des antipsychotiques

Malgré la place centrale qu'occupent les antipsychotiques dans le traitement de la schizophrénie, ils ne sont pas dénués d'effets indésirables cardiométaboliques, notamment les AP2G. En effet, ces traitements peuvent induire, par des mécanismes physiopathologiques complexes et multifactoriels, une hyperphagie, une prise de poids importante, une dégradation du métabolisme glucidique avec hyperglycémie, insulino-résistance et hypoadiponectinémie, des modifications lipidiques pro-athérogènes, une hypertension artérielle, et un allongement du segment QT, le tout conduisant à un sur-risque de SMet et de diabète déjà présent chez les patients comme nous le détaillerons plus tard (Abosi et al., 2018; Marc De Hert et al., 2011b; Ferreira et al., 2020; Singh et al., 2019).

Concernant la prise de poids induite par les antipsychotiques, il a été décrit qu'elle était rapide et importante dans la période initiale après l'instauration du traitement et elle continuerait de s'aggraver sur le long terme, touchant plus sévèrement les jeunes patients (Prestwood et al., 2021). En effet, la prise de poids liée à la prise d'antipsychotiques est l'un

des effets indésirables les plus fréquents chez les enfants et les jeunes adultes et survient chez plus de 80% d'entre eux (Correll et al., 2009). Vandenberghe et al., ont mis en évidence qu'une prise de poids précoce supérieure à 5% du poids initial dans le premier mois de traitement était le meilleur facteur prédictif de la prise de poids à long terme (prise de poids > 15% à trois mois et > 20% après 12 mois) (Vandenberghe et al., 2015). De même, cette équipe a montré qu'une augmentation des lipidiques pro-athérogènes (triglycérides, cholestérol total et LDL-cholestérol) ainsi qu'une baisse du HDL-cholestérol supérieures à 5% de leur valeur initiale dans le premier mois de traitement était le meilleur facteur prédictif de modifications lipidiques pathologiques durables après 3 mois de traitement (augmentation > 30% du cholestérol total, > 40% du LDL-cholestérol, > 55% des triglycérides et diminution > 20% du HDL-cholestérol) (Delacrétaz et al., 2018).

Les mécanismes physiopathologiques sous-tendant la prise de poids et les effets indésirables cardiométaboliques induits par les antipsychotiques sont divers, complexes et multifactoriels. Ils résident notamment dans les propriétés pharmacologiques et les interactions des antipsychotiques avec les récepteurs des neurotransmetteurs (Figure 7) (Carli et al., 2021; Libowitz and Nurmi, 2021). Il est à préciser que les deux molécules reconnues comme étant les plus efficaces sur la plupart des dimensions symptomatiques de la maladie, également utilisés dans l'indication du traitement des schizophrénies pharmaco-résistantes, sont la clozapine et l'olanzapine. En revanche, ces deux molécules sont associées à un plus grand risque d'effets indésirables cardiométaboliques (Carli et al., 2021; Cooper et al., 2016; Leucht et al., 2013). La prévalence du SMet induit par la clozapine ou l'olanzapine est plus élevée comparativement aux autres AP2G et se situerait entre 25 et 50% en fonction des études (Bai et al., 2009; Rummel-Kluge et al., 2010). Par ailleurs, le risque de développer un SMet chez ces patients est majoré chez ceux qui présentent un faible statut socio-économique (rapport de risque = 3,1) (Dubath et al., 2021). Enfin, la polymédication des AP2G est également associée à une augmentation du risque de SMet (Bai et al., 2011).

AAPs	Negative/Cognitive Symptoms Improvement	Weight Gain	Diabetes (T2D)	Dyslipidemia	Parkinsonism
Clozapine	++++	+++	+++	+++	0
Olanzapine	+++	+++	+++	+++	+/−
Quetiapine	++	++	++	++	+/−
Risperidone	++	++	++	++	++
Amisulpride	++	++	++	++	++
Asenapine	++	+	+	+	+
Lurasidone	++	+	+	+	+
Ziprasidone	++	+	+	+	+
Aripiprazole	++	+	+	+	+

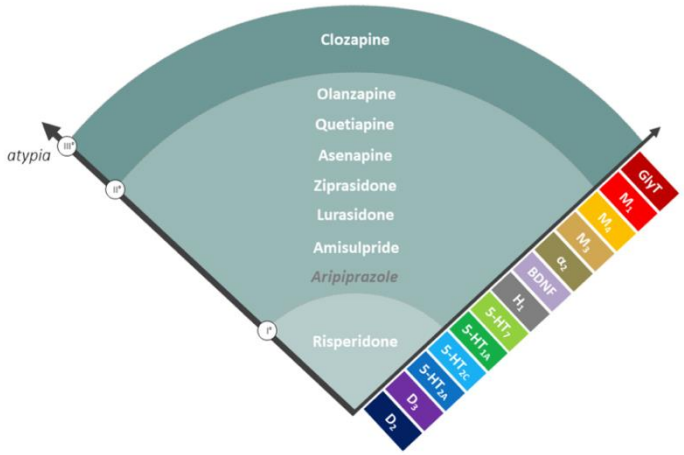


Figure 7 Concept du spectre d'atypie (issue de Carli et al., 2021)

Des prédispositions génétiques ont également été décrites chez les SZ entre l'immuno-inflammation intrinsèque à la schizophrénie, la prise de poids et la survenue d'effets indésirables cardiométaboliques et ce, indépendamment de la prise d'antipsychotiques (Figure 8) (Prestwood et al., 2021). Ainsi, les perturbations métaboliques survenant chez les patients souffrant d'un PEP non-traité seraient dues à une combinaison de dysfonctionnements métaboliques au niveau de plusieurs organes périphériques comprenant les muscles squelettiques, le pancréas et le tissu adipeux. D'autre part, la dysrégulation des cytokines inflammatoires dans le sang alimenterait un état inflammatoire systémique qui exacerberait à son tour les anomalies métaboliques intrinsèques à la psychose débutante. L'instauration précoce d'un traitement antipsychotique, à son tour, pourrait venir exacerber les anomalies métaboliques et inflammatoires intrinsèques à la psychose. Au fil du temps, ces anomalies persistantes sur le long terme, associées à la prise d'antipsychotiques, entraînerait une prise de poids encore plus importante à court terme.

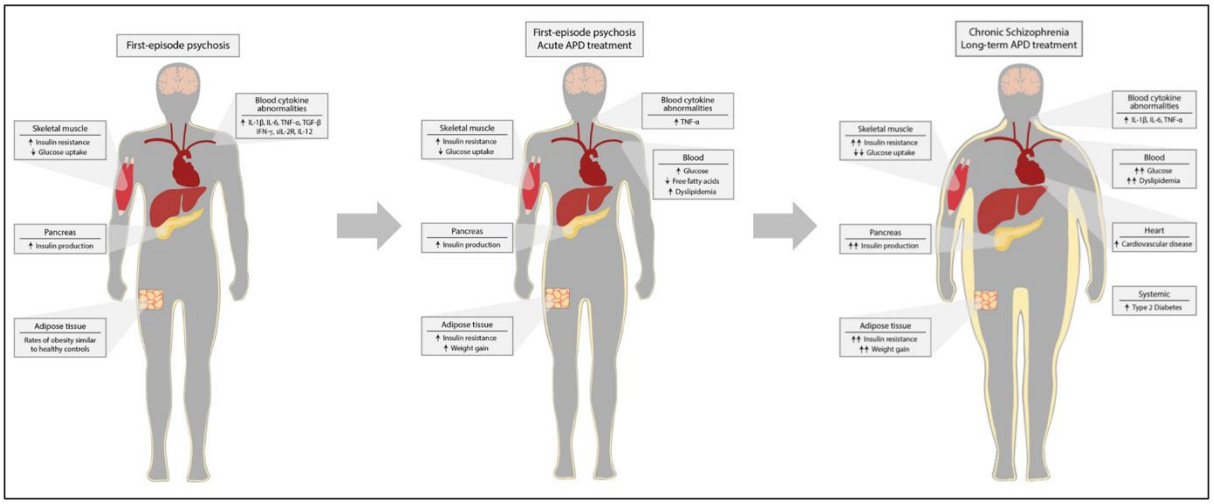


Figure 8 Inflammation et dysfonctionnement métabolique à travers le temps et le traitement de la psychose (issue de Prestwood et al., 2021)

D'autre part, l'altération de l'anticipation des comportements de récompense alimentaire, de la signalisation neuroendocrine et de l'expression des neuropeptides hypothalamiques orexigènes et anorexigènes, le déséquilibre de l'homéostasie énergétique et la réduction de la dépense énergétique ont été associés aux antipsychotiques (Figure 9) (Prestwood et al., 2021; Singh et al., 2019). De plus, les antipsychotiques auraient également des effets indésirables sur le système cardiovasculaire de par leur activité antagoniste sur les récepteurs alpha-adrénergiques (Hermesh et al., 2000; D. D. Kim et al., 2018; Piascik and Perez, 2001). Il a également été proposé qu'une prévalence élevée d'incompétence chronotrope (incapacité d'accélérer la fréquence cardiaque en réponse à de l'exercice physique ou pour satisfaire des besoins métaboliques) (Herbsleb et al., 2018; D. D. Kim et al., 2018), une AP réduite du système vagal efférent (Ostermann et al., 2013) et un dysfonctionnement mitochondrial (Rosenfeld et al., 2011; Verge et al., 2011) pouvaient être des facteurs spécifiques liés à la capacité physique des patients. Par ailleurs, les traitements antipsychotiques peuvent entrainer une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, cette réduction étant particulièrement marquée chez les patients traités par clozapine (Andreou et al., 2020; Osimo et al., 2020). Elle pourrait être le résultat direct du traitement ou pourrait être associée à des processus fibro-inflammatoires diffus plus généraux dans le myocarde qui pourrait être associé aux antipsychotiques (Pillinger et al., 2019c). Enfin, l'altération du microbiote intestinal et l'inflammation systémique pourraient contribuer à

renforcer ces effets délétères chez les SZ. En effet, il a été décrit que les antipsychotiques eux-mêmes pouvaient être responsables d'une altération du microbiote intestinal, déjà lui-même altéré de manière constitutive chez les patients (A. Chen et al., 2020).

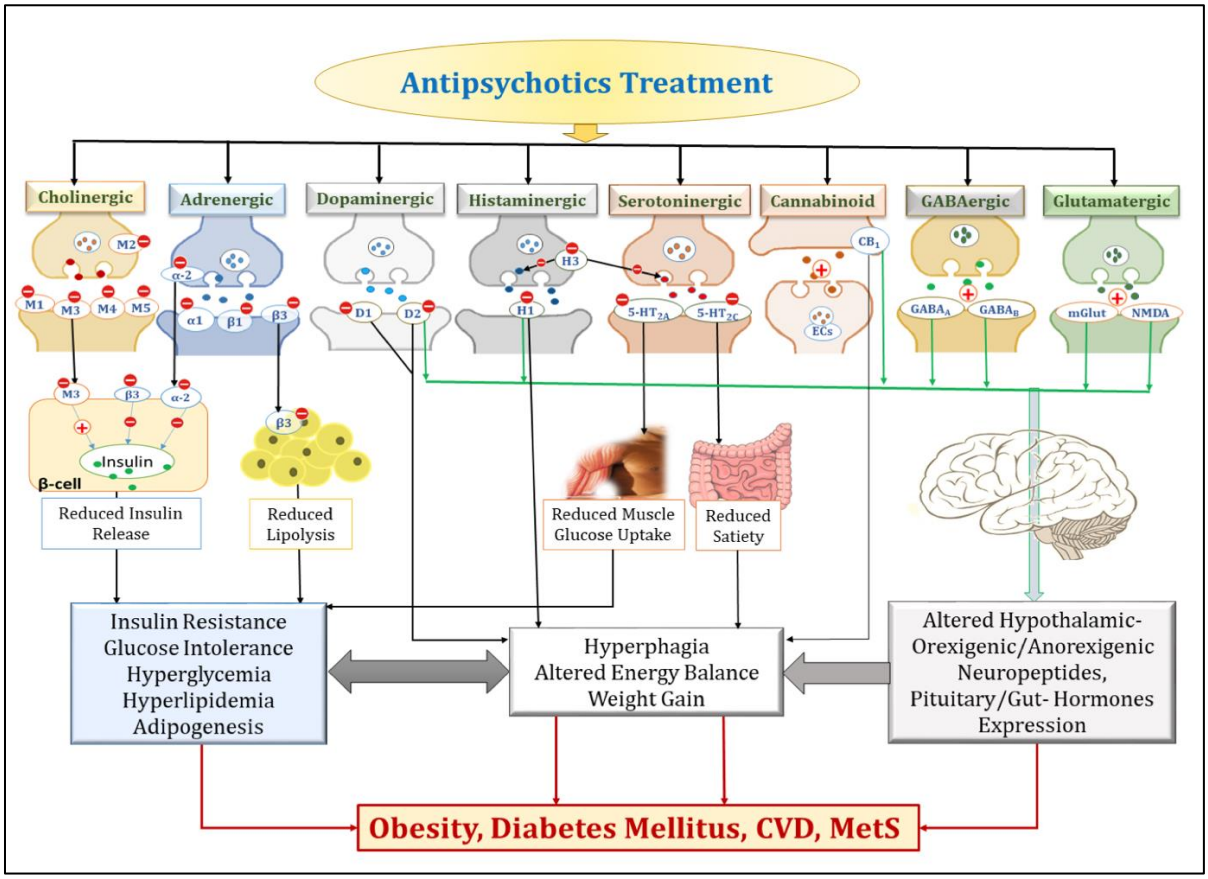


Figure 9 Représentation schématique de l'intéraction des antipsychotiques atypiques avec les principaux récepteurs de neurotransmetteurs et association avec les altérations métaboliques (issue de Singh et al., 2019)

III. Facteurs de risque cardiovasculaire

L'OMS définit le facteur de risque (FRD) comme étant « *tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie* ». Les FDRCV sont classés en facteurs non-modifiables et modifiables. Les FDR non-modifiables sont l'âge, le genre et l'hérédité. Les FDR modifiables peuvent être dus à un état pathologique comme l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle, le diabète ou à un mode de vie délétère

(tabagisme actif, sédentarité et/ou inactivité physique, hygiène alimentaire déséquilibrée et surpoids/obésité).

Comme évoqué précédemment, la plupart des études épidémiologiques et observationnelles révèlent que les patients souffrant de troubles mentaux graves et en particulier de schizophrénie ont une plus forte prévalence de FDRCV modifiables comparativement à la population générale avec un risque relatif compris entre 2 et 3 pour chacun d'entre eux (Tableau 1) (De Hert et al., 2009). Il en est de même pour les PEP ou PES (Smith et al., 2020). Comme évoqué précédemment, cette augmentation significative des FDRCV chez les SZ a été principalement attribuée à une interrelation entre des facteurs environnementaux liés au mode de vie tels qu'une alimentation malsaine, des habitudes sédentaires ou un tabagisme excessif, des facteurs liés à la maladie et des facteurs liés aux effets secondaires des antipsychotiques (M. De Hert et al., 2011). Cependant, comme le suggèrent les études réalisées chez les patients n'ayant pas encore reçu d'antipsychotique, les études chez les PEP non traités et leurs apparentés sains et l'identification de gènes candidats qui pourraient se chevaucher (Andreassen et al., 2013), l'existence d'anomalies génétiques partagées entre la schizophrénie et les FDRCV vient également renforcer l'association de ces deux entités.

Tableau 1 Prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires modifiables chez les patients souffrant de schizophrénie et de trouble bipolaire comparativement à la population générale (issue de De Hert et al., 2009)

Modifiable risk factors	Schizophrenia		Bipolar disorder	
	Prevalence (%)	RR	Prevalence (%)	RR
Obesity	45-55	1.5-2	21-49	1-2
Smoking	50-80	2-3	54-68	2-3
Diabetes mellitus	10-15	2-3	8-17	1.5-3
Hypertension	19-58	2-3	35-61	2-3
Dyslipidemia	25-69	≤5	23-38	≤3
Metabolic syndrome	37-63	2-3	30-49	2-3

1. Niveau d'activité physique et comportement sédentaire

L'AP est un déterminant majeur de l'état de santé, de la condition physique (en particulier de la capacité cardiorespiratoire (CCR) et des aptitudes musculaires), du maintien de l'autonomie et de la qualité de vie. Dans la population générale, un faible niveau d'AP et

un temps élevé passé en comportement sédentaire sont considérés comme la quatrième cause de mortalité dans le monde (Tremblay et al., 2017). Par ailleurs, une analyse mondiale des problèmes de santé dans la population générale a estimé que l'inactivité physique est à l'origine de 6% de la charge de morbidité due aux maladies coronariennes, 7% du diabète de type 2 et 10% du cancer du sein et du colon (Lee et al., 2012). Globalement, l'inactivité est à l'origine de 9% des décès prématurés. Une AP insuffisante prédispose à des altérations physiologiques mal-adaptatives caractérisées par une augmentation de l'adiposité abdominale, une infiltration macrophagique de la graisse viscérale et une inflammation systémique de bas grade (Pedersen, 2009). Ensemble, ces processus pourraient conduire à des altérations pathologiques incluant des troubles neurodégénératifs, la résistance à l'insuline et l'athérosclérose.

Les patients atteints de schizophrénie ne sont pas épargnés par ces méfaits (Vancampfort et al., 2017a). En effet, une méta-analyse réalisée sur 35 études recensant 3453 patients a montré que 43,4% d'entre eux n'atteignaient pas les 150 minutes par semaine d'AP modérée à intense recommandées par l'OMS et qu'ils s'engagent significativement moins que des témoins sains dans des AP d'intensité modérée à soutenue (Stubbs et al., 2016a). De plus, ils consacrent en moyenne entre 8 et 13 heures par jour à des comportements sédentaires (Strassnig et al., 2021; Stubbs et al., 2016b; Vancampfort et al., 2017a, p. 2017). Bien qu'il soit possible que des tâches productives puissent être accomplies en étant sédentaire comme par exemple travailler ou gérer des démarches administratives, la position assise est généralement associée à des activités non-productives chez les SZ et la réussite de la plupart des activités quotidiennes nécessite un engagement physique plus impliqué et soutenu (Granholm et al., 2020). Andersen et al., qui ont évalué les *patterns* d'AP chez les patients, ont mis en évidence que 55% d'entre eux présentaient la combinaison malsaine d'un non-respect des recommandations d'AP associé à un temps passé par jour en position assise de 7,5 heures contre 32% de l'échantillon de la population générale (Andersen et al., 2018). Leur niveau d'AP a été décrit comme particulièrement bas les après-midi et soirs de semaine et pendant la majeure partie de la journée le week-end. Plus récemment, Martland et al., (2021) ont mis en évidence que seuls 29,3% des SZ complétaient plus de 150 minutes/semaine d'AP modérée à intense et que 72,2% d'entre eux passaient plus de 6 heures/jour assis. Enfin, il a été décrit

que les comportements sédentaires étaient significativement associés à la sévérité des SN (Martland et al., 2021; Scheewe et al., 2019), à la sévérité des TC (Stubbs et al., 2017b), au fonctionnement global (Martland et al., 2021) et à la prévalence des paramètres du SMet (Vancampfort et al., 2012).

La plupart des études évaluant le niveau d'AP et les comportements sédentaires utilisent des questionnaires d'auto-évaluation tels que le Ricci-Gagnon (RG), le Global Physical Activity Questionnaire, l'International Physical Activity Questionnaire, le Godin Shephard Leisure Time Questionnaire, le Modified Activity Questionnaire, le Yale Physical Activity Scale, le Scottish Physical Activity Questionnaire, ou l'Active Australia Survey (Ang et al., 2019; Baleige et al., 2019; Stubbs et al., 2016b) qui peuvent avoir une validité limitée en raison du risque d'erreurs de rappel et de biais de désirabilité sociale (Prince et al., 2008; Sallis and Saelens, 2000). A titre d'exemple, alors qu'aucune différence en termes de niveau d'AP n'a été retrouvée à l'aide des mesures d'auto-évaluation, l'accélérométrie, mesure objective de la quantité de mouvements, a montré une réduction importante du niveau d'AP chez les SZ comparativement aux témoins volontaires sains (TVS) (Firth et al., 2017b). Quant aux comportements sédentaires, encore une fois, les mesures objectives ont démontré des niveaux de sédentarité significativement plus élevés par rapport aux mesures d'auto-évaluation (Stubbs et al., 2016b). Il apparaît donc primordial de pouvoir associer à la fois des mesures d'auto et d'hétéro-évaluation des niveaux d'AP.

2. Hygiène alimentaire

Les SZ présentent une alimentation malsaine, riche en graisses saturées, pauvre en fibres et en fruits. Ils ont un apport calorique élevé, un excès de consommations de sucres, de carbohydrates et d'édulcorants artificiels ainsi que de protéines et ils consomment régulièrement des aliments transformés riches en acides gras saturés et en émulsifiants (Dipasquale et al., 2013; Firth et al., 2018b). D'autre part, les patients présentant un PEP, de même que les SZ chronique, résistants au traitement et présentant une évolution déficitaire semblent avoir des difficultés à se conformer aux recommandations en termes d'alimentation émise par l'OMS comparativement à la population générale et ces difficultés sembleraient

s'aggraver avec l'évolution de la maladie (Firth et al., 2018a; Kowalski et al., 2022; Scoriels et al., 2019). Ces habitudes alimentaires délétères sont connues chez les sujets sains pour être associées au développement du SMet en lien avec l'élévation des marqueurs inflammatoires et en particulier le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha), l'interleukine-6 (IL-6) et la protéine C-réactive (CRP), de même qu'à une augmentation du risque de développer des MCV. Des résultats similaires ont été retrouvés dans une population de patients atteints de troubles mentaux graves (Adamowicz and Kucharska-Mazur, 2020; Firth et al., 2019c). D'autre part, les carences nutritionnelles résultant d'un apport et/ou d'une absorption insuffisante de nutriments essentiels à la santé humaine représentent désormais un FDR reconnu de troubles psychiatriques (Sarris et al., 2015a, 2015b) et en particulier la schizophrénie (McGrath et al., 2011). Les taux sanguins de certains micro-nutriments sont significativement réduits dans la schizophrénie, notamment les vitamines B (B9 ou acide folique et vitamines B12) (Bouaziz et al., 2010; García-Miss et al., 2010), la vitamine C et E et la vitamine D et ont été décrits comme associés à la sévérité des symptômes (Adamson et al., 2017; Goff et al., 2004; Lally et al., 2016). Enfin, des études ont également indiqué que certains minéraux alimentaires tels que le zinc et le sélénium étaient réduits chez les SZ (Cai et al., 2015; Liu et al., 2015). Des données similaires ont été retrouvées chez des patients présentant un PEP, et notamment, il semblerait que cette mauvaise alimentation et les divers déficits nutritionnels pourraient précéder et agir comme FDR d'apparition de la maladie (Firth et al., 2018a). Ainsi, les SZ consomment davantage d'aliments pro-inflammatoires et moins de nutriments anti-inflammatoires que la population générale ce qui pourrait ainsi contribuer à l'augmentation des niveaux des marqueurs inflammatoires systémiques observés dans la schizophrénie et altérer ainsi la santé physique et mentale des patients (Figure 10) (Firth et al., 2019c). La supplémentation systématique en nutriments comme les vitamines (acide folique et vitamine D), les minéraux (zinc et magnésium), les pré/probiotiques, les acides gras polyinsaturés (oméga 3 et oméga 6) ou les acides aminés (N-acétylcystéine et glycine) a désormais trouvé sa place dans le traitement des troubles mentaux en tant qu'intervention non-médicamenteuse primordiale, encore appelée « psychonutrition », et plus largement intégrée à la « psychiatrie du mode de vie » aux côtés de la mise en pratique de comportements sains comme la pratique régulière d'une AP ou l'hygiène de sommeil (Firth et al., 2019b; Sarris et al., 2022).

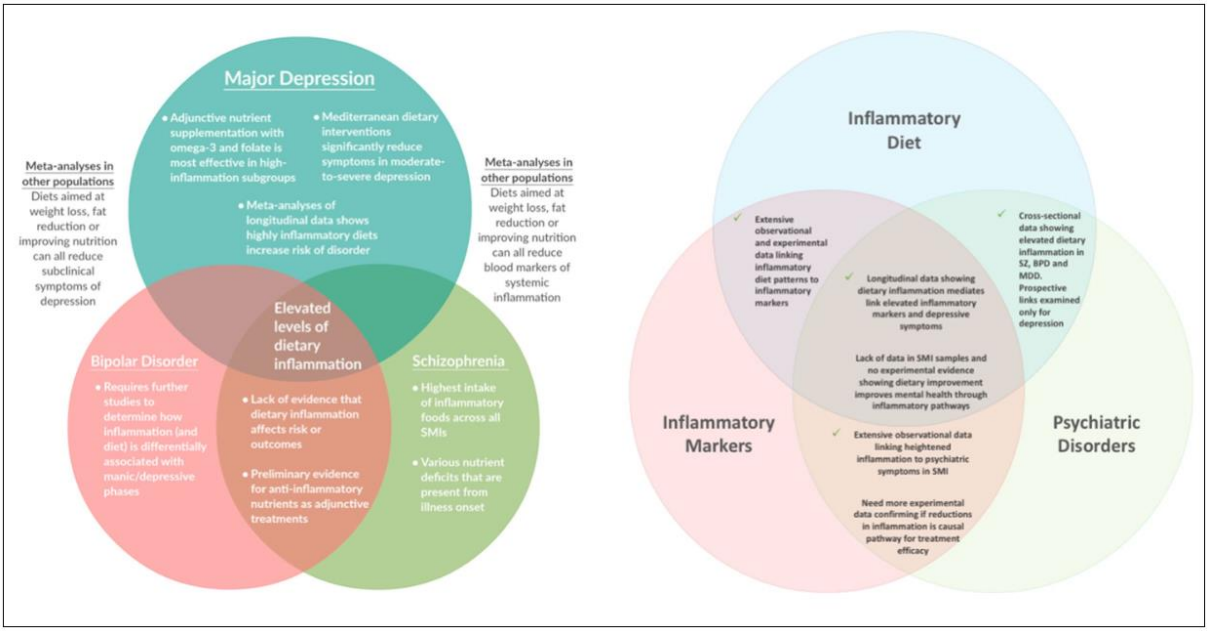


Figure 10 Preuves du rôle de l'inflammation alimentaire dans les troubles mentaux graves (issue de Firth et al., 2019c)

IV. Syndrome métabolique

Le SMet, également appelé « syndrome de résistance à l'insuline », « le syndrome X », « la taille hypertriglycéridémique » ou le « quatuor mortel » est une affection multifactorielle composée de plusieurs anomalies métaboliques, physiologiques et biochimiques interdépendantes et coexistant chez un même individu comprenant une augmentation de la tension artérielle, une obésité abdominale à l'origine d'une adiposité viscérale, une résistance à l'insuline ou une élévation de la glycémie et une dyslipidémie athérogène. La définition et la prévalence du SMet varient selon un certain nombre de facteurs incluant l'origine ethnique, l'âge, le genre, la génétique ou les critères diagnostiques utilisés selon les pays et les organismes de santé tels que l'OMS, l'European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR), l'Adult Treatment Panel III (ATP-III), l'American Association of Clinical Endocrinologists (ACE/AACE) ou l'International Diabetes Federation (IDF) (Rochlani et al., 2017) (Tableau 2). Globalement, le SMet affecte environ 25% de la population mondiale et plus de 40% des personnes âgées de plus de 40 ans (Hennekens and Andreotti, 2013). En Europe, les taux de

SMet ajustés en fonction de l'âge sont de 18,4% pour les hommes et de 14,4% pour les femmes, tandis que pour les personnes résidant en Asie du Sud, sa prévalence chez les hommes est de 28,8% et 31,8% pour les femmes sur la base des critères ATP III. En population générale, il contribue à la multiplication par 5 des FDRCV comme le diabète et par 4 du risque de MCV. Le SMet peut également être pourvoyeur d'autres pathologies somatiques telles que des pathologies rhumatismales (Kerekes et al., 2014), certains cancers (Uzunlulu et al., 2016), des pathologies neurologiques avec altérations cognitives (Rojas et al., 2021) ou encore un état prothrombotique, une stéatose hépatique non-alcoolique et des troubles de la reproduction (Cornier et al., 2008). Il contribue de ce fait à une augmentation de la mortalité à long terme (O'Neill and O'Driscoll, 2015). Les mécanismes physiopathologiques du SMet sont complexes et non totalement élucidés mais des interactions complexes entre des facteurs environnementaux tels qu'une mauvaise hygiène alimentaire, une AP insuffisante ou un mode de vie sédentaire et des marqueurs génétiques et épigénétiques (Ramzan et al., 2021) pourraient être responsables de sa survenue et joueraient un rôle dans la voie finale de l'inflammation qui mène aux MCV. Son diagnostic précoce est primordial afin de pouvoir modifier efficacement le mode de vie et ses FDR.

Tableau 2 Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon les critères de l'ATP III et l'IDF

Critères	ATP III 2005 *(1)*	IDF 2006 *(2)*
Augmentation du tour de taille	≥ 102 cm (H) ≥ 88 cm (F) (États-Unis)	≥ 94 cm (H) ≥ 80 cm (F) (Europe) ou IMC > 30 kg/m²
Augmentation des triglycérides	≥ 1,7 mmol/l (1,5 g/l) ou traitement	≥ 1,7 mmol/l (1,5 g/l) ou traitement
Diminution du HDL-cholestérol	< 1,03 mmol/l (0,4 g/l) [H] < 1,30 mmol/l (0,5 g/l) [F] ou traitement	< 1,03 mmol/l (0,4 g/l) [H] < 1,30 mmol/l (0,5 g/l) [F] ou traitement
Augmentation de la pression artérielle	≥ 130 mmHg en systolique ou ≥ 85 mmHg en diastolique ou traitement	≥ 130 mmHg en systolique ou ≥ 85 mmHg en diastolique ou traitement
Augmentation de la glycémie à jeun	≥ 5,6 mmol/l (1,0 g/l) ou traitement	≥ 5,6 mmol/l (1,0 g/l) ou traitement
Définition du syndrome métabolique	**Trois critères sur cinq**	**Augmentation du tour de taille + deux critères sur quatre**

Des travaux de recherche ont mis en évidence une prévalence du SMet plus élevée (OR (odds ratio) = 2,53) chez les patients souffrant de troubles mentaux graves aux États-Unis et en Europe ainsi qu'une évolution de la maladie contribuant à une augmentation du risque de maladies cardiométaboliques et cardiovasculaires et à une augmentation de la mortalité à

long terme (Vancampfort et al., 2013c). Chez les SZ, les taux de prévalence de SMet varient entre 13 et 57% (Gardner-Sood et al., 2015) contre environ un cinquième de la population américaine globale et un quart de la population européenne, soit une prévalence 2 à 3 fois plus importante qu'en population générale (Davy Vancampfort et al., 2015c). La méta-analyse de Mitchell et al., (2013) révèle quant à elle une prévalence du SMet de 32,5% (IC95% (intervalle de confiance): 30,1-25%) dans cette population et précise que le périmètre abdominal serait le facteur prédicteur le plus utile de SMet. Cette prévalence est en augmentation en fonction de la durée d'évolution de la maladie (Carney et al., 2016) et de l'âge (Emul and Kalelioglu, 2015). Sneller et al., ont décrit que certains paramètres pouvaient majorer le risque de SMet chez les patients traités par clozapine, notamment le genre, un âge plus élevé au moment de l'introduction du traitement, l'utilisation concomitante de stabilisateurs de l'humeur, un indice de masse corporelle (IMC) à l'introduction du traitement plus élevé, un IMC actuel plus élevé, des posologies plus élevées et une plus longue durée de traitement (Sneller et al., 2021). Par ailleurs, cette même équipe évoquait également, chez les patients traités par tout autre antipsychotique, que le SMet était corrélé positivement aux paramètres suivants : une hypo-adiponectinémie, l'élévation de la CRP et des taux de globules blancs, de même que le genre, un âge plus élevé, un IMC à l'initiation du traitement ainsi qu'un IMC actuel plus élevés et supérieur à 24, de plus fortes posologies de l'antipsychotique, l'utilisation concomitante d'un thymorégulateur, une plus longue durée de maladie, un tabagisme actif et l'existence d'un polymorphisme des récepteurs sérotoninergiques 5-HT2C. Les mécanismes sous-tendant les anomalies métaboliques sont complexes et impliquent la maladie elle-même et ses traitements, des facteurs génétiques et des facteurs externes incluant les conditions environnementales et le mode de vie (Figure 11) (Henderson et al., 2015). En effet, certaines dimensions symptomatiques de la schizophrénie sont corrélées positivement à la survenue d'un SMet et notamment les SN et les TC (Sicras-Mainar et al., 2015). Par ailleurs, les apparentés sains de SZ, les sujets à ultra haut risque ou les patients présentant un PEP naïfs de traitements présentent un sur-risque de SMet en lien avec une intolérance au glucose, une résistance à l'insuline et de plus hauts niveaux de glucose plasmatique comparativement aux TVS et ce, indépendamment de la prise d'un traitement antipsychotique (Cordes et al., 2017; Freyberg et al., 2017; Mitchell et al., 2013; Ryan et al.,

2003). En effet, le SMet et la schizophrénie partagent des facteurs de risque familiaux ou une prédisposition génétique commune (Malan-Müller et al., 2016; Papanastasiou, 2013). De plus, Les facteurs contributifs externes comprennent quant à eux des habitudes alimentaires pro-inflammatoires, le tabagisme, la sédentarité et un environnement défavorisé (Gage et al., 2016; Ratliff et al., 2012).

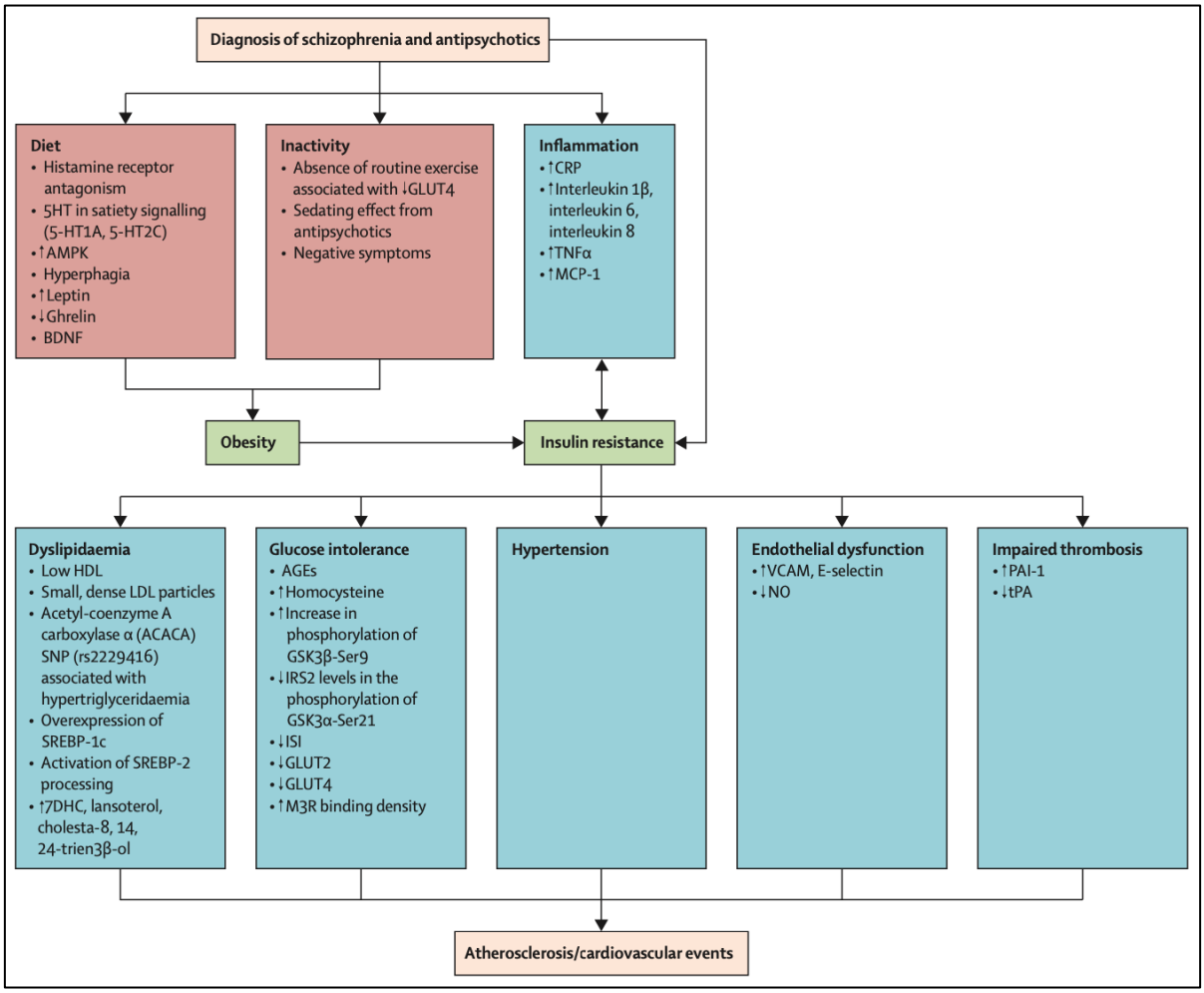


Figure 11 Obésité, inflammation, résistance à l'insuline et maladies cardiovasculaires chez les patients atteints de schizophrénie (issue de Henderson et al., 2015)

V. Maladies cardiovasculaires, autres comorbidités somatiques et mortalité

Pour les raisons évoquées ci-dessus et comparativement à la population générale, des méta-analyses ont révélé que les SZ ont une incidence plus élevée de MCV (RR = 1,53) (Fan et al., 2013; Li et al., 2014) et ce, avant même le diagnostic de schizophrénie et l'introduction d'un traitement antipsychotique (Y.-L. Chen et al., 2020). La méta-analyse de grande échelle de Correll et al., réalisée sur 92 études et une population totale de 3 211 768 patients souffrant de troubles mentaux graves et 113 383 368 sujets contrôles, a mis en évidence une prévalence combinée de MCV dans les troubles mentaux de 9,9% (Correll et al., 2017). Les taux individuels étaient de 8,4% pour les personnes souffrant de trouble bipolaire, de 11,7% pour les personnes souffrant de trouble dépressif majeur et de 11,8% pour les SZ. Chez les SZ, les analyses d'OR combinés ajustés pour les MCV mettaient en évidence une association significative avec les maladies coronariennes (OR = 1,52), les maladies cérébrovasculaires (OR = 2,05) et l'insuffisance cardiaque (OR = 1,60). Cette même étude a révélé que parmi les patients présentant des troubles mentaux, 3,6% d'entre eux ont expérimenté un évènement cardiovasculaire au cours d'une période de suivi médiane de 8,4 ans. Après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels, les SZ présentaient quant à eux un risque significativement accru dans les études longitudinales de MCV (HR = 1,95), dont les maladies coronariennes (HR = 1,59) et cérébrovasculaires (HR = 1,57). Howell et al., dressent les hypothèses pouvant sous-tendre ce sur-risque de MCV chez les SZ et évoquent notamment la place centrale qu'occupe le SMEt, mais également les dysfonctions cardiaques du système autonome comme l'incompétence chronotrope (incapacité d'accélérer la fréquence cardiaque en réponse à l'exercice physique pour satisfaire les besoins métaboliques), la réduction de la variabilité de la fréquence cardiaque (variation dans le temps entre deux battements cardiaques) observés dans la schizophrénie ainsi que les effets indésirables cardiologiques des antipsychotiques (arythmies et cardiomyopathies) (Howell et al., 2019).

À côté des MCV, d'autres comorbidités physiques et en particulier respiratoires (Suetani et al., 2021), cancéreuses (Ni et al., 2019; Solmi et al., 2021) ou infectieuses (Benros and Mortensen, 2020) sont fréquemment associées à la schizophrénie et sont également à

l'origine d'une réduction de leur capacité physique et d'une augmentation de la mortalité toutes causes confondues. Sorensen et al., ont mis en évidence une plus grande prévalence des pathologies somatiques survenues de manière antérieure au diagnostic de schizophrénie reflétée notamment par un contact avec les soins somatiques antérieur à l'émergence des troubles mentaux chez 95,6% des patients (Sørensen et al., 2015). Ces pathologies somatiques préexistantes multiplient par 2 à 3 le risque d'évolution vers une schizophrénie. De même, Chen et al. ont mis en évidence qu'au cours de l'année précédant le diagnostic de schizophrénie, les SZ étaient plus susceptibles de consulter en service de psychiatrie, d'être suivi en médecine interne ou en médecine générale (Y.-L. Chen et al., 2020). Ces patients avaient un risque considérablement plus élevé de présenter, lors de la période prodromale, une hypertension artérielle (HTA) (RR = 1,93), d'autres MCV (RR = 2,07), des maladies cérébrovasculaires (RR = 2,96), des maladies pulmonaires de type bronchopneumopathie chronique obstructive (RR = 1,50), de l'asthme (RR = 1,76) et un syndrome de l'intestin irritable (RR = 2,0). Enfin, 40 à 60% des patients présentent une multimorbidité somatique associant a minima deux pathologies chroniques (Kugathasan et al., 2020). Pris ensemble, ces comorbidités sont à l'origine d'une multiplication par 2 à 3 de la mortalité globale chez les patients atteints de psychose comparativement à des sujets sains de même âge et d'une réduction de l'espérance de vie de 10 à 25 ans (Brown et al., 2010; Hjorthøj et al., 2017; Laursen et al., 2014; Lawrence, 2015; Walker et al., 2015; Westman et al., 2018) qui s'aggraverait avec les années (Saha et al., 2007).

Les causes principales de décès dans cette population sont représentées par les MCV puisque jusqu'à 75% des SZ contre 33% de la population générale décèderont d'une pathologie coronarienne (Hennekens et al., 2005) ou d'une autre MCV (Walker et al., 2015). Dans la méta-analyse à grande échelle réalisée par Correll et al., la schizophrénie était significativement associée aux décès liés aux MCV (HR = 2,45) (Correll et al., 2017). Les patients décèdent 2 à 6 fois plus fréquemment de maladies respiratoires en comparaison à la population générale (Crump et al., 2013c) et ce, même après contrôle du tabagisme et des conduites toxicomanes. Ils décèdent 2 à 4 fois plus fréquemment de maladies infectieuses (Saha et al., 2007) et enfin 50% fois plus de cancers et notamment du poumon, du sein et colorectal (González-Rodríguez et al., 2020; Lawrence et al., 2000; Nordentoft et al., 2021).

Dans les pays à revenus faibles à intermédiaires, les études disponibles suggèrent que la surmortalité est similaire sinon pire, la grande majorité des patients décédant de maladies physiques et en particulier de maladies infectieuses (Fekadu et al., 2015). Les causes non-naturelles de décès dans cette population sont dominées par le suicide essentiellement dans l'année qui suit la sortie d'hospitalisation (Nordentoft et al., 2011), les accidents qui sont 2 à 3 fois plus fréquents qu'en population générale (Crump et al., 2013a; Nordentoft et al., 2013) et les homicides 2 à 4 fois plus fréquents (Crump et al., 2013b). En France, l'étude parue dans le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire en 2017[2] a révélé qu'entre 2000 et 2013, 783 403 décès ont été recensé avec la mention de troubles mentaux soit 10,3% de l'ensemble des décès survenus sur cette période. Les causes initiales de décès se répartissaient comme suit : causes cardiovasculaires pour 27,3% des patients, cancers pour 18,1% des patients et suicide pour 11,1% des patients. L'âge moyen de décès pour les hommes était de 55,9 ans (± 17,9) et de 67,6 ans (± 17,0) pour les femmes contre 72,4 (± 17,0) et 80,2 (± 15,7) pour les hommes et pour les femmes en population générale respectivement.

Des études ont apporté des éléments explicatifs quant au risque de surmortalité chez les patients atteints de troubles mentaux graves comprenant non seulement des facteurs individuels (liés aux troubles ou au comportement) mais également des facteurs liés aux systèmes de santé et aux déterminants sociaux de la santé (Tableau 3) (Liu et al., 2017; Nielsen et al., 2021). La revue systématique de Mitchell et al., a mis en évidence des disparités d'accès aux soins suggérant une qualité de soins inférieure pour les patients souffrant de troubles mentaux graves dans 70% des études examinées (Mitchell et al., 2009). Cette différence peut s'expliquer par une moins bonne surveillance de la santé physique des patients. L'étude de Crawford et al., a révélé que parmi neuf paramètres usuels de suivi somatique (poids, IMC, tension artérielle, tabagisme, trouble de l'usage d'alcool et autres consommations de toxiques, glycémie, bilan lipidique, antécédents familiaux de MCV, de diabète, d'hypertension artérielle ou de dyslipidémie), moins de 25% des dossiers des patients étaient documentés pour ces neufs paramètres (Crawford et al., 2014). De même, toutes les MCV, les maladies coronariennes, les maladies cérébrovasculaires et les autres MCV mixtes sont moins dépistées et traitées chez les SZ (Solmi et al., 2021). Une autre étude a recensé les facteurs pouvant

[2] Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire : http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2017/23/pdf/2017_23_2.pdf

représenter des obstacles à l'accès aux soins de santé chez les patients ayant une comorbidité psychiatrique et somatique (Björk Brämberg et al., 2018). D'un point de vue organisationnel, un manque de communication et de coordination entre les services de psychiatrie et de soins somatiques mais également un manque de ressources, de formation des équipes et un défaut de recommandations clairement établies, étaient retenus comme principaux obstacles. Du côté des patients, la stigmatisation liées aux troubles mentaux, les difficultés socio-économiques, le manque d'accès à l'information sur la santé, ainsi que la plus faible participation à la promotion de la santé et aux actions de prévention des maladies chroniques représentaient les principaux facteurs explicatifs de ces disparités.

Tableau 3 Modèle de risque de surmortalité chez les patients souffrant de troubles mentaux graves (adapté de Liu et al., 2017)

Facteurs individuels	Système de santé	Déterminants sociaux de santé
Spécifique du trouble • Sévérité du trouble • Histoire familiale • Symptômes/physiopathologie • Stade de début précoce • Diagnostic récent **Spécifique du comportement** • Tabagisme • Mauvaise alimentation • Activité physique inadéquate • Comportement sexuel à risque ou autres • Consommation d'alcool ou drogues • Faible motivation (recherche de traitement, adhésion)	**Leadership** • Absence de règle ou de recommandation **Financement** • Faible investissement dans le soin de qualité **Information** • Systèmes d'information sur la santé limités **Prestation de service** • Verticalisation et fragmentation des services de santé • Manque de coordination et de gestion des soins • Accès limité aux services **Ressource humaines** • Prestation de service de mauvaise qualité • Croyances/attitudes négatives du personnel • Mauvaise communication **Médicaments** • Médicaments antipsychotiques (pas de traitement, polypharmacie, plus élevé que les doses recommandées)	**Politiques publiques** • Des politiques discriminantes • Faible protection financière et limité couverture dans les paquets de santé **Position socio-économique** • Chômage • Sans-abri • Faible niveau d'alphabétisation **Culture et valeurs sociétales** • Stigmatisation et discrimination dans la société • Perceptions négatives à propos des personnes atteintes de SMD **Vulnérabilités environnementales** • Infections, malnutrition • Accès aux moyens de suicide • Quartiers appauvris ou dangereux **Aide sociale** • Ressources familiales, sociales et communautaires limitées

VI. Condition physique

La condition physique est la capacité générale à s'adapter et à répondre favorablement à l'effort physique[3]. Elle a plusieurs dimensions qui, pour certaines, seront décrites ci-après avec notamment la CCR, les aptitudes musculaires (force, puissance et endurance musculaire) ; la souplesse ; les performances neuromusculaires (équilibre, vitesse et coordination musculaire) et les composantes anthropométriques (poids, taille, IMC, périmètre abdominal et composition corporelle).

1. Capacité cardiorespiratoire

La CCR, également appelée endurance, est définie comme la capacité des systèmes circulatoire et respiratoire à fournir de l'oxygène aux muscles qui travaillent pendant une AP soutenue sur une période prolongée, est considérée comme le meilleur reflet de la condition physique (Davidson et al., 2018; Kodama et al., 2009). En population générale, en plus d'un mode de vie sédentaire, il a été décrit qu'une faible CCR était reconnue comme un facteur prédictif fort et indépendant de MCV (RR (risque relatif) = 1,56) et de la mortalité toutes causes confondues (RR = 1,70) comparativement aux personnes ayant une bonne condition physique et qu'elle était d'importance comparable au diabète et aux autres FDRCV (Kodama et al., 2009). La CCR peut être évaluée par différents moyens et notamment la mesure de la consommation maximale d'oxygène (VO2max) par calorimétrie indirecte reconnue comme le *gold-standard* (Sassen et al., 2009). La VO2max est définie comme la consommation maximale d'oxygène atteinte lors d'une épreuve d'effort cardiorespiratoire maximale sur un tapis de course ou un vélo ergométrique et que l'organisme peut prélever, transporter et consommer par unité de temps. La VO2max physiologique est atteinte lorsqu'un plateau en absorption d'oxygène avec une augmentation du taux de travail est atteinte. L'épreuve d'effort permet également de préciser individuellement la puissance maximale tolérée et de déterminer le

[3] Rapport de la HAS 2022 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/programme_de_travail_has.pdf

niveau d'exercice pour lequel l'essoufflement devient marqué (c'est-à-dire le seuil ventilatoire au-delà duquel l'intensité de l'exercice devient élevée). L'évaluation de la CCR par la VO2max est d'une grande pertinence clinique puisqu'une augmentation incrémentielle minimale de 3,5 mL/kg/min de la VO2max est associée à 13 à 15% de diminution du risque de mortalité toutes causes confondues et de MCV respectivement (Kodama et al., 2009). D'autres paramètres ou tests d'endurance en environnement permettent également d'évaluer la CCR comme la fréquence cardiaque de pointe, la fréquence cardiaque de repos (FCR) et le test de marche des 6 minutes. Le test de marche des 6 minutes est le test d'endurance en environnement le plus couramment utilisé. Il mesure la plus grande distance parcourue en 6 minutes de marche autour de deux plots séparés de 30 mètres. Cette distance parcourue est comparée aux valeurs théoriques normales pour l'âge, le genre, la taille et le poids à partir des équations suivantes : pour un homme = [7,57 x taille (cm)] - [1,76 x poids (kg)] - [5,02 x âge (ans)] - 309 ; pour une femme = [2,11 x taille (cm)] - [2,29 x poids (kg)] - [5,78 x âge (ans)] + 667.

L'évaluation de la CCR est particulièrement pertinente chez les SZ puisque les études ont montré que cette population présentait des niveaux de CCR bien inférieurs à ceux de la population générale avec notamment une large différence moyenne standardisée mesurée à -0,96 (IC95% -1,29 à -0,64) (D. Vancampfort et al., 2015) représentant en moyenne une différence de VO2max de -8,96 mL/kg/min (IC95% = -12,2 à -5,76) (Vancampfort et al., 2017b). Bien que la VO2max reste le test de référence pour évaluer directement la CCR, d'autres mesures sous-maximales évaluant indirectement la CCR ont été étudiés chez les SZ avec notamment l'utilisation du test de marche des 6 minutes, le test de marche de 400m et le test de marche de 3 minutes (Cheng et al., 2017; Gomes et al., 2016; Kaltsatou et al., 2015; Korman et al., 2020; Massa et al., 2020; Yoon et al., 2016).

D'autre part, la sévérité des SN (Jakobsen et al., 2018; Scheewe et al., 2019; D. Vancampfort et al., 2015), des TC (Holmen et al., 2019; Jakobsen et al., 2018; Kimhy et al., 2014), l'IMC (Scheewe et al., 2019; D. Vancampfort et al., 2015), la prévalence du SMet et le sexe féminin (D. Vancampfort et al., 2015) ont été décrits comme corrélés à la CCR. Des niveaux d'AP insuffisants pourraient expliquer cette différence, ce qui en soi, pourrait être dû à différents facteurs tels que la présence de SN, de dépression, d'un faible sentiment d'auto-

efficacité dans l'exercice, d'une connaissance limitée des avantages de l'AP, des processus de facilitation limités, d'une mauvaise auto-évaluation de la santé, des comportements à risque accrus pour la santé, d'un manque d'accès aux infrastructures (salles de sport), d'un faible statut socio-économique et la sédation liée aux antipsychotiques (Bassilios et al., 2015). Comme mentionné précédemment, les facteurs de risque cardiométaboliques traditionnels sont associés à un risque cardiovasculaire accru mais, de manière plus importante, la CCR est l'un des facteurs influençant le plus le risque cardiovasculaire (Chalfoun et al., 2016).

2. Force musculaire et puissance musculaire

La force musculaire est la capacité du muscle à exercer une force alors que l'endurance musculaire est la capacité du muscle à continuer à exercer des efforts successifs ou de nombreuses répétitions. Enfin, la puissance musculaire est la capacité du muscle à exercer une force par unité de temps (vitesse). L'évaluation de la force musculaire se fait généralement par des tests en environnement. Ces tests de la fonction musculaire sont très spécifiques du groupe musculaire testé, du type d'équipement et de l'amplitude articulaire[4]. Lors de ces tests, le nombre maximum de mouvements que l'individu est en capacité de répéter sans repos sont mesurés et comparés à des valeurs de référence. A titre d'exemple, le test de levers de chaise sur 1 minute, le *sit to stand*, le *curl-up test*, le *push-up test*, ou le *single-arm curl test* sont des tests fréquemment utilisés en pratique courante. Le test du *handgrip* permet une évaluation simple et rapide de la force musculaire statique/isométrique des avant-bras et des mains à l'aide d'un dynamomètre (Roberts et al., 2011).

En population générale, il a été décrit que la force musculaire était inversement corrélée au risque de mortalité cardiovasculaire et toutes causes confondues à long terme (Kim et al., 2017; Leong et al., 2015) et à l'incidence du SMet (Jurca et al., 2005). D'autre part, une faible force musculaire évaluée par le test du *handgrip* était associée à un mode de vie sédentaire (de Lima et al., 2017). Chez les SZ, des altérations de la force musculaire ont été initialement documentées essentiellement au niveau des membres supérieurs par des mesures directes de la force de préhension de la main (test du *handgrip*) (Viertiö et al., 2009)

[4] Rapport de la HAS 2022 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/programme_de_travail_has.pdf

mais ont ensuite été décrites pour la plupart des groupes musculaires dans le sens où les SZ présentent une capacité de génération de force musculaire et de performance fonctionnelle réduites comparativement aux sujets sains (Nygård et al., 2019). Ces altérations de la force musculaire étaient associées aux capacités cognitives (Firth et al., 2018c; Hidese et al., 2018; Vancampfort et al., 2013a) mais également aux MCV (Berry et al., 2021).

Enfin concernant la puissance musculaire, il a été rapporté qu'elle était corrélée positivement aux SP, indiquant la coexistance d'une force musculaire accrue et de SP plus marqués chez les SZ (Vancampfort et al., 2013a; Wang et al., 2021). D'autre part et chez les hommes seulement, la puissance musculaire était corrélée négativement à la sévérité des SN (Wang et al., 2021).

3. Composantes anthropométriques et composition corporelle

Comme il l'a été décrit précédemment, la prévalence du surpoids et de l'obésité évalués classiquement par le poids, l'IMC et le périmètre abdominal est plus élevée chez les SZ comparativement à la population générale, représentant un facteur de risque majeur de SMet, de MCV et de mortalité prématurée (Annamalai et al., 2017; Dickerson et al., 2006; Kotsis et al., 2018).

Chez les SZ, les prédicteurs significatifs de l'obésité incluent le sexe féminin, le niveau d'éducation, le tabagisme, le diabète de type 2, un taux plus élevé de triglycérides et les antipsychotiques (Li et al., 2017; Mazereel et al., 2020). Bien que l'IMC soit un marqueur de l'état nutritionnel d'un patient, il ne reflète pas les changements de sa composition corporelle. L'analyse de la composition corporelle se fait classiquement par impédancemétrie bioélectrique qui est basée sur le principe qu'il y a moins de résistance à un courant alternatif traversant les tissus qui contiennent des fluides et des électrolytes que ceux qui contiennent des quantités relativement élevées de lipides (Ellis, 2000). Chez les SZ, il a été décrit que l'impédancemétrie était un meilleur indicateur d'obésité que l'IMC (Sharpe et al., 2008). Les SZ présentent une obésité abdominale, un pourcentage de graisse corporelle plus élevé, une masse maigre plus faible, une masse musculaire plus faible et une masse hydrique plus élevée comparativement à des sujets contrôles en bonne santé (Marthoenis et al., 2022; Saarni et al.,

2009; Sugawara et al., 2012). Une autre étude a révélé que la graisse corporelle était associée à la taille, au poids, à l'IMC et au périmètre abdominal (Wysokiński and Kłoszewska, 2014).

III. PLACE DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE COMME TRAITEMENT ADJONCTIF DES SCHIZOPHRÉNIES

I. Généralités sur les activités physiques

Ainsi, jusqu'à ces 10 dernières années, la prise en charge globale des SZ restait fragmentée, avec les soins psychiatriques d'un côté et les soins médicaux de l'autre, tous deux isolés des interventions psychosociales. Cependant, de nombreuses équipes de recherche et de comités d'experts insistent depuis sur un modèle de soins qui se verrait holistique, collaboratif, intégratif et comportant plusieurs niveaux (Ee et al., 2020; Liu et al., 2017). La commission de la revue Lancet Psychiatry a émis récemment des recommandations en termes de prévention de la santé physique des patients comportant 5 parties évaluant (1) les disparités concernant la santé physique des patients souffrant de troubles mentaux graves, (2) les facteurs clés modifiables dans le domaine des comportements liés à la santé et les services de santé, (3) les interactions entre les médicaments psychotropes et la santé physique, (4) les approches pluridisciplinaires des comorbidités, et (5) les innovations dans l'intégration physique et mentale des soins de santé (Firth et al., 2019a). Dans la continuité de la prise en charge pluridisciplinaire des pathologies somatiques chroniques comme le diabète, l'arsenal thérapeutique ne se réduit plus seulement aux approches pharmacologiques et se doit d'intégrer désormais un accompagnement global dans le changement de comportements et de mode de vie, un accompagnement nutritionnel ou encore des thérapies corps-esprit. C'est donc dans cette dynamique que l'AP a trouvé une place de choix dans la prise en charge globale des SZ aux côtés des soins traditionnels (Figure 12).

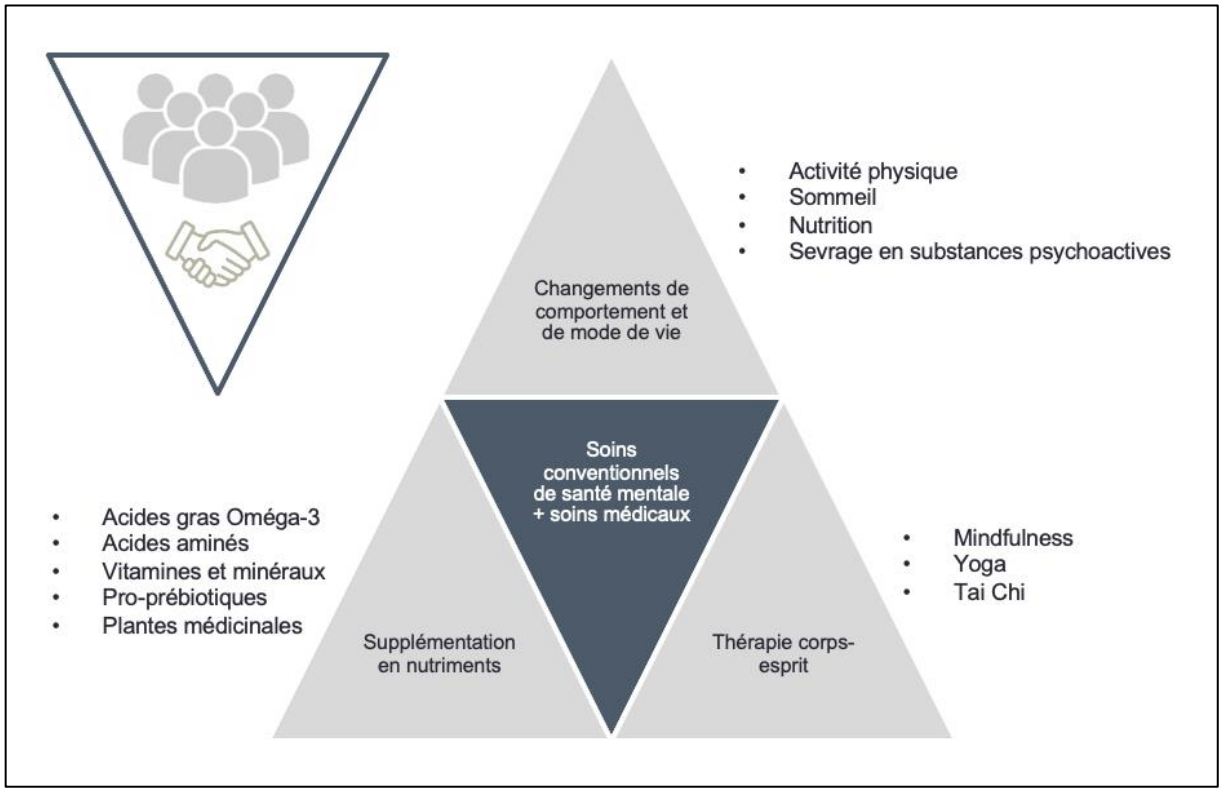


Figure 12 Modèle de soins collaboratifs et intégratifs (adapté de Ee et al., 2020)

1. Définitions

Il est important de définir les différents types d'AP puisque leurs effets sur la santé tant mentale que physique pourront être différents, de même que leurs risques et leurs conditions de dispensation. Il apparaît d'ailleurs que dans la littérature scientifique dans le champ de la santé mentale, les différentes pratiques en AP ne soient pas clairement identifiées ce qui peut représenter un biais de confusion.

L'AP se définie comme « toute activité impliquant des mouvements corporels produits par la contraction des muscles squelettiques entraînant une augmentation de la dépense énergétique au-dessus de la dépense de repos » (Caspersen et al., 1985). Elle comprend sans se limiter les activités liées aux transports, aux activités domestiques, aux activités professionnelles et aux loisirs (Tableau 4).

Le sport est un sous-ensemble d'AP où les participants adhèrent à un ensemble commun de règles (ou d'attentes) bien définies et où des objectifs, le plus souvent de performance, sont également clairement définis (Tableau 4). La pratique sportive comprend

le sport de haut-niveau (en compétition) en club, la pratique sportive de masse avec parfois une composante « sport-santé », le sport scolaire et les pratiques sportives de loisirs ou en compétition, pratiquées en individuel ou en groupe non affiliées à une association. Le sport-santé représente un sport dont les conditions de pratique sont aptes à maintenir ou améliorer l'état de santé en prévention primaire, secondaire ou tertiaire. Le sport-santé fait appel à des professionnels de l'activité physique adaptée (APA) ou à des éducateurs sportifs formés selon les niveaux de vulnérabilité des publics qui déterminent ou non des besoins spécifiques[5].

L'exercice physique (EP) représente une « AP planifiée, structurée, répétitive dont l'objectif est l'amélioration ou le maintien d'une ou plusieurs composantes de la condition physique » (Caspersen et al., 1985) (Tableau 4). À l'inverse des activités sportives, l'EP ne répond pas à des règles de jeu et peut être assez souvent réalisé sans infrastructure lourde et sans équipement spécifique.

L'APA est une AP adaptée aux pathologies, aux capacités fonctionnelles et aux limites d'activités du patient. L'article D. 1172-1 du code de santé publique – décret n°2016-1990 du 30 décembre 2016 – art. 1, apporte une définition réglementaire à l'APA : *« On entend par APA au sens de l'article L. 1172-1, la pratique dans un contexte d'activité du quotidien, de loisir, de sport ou d'exercices programmés, des mouvements corporels produits par les muscles squelettiques, basée sur les aptitudes et les motivations des personnes ayant des besoins spécifiques qui les empêchent de pratiquer dans des conditions ordinaires (…). La dispensation d'une APA a pour but de permettre à une personne d'adopter un mode de vie physiquement actif sur une base régulière afin de réduire les FDR et les limitations fonctionnelles liés à l'affection de longue durée dont elle est atteinte. Les techniques mobilisées relèvent d'AP et sportives et se distinguent des actes de rééducation qui sont réservés aux professionnels de santé, dans le respect de leurs compétences ».* L'APA a été développée dans les années 1970 sous l'impulsion d'universitaires canadiens et belges. Elle correspond à une intervention de professionnels de l'APA qui relèvent d'une formation universitaire spécifique et qui mobilise des connaissances scientifiques pluridisciplinaires pour évaluer les ressources et les besoins spécifiques des populations, concevoir des dispositifs et des projets d'intervention et enfin

[5] Rapport de la HAS 2019-2022 : https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/obesite/article/feuille-de-route-2019-2022

superviser les séances (Barbin et al., 2015). L'APA fait ainsi référence aux AP et sportives pour lesquelles une attention particulière est accordée aux intérêts et aux capacités des personnes plus fragiles médicalement ou socialement, tels que les patients en situation de maladie chronique, de handicap et/ou vieillissantes, dans le secteur sanitaire, social et médico-social. L'APA est alors envisagée en direction des publics « à besoins spécifiques », l'objectif étant d'améliorer leur condition physique et leur qualité de vie. Le mot clé « adaptée » valorise la transformation de la pratique physique ou sportive, ainsi que la création de dispositifs pour rendre l'AP ou sportive accessible, dans le sens d'un ajustement de ses exigences aux capacités et aux besoins des publics concernés (Tréhout and Dollfus, 2018).

L'inactivité physique est définie comme un niveau insuffisant d'AP d'intensité modérée à élevée, c'est-à-dire un niveau inférieur à un seuil d'AP recommandé par l'OMS.

Enfin, la sédentarité est définie par une situation d'éveil caractérisée par une dépense énergétique inférieure ou égale à 1,5 MET (ou *Metabolic Equivalent Task*, unité d'intensité d'une AP définie comme le rapport de la dépense énergétique de l'activité considérée, sur la quantité d'énergie dépensée au repos). Les activités sédentaires comprennent les activités réalisées au repos en position assise ou allongée et la position statique debout. Elle est considérée de manière distincte de l'inactivité physique, avec ses effets propres sur la santé.

Tableau 4 Définitions de l'activité physique, de l'inactivité physique et de la sédentarité

Activité physique

Toute activité impliquant des mouvements corporels produits par contraction des muscles squelettiques entraînant une augmentation de la dépense énergétique au-dessus de la dépense de repos. Comprend les activités liées aux transports, aux activités domestiques, aux activités professionnelles et aux loisirs

Exercice physique

AP planifiée, structurée, répétitive dont l'objectif est l'amélioration ou le maintien d'une ou plusieurs composantes de la condition physique

Sport

Sous-ensemble d'AP où les participants adhèrent à un ensemble de règles bien définies et où des objectifs sont clairement définis

Sport santé

Sport dont les conditions de pratique sont aptes à maintenir ou à améliorer l'état de santé en prévention primaire, secondaire ou tertiaire

Activité physique adaptée

Pratique dans un contexte d'activité du quotidien, de loisir, de sport ou d'exercices programmés, des mouvements corporels produits par les muscles squelettiques, basée sur les aptitudes et les motivations des personnes ayant des besoins spécifiques qui les empêchent de pratiquer dans des conditions ordinaires

Inactivité physique

Niveau insuffisant d'AP ne permettant pas d'atteindre le seuil d'AP recommandé pour la santé

Sédentarité

Situation d'éveil caractérisée par une dépense énergétique inférieure ou égale à 1,5 MET (unité d'intensité d'une AP définie comme le rapport de la dépense énergétique de l'activité considérée sur la quantité d'énergie dépensée au repos). Comprend toutes les activités réalisées au repos en position assise ou allongée et la position statique

2. Caractéristiques

L'AP est avant tout un comportement qui peut être caractérisé par plusieurs facteurs que sont la Fréquence de pratique, l'Intensité, le Type et le Temps ou la durée de maintien, le Volume ou quantité et la Progression (FITT-VP)[6] (Ferguson, 2014).

La fréquence rend compte de la répétition des périodes ou sessions d'AP dans un espace-temps (nombre de séances/sessions par semaine).

[6] Rapport de la HAS 2022 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/programme_de_travail_has.pdf

L'intensité correspond au coût énergétique de l'activité considérée par unité de temps. Elle peut être mesurée en valeur absolue (MET) ou en valeur relative par les réponses physiologiques qu'elle induit chez un individu donné (fréquence cardiaque, effort perçu ou sensations subjectives comme l'essoufflement).

Le type d'AP se réfère à ses effets physiologiques attendus en termes d'amélioration sur les différentes composantes de la condition physique : la CCR (endurance ou aérobie), les aptitudes musculaires (force, endurance, puissance musculaire ou anaérobie), la souplesse musculo-articulaire et les aptitudes neuro-motrices (équilibre, allure, coordination). La CCR se traduit par l'aptitude à maintenir dans la durée des activités motrices continues ou intermittentes ; c'est une forme d'endurance générale qui se démarque de l'endurance musculaire. Les activités développant les fonctions musculaires vont permettre de développer deux types de qualités essentielles et complémentaires du muscle : la force et l'endurance musculaires. La force musculaire est définie comme la capacité à développer une tension contre une résistance. La force maximale représente la tension maximale développée sur une très courte période de quelques secondes. L'endurance musculaire peut être définie comme étant la capacité pour un groupe musculaire à réaliser soit une contraction sous-maximale, le plus longtemps possible, soit des contractions répétées dans le temps. La souplesse est une propriété importante des articulations qui se caractérise par la capacité à assurer l'amplitude de déplacement la plus complète possible des segments osseux concernés. Cette propriété articulaire peut être évaluée par l'amplitude maximale de l'articulation. Le contrôle de l'équilibre et de la position érigée est fondamental pour assurer le maintien de postures contre la gravité, en dynamique ou en statique, ce qui est important pour la réalisation de tous les mouvements de la vie quotidienne.

Le temps ou la durée exprime le temps pendant lequel l'AP est pratiquée. Elle correspond à la quantité de temps par session, en minutes ou en heures, par jour ou par semaine.

Le volume ou quantité d'AP correspond à la durée multipliée par l'intensité (la durée de l'AP est le temps des séances d'AP multiplié par leur fréquence). Le volume d'AP peut être utilisé pour estimer la dépense énergétique réelle d'un individu en MET-min/semaine ou kcal/semaine.

La progression consiste en une augmentation de l'une des composantes du FITT, tolérée par l'individu. Le taux de progression va dépendre de l'état de santé, de la condition physique et des réponses à l'AP de l'individu, ainsi que de ses objectifs.

3. Contexte historique, encadrement et prescription de l'APA

Les interventions en APA, aujourd'hui intégrées dans le parcours de soins des patients, ont acquis une légitimité scientifique et institutionnelle dans la prise en charge des maladies chroniques qui sont devenues un enjeu prioritaire des politiques et des plans de santé publique.

Depuis les années 2000, le développement de l'AP constitue en France un des axes majeurs de plusieurs plans nationaux de santé, avec notamment les Programmes Nationaux Nutrition Santé (PNNS) 2001-2005, 2006-2010, 2011-2015 et 2019-2023 qui font de la lutte contre le surpoids et l'obésité une cause nationale et met progressivement l'accent sur la promotion de l'AP et la réduction de la sédentarité. Le 4e PNNS comprend en effet, dans son Axe 3 : « Mieux prendre en charge les personnes en surpoids, dénutries ou atteintes de maladies chroniques », un objectif spécifiquement dédié à « Développer l'offre et le recours à l'APA à des fins d'appui thérapeutique ». Viennent ensuite les plans Cancer 2003, 2009 et 2014, le plan Obésité 2010, le plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007 et le plan Bien Vieillir 2007. Le travail de préparation d'un Plan National de prévention par les Activités Physiques ou Sportives (PNAPS), porté par le ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative constitue une étape importante dans la montée en puissance de la question de l'AP. Si le PNAPS n'a pas été suivi d'une mise en œuvre, l'AP devient un axe à part entière du troisième volet du PNNS (2011-2015), mettant définitivement en exergue le processus d'inclusion de l'AP dans les politiques publiques de santé, essentiellement en prévention primaire des pathologies chroniques. C'est par le biais de la prévention tertiaire que s'institutionnalise véritablement l'AP dans le parcours de soins en France, à partir d'initiatives de terrain portées par des équipes de soins. Le Plan national Sport Santé Bien-Être (SSBE), mis en place en 2012, constitue la première politique publique exclusivement centrée sur la promotion des AP et sportives (APS). Il vise les

publics éloignés de la pratique sportive : publics avançant en âge, porteurs de maladies chroniques, en situation de handicap ou de précarité.

Le texte relatif à l'AP, promulgué dans la loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016, a été adopté à l'unanimité avec l'amendement 144 de l'article L. 1172-1 et propose de développer une politique de promotion de l'AP sur ordonnance en soins primaires. Il stipule que « dans le cadre du parcours de soins des patients atteints d'une affection de longue durée (ALD), le médecin traitant peut prescrire une AP adaptée à la pathologie, aux capacités physiques et au risque médical du patient. Les APA sont dispensées dans des conditions prévues par décret ». Le décret d'application est le décret n° 2016-1990 du 30 décembre 2016 « relatif aux conditions de dispensation de l'APA prescrite par le médecin traitant à des patients atteints d'une ALD » pour entrer en vigueur le 1er mars 2017[7]. Il précise notamment la liste des limitations classées en 4 phénotypes pour les patients porteurs d'ALD au regard de leurs altérations fonctionnelles, sensorielles, cérébrales et du niveau de douleur ressentie, au regard desquelles sont définis les professionnels aptes à intervenir (Tableau 5 et Tableau 6).

La loi n°2022-296 du 2 mars 2022 visant à démocratiser le sport en France ouvre cette prescription d'AP à l'ensemble des médecins et en élargit le champ aux personnes atteintes d'une maladie chronique (ALD) mais également à celles présentant des facteurs de risque et aux personnes en perte d'autonomie. Elle a pour objectif de développer la pratique sportive pour le plus grand nombre, rénover la gouvernance des fédérations sportives et assurer un modèle économique vertueux au secteur. Elle inscrit parmi les missions d'intérêt général des établissements et services médico-sociaux l'offre d'AP et sportives ainsi que d'APA pour les patients atteints d'ALD psychiatrique. Des amendements ont prévu : la reconnaissance dans la loi des Maisons Sport-Santé (MSS) créés en 2019 ; l'instauration d'une pratique sportive quotidienne à l'école primaire et l'inscription de l'aisance aquatique dans les programmes d'éducation physique et sportive ; et la possibilité pour les entreprises d'inscrire le sport dans leur raison d'être. Les MSS reposent sur la collaboration étroite entre professionnels du sport et de la santé permettant un accompagnement et un suivi personnalisé de la pratique

[7] Rapport INSERM 2019 : https://www.inserm.fr/expertise-collective/activite-physique-prevention-et-traitement-maladies-chroniques/

sportive. À partir du 1er janvier 2023, les nouvelles MSS devront respecter un cahier des charges défini par arrêté afin d'être habilitées par l'autorité administrative. Celles créées avant le 3 mars 2022 auront jusqu'au 1er janvier 2024 pour se mettre en conformité. La mission principale des MSS est de faciliter et de promouvoir l'accès à l'AP. Selon la loi du 2 mars 2022, elles doivent avoir un rôle d'accueil, d'information et d'orientation du public mais également de mise en réseau et de formation des professionnels de santé et du social avec les professionnels du sport.

Tableau 5 Tableau des limitations fonctionnelles dans une perspective de prescription et d'encadrement de programmes d'activités physiques

TABLEAU DES PHENOTYPES FONCTIONNELS					
Fonctions		**Aucune limitation**	**Limitation minime**	**Limitation modérée**	**Limitation sévère**
Fonctions locomotrices	Fonction neuro musculaire	Normale	Altération minime de la motricité et du tonus	Altération de la motricité et du tonus lors de mouvements simples	Altération de la motricité et du tonus affectant la gestuelle et l'activité au quotidien
	Fonction ostéo articulaire	Normale	Altération au max de 3/5 d'amplitude, sur une ou plusieurs articulations sans altération des mouvements complexes	Altération à plus de 3/5 d'amplitude sur plusieurs articulations avec altération de mouvements simples	Altération d'amplitude sur plusieurs articulations, affectant la gestuelle et l'activité au quotidien
	Endurance à l'effort	Pas ou peu de fatigue	Fatigue rapide après une activité physique intense	Fatigue rapide après une activité physique modérée	Fatigue invalidante dès le moindre mouvement
	Force	Force normale	Baisse de force, mais peut vaincre la résistance pour plusieurs groupes musculaires	Ne peut vaincre la résistance pour un groupe musculaire	Ne peut vaincre la résistance pour plusieurs groupes musculaires
	Marche	Distance théorique normale couverte en 6mn = 218+(5,14 x taille en cm) – (5,32 x âge en années) – (1,80 x poids en kg) + (51,31 x sexe), avec sexe=0 pour les femmes, sexe=1 pour les hommes.	Valeurs comprises entre la distance théorique et la limite inférieure de la normale (82% de la distance théorique)	Valeurs inférieures à la limite inférieure de la normale	Distance parcourue inférieure à 150 m.
Fonctions cérébrales	Fonctions cognitives	Bonne stratégie, vitesse normale, bon résultat	Bonne stratégie, lenteur, adaptation possible, bon résultat	Mauvaise stratégie de base, adaptation, résultat satisfaisant ou inversement bonne stratégie de base qui n'aboutit pas	Mauvaise stratégie pour un mauvais résultat, échec
	Fonctions langagières	Aucune altération de la compréhension ou de l'expression	Altération de la compréhension ou de l'expression lors d'activités en groupe	Altération de la compréhension ou de l'expression lors d'activités en individuel	Empêche toute compréhension ou expression
	Anxiété/Dépression	Ne présente aucun critère d'anxiété et/ou de dépression	Arrive à gérer les manifestations d'anxiété et/ou de dépression	Se laisse déborder par certaines manifestations d'anxiété et/ou de dépression	Présente des manifestations sévères d'anxiété et/ou de dépression
Fonctions sensorielles + douleur	Capacité visuelle	Vision des petits détails à proche ou longue distance	Vision perturbant la lecture et l'écriture mais circulation dans l'environnement non perturbée	Vision ne permettant pas la lecture et l'écriture / circulation possible dans un environnement non familier	Vision ne permettant pas la lecture ni l'écriture. Circulation seul impossible dans un environnement non familier
	Capacité sensitive	Stimulations sensitives perçues et localisées	Stimulations sensitives perçues mais mal localisées	Stimulations sensitives perçues mais non localisées	Stimulations sensitives non perçues, non localisées.
	Capacité auditive	Pas de perte auditive.	La personne fait répéter.	Surdité moyenne. La personne comprend si l'interlocuteur élève la voix	Surdité profonde
	Capacités proprioceptives	Equilibre respecté	Déséquilibre avec rééquilibrages rapides	Déséquilibres mal compensés avec rééquilibrages difficiles	Déséquilibres sans rééquilibrage Chutes fréquentes lors des activités au quotidien
	Douleur	Absence de douleur en dehors d'activités physiques intenses	Douleur à l'activité physique/ Indolence à l'arrêt de l'activité	Douleur à l'activité physique et qui se poursuit à distance de l'activité	Douleur constante avec ou sans activité

Tableau 6 Domaines d'intervention des professionnels en activité physique en fonction des limitations fonctionnelles

DOMAINES D'INTERVENTION PREFERENTIELS DES DIFFERENTS METIERS				
Limitations / Métiers	Aucune limitation	Limitation minime	Limitation modérée	Limitation sévère (*)
Masseurs Kinésithérapeutes	+/-	+	++	+++
Ergothérapeutes (**)	(sauf demande)	(sauf demande)	++	+++
Enseignants en APA	+/-	++	+++	++
Educateurs sportifs (***)	+++	+++	+ (****)	non concernés
Bénévoles non-diplômés (*****)	+++	++	non concernés	non concernés

L'HAS a publié en 2018 un « Guide de promotion, consultation et prescription médicale d'activité physique et sportive pour la santé chez les adultes »[8] comprenant 6 chapitres reprenant (1) les connaissances générales sur l'AP et la santé, (2) l'évaluation du niveau de risque cardiovasculaire, (3) le repérage en population générale des patients à risque pour la pratique d'AP, (4) l'évaluation médicale minimale avant conseils ou prescription d'AP, (5) les recommandations pour une consultation médicale d'AP et pour la réalisation d'examens complémentaires et (6) la consultation médicale d'AP (Figure 13).

[8] Rapport de la HAS 2018 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/note_methodo_aps_vf.pdf

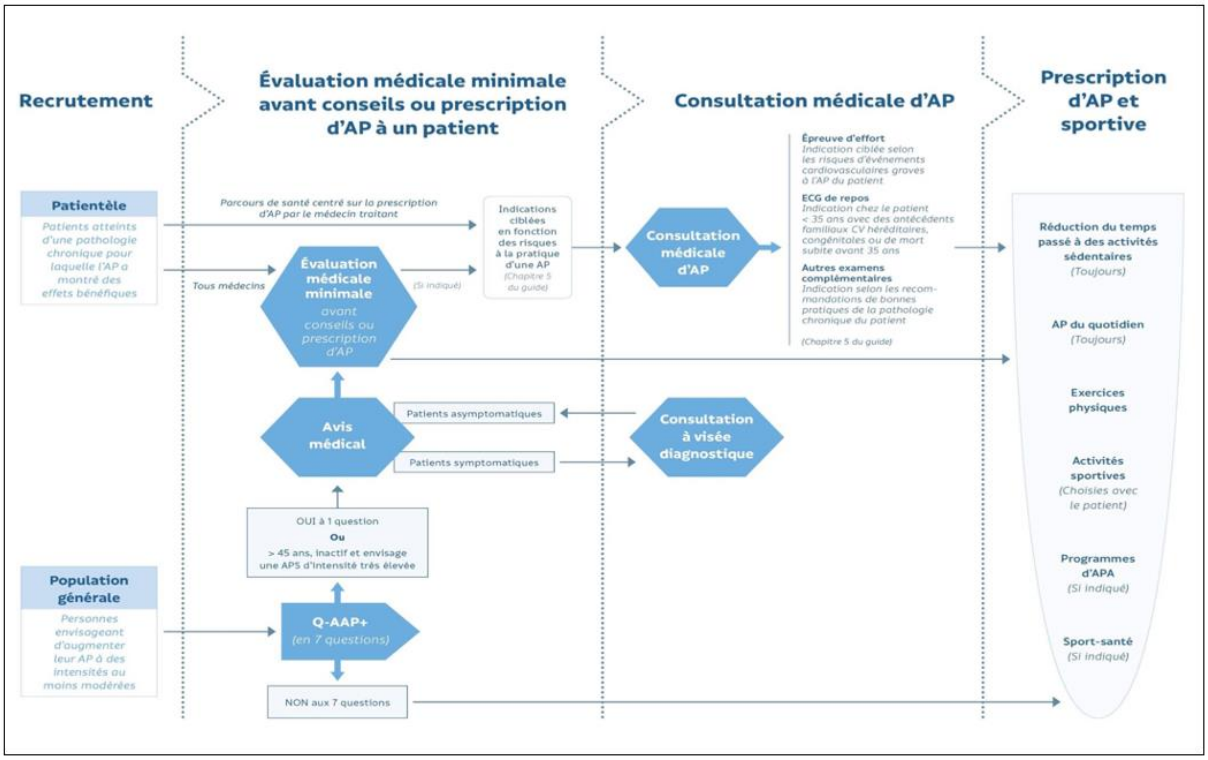


Figure 13 Consultation médicale d'AP : du recrutement à la prescription d'activité physique (Issu de la HAS 2019)

Cependant, les pathologies psychiatriques sont peu représentées dans ces différents phénotypes fonctionnels et les niveaux de limitations sont difficilement applicables dans le champ de la santé mentale ce qui peut représenter une limite dans la prescription d'APA à cette population. Pour tenter d'outrepasser ces obstacles, le Comité National Olympique et Sportif Français (CNOSF) en coopération étroite avec la Société Française de Médecine de l'Exercice et du Sport (SFMES) a édité un dictionnaire à visée médicale des disciplines sportives intitulé « Médicosport-santé », dans lequel sont recensées les caractéristiques physiques, physiologiques et mentales de chaque discipline ainsi que les conditions de pratique dans le cadre du sport-santé[9]. Les troubles psychiques y sont abordés par Fayollet et Kern. Les auteurs reviennent sur les recommandations émises par l'OMS qui fournissent des orientations sur la relation dose-effet entre l'AP et les bénéfices qu'elle engendre pour la santé physique et mentale (Figure 14). La dose d'AP étant caractérisée par la fréquence, la durée, l'intensité le type et la quantité totale d'AP. L'effet étant l'amélioration et la prévention des maladies non

[9] Médicosport-santé : https://medicosport.cnosf.org/uploads/documents/medicosport-sante-edition-fr-2020.pdf

transmissibles. Les auteurs précisent également les différents niveaux de gravité de la présence de symptômes pris en compte pour l'adaptation des AP par les professionnels. L'évaluation des ressources des patients, de leurs capacités résiduelles, de leurs difficultés et des obstacles rencontrés permet de mieux définir les besoins des usagers de la santé mentale en termes d'APA. Ce chapitre aborde les 4 mécanismes de production du handicap psychique retenus par un consensus d'experts : les troubles cognitifs ; les troubles de la motivation ; les troubles de la cognition sociale ; les troubles de la métacognition permettant de définir différents niveaux de gravité : **niveau 1** : les différents items de l'évaluation du handicap psychique sont très peu impactés. Pour la pratique, il sera nécessaire de prendre en compte les précautions et contre-indications d'usage, les troubles somatiques associés et le rapport de la personne à l'AP (motivation, choix d'une discipline, pratique antérieure ou en cours) pour solliciter au maximum le patient pour atteindre un niveau de pratique proche des recommandations de l'OMS. Le patient pourra être orienté vers une prescription sport santé pour sédentarité, obésité ou toute pathologie somatique associée ; **niveau 2** : correspond à des troubles psychiques impactant de façon modérée le fonctionnement et nécessitant une adaptation de l'AP sur la durée et un accompagnement spécifique et spécialisé pour rendre la pratique accessible ; **niveau 3** : correspond à la période post-aiguë (rétablissement) et concerne les personnes en situation de handicap psychique. La pratique devra se faire dans les structures de soins et par des professionnels de santé ou des enseignants en APA travaillant dans les structures sanitaires dédiées. Les AP doivent être encadrées par des professionnels diplômés en APA dès lors que les difficultés liées à la maladie sont de niveaux 2 ou 3. Enfin, les auteurs reviennent sur les recommandations spécifiques en fonction des différents niveaux de publics. Ils insistent sur la nécessité d'une évaluation en amont intégrant l'évaluation des capacités, des ressources et des difficultés de la personne dans la vie quotidienne ; le rapport de la personne à l'AP (appétence, attitude, motivation, barrières) ; l'état de santé somatique et les plaintes somatiques existantes. Ils évoquent l'importance à accorder à l'identification des freins à la mise en place effective et régulière d'une AP comme les SN de la schizophrénie, la faible estime de soi, le manque de soutien social, les effets secondaires des psychotropes, les coûts financiers inhérents aux AP ou encore le manque d'offres institutionnelles. Ils précisent par ailleurs que les psychotropes ne représentent pas une contre-indication à la

pratique d'APA. Il convient toutefois de s'assurer d'un ECG (électrocardiogramme) récent, d'un bilan biologique standard et de la prescription d'un écran total en cas d'activités extérieures en lien avec le risque de photosensibilisation liée aux antipsychotiques. Il conviendra également d'être vigilant à une bonne hydratation, de repérer les signes de douleurs et de signaler toute situation pouvant faire évoquer la possibilité d'une blessure éventuelle et enfin d'envisager des adaptations régulières en fonction des attentes des patients, de leur motivation et de leurs limitations.

Des programmes d'APA ont plus récemment été créés spécifiquement pour les SZ, comme en atteste le module Programme d'Activité Physique Adaptée pour Personne vivant avec une Schizophrénie (PAPAPAS) de Kern et Fautrelle. Ce programme propose une méthode « ludo-motrice » pour travailler les fonctions cognitives. L'AP et plus spécifiquement les jeux proposés sont adaptés aux ressources des patients et à leurs besoins ainsi qu'aux objectifs de réhabilitation psychosociale. Un certain nombre d'ouvrages et de livrets ont été publiés par la même équipe afin de standardiser les programmes d'APA à destination de cette population de patients (Kern et Fautrelle, 2018)[10].

[10] Kern et Fautrelle, 2018 : https://hal.parisnanterre.fr/hal-02318642/document

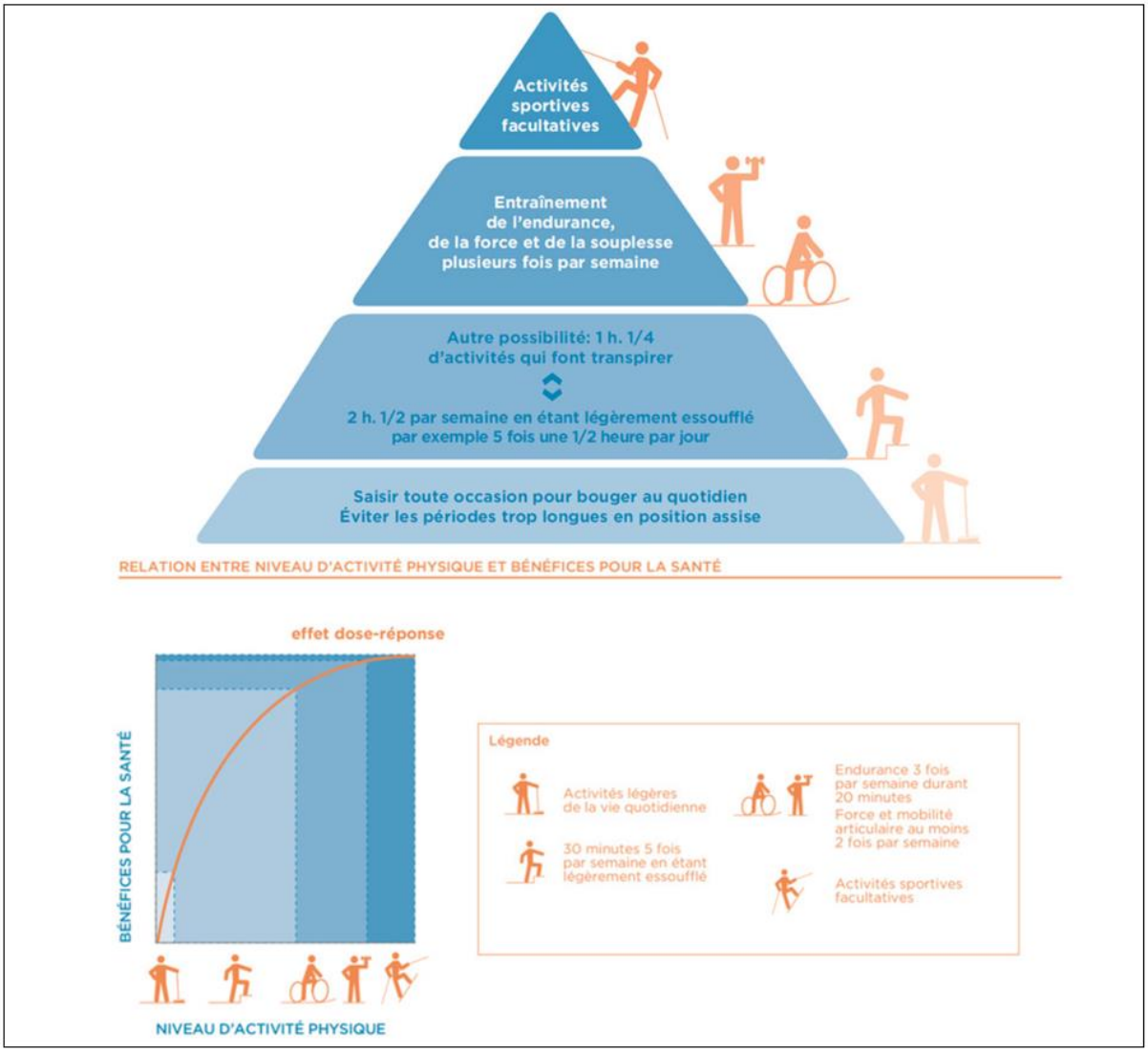


Figure 14 Relations entre le niveau d'activité physique et les bénéfices pour la santé (effet dose-réponse) (issu du Médicosport-santé[11])

Enfin et de manière tout à fait récente, l'HAS a mis à jour ses recommandations de bonnes pratiques en publiant le 6 septembre 2022 un « Guide des connaissances sur l'activité physique et la sédentarité » validé le 13 juillet 2022[12]. Fait intéressant, il apparaît que les troubles mentaux graves comme la dépression et la schizophrénie attirent davantage l'intérêt des autorités et figurent parmi les pathologies étudiées. De plus, les experts ont également mis en ligne une fiche spécifiquement dédiée « Prescription d'activité physique. Troubles schizophréniques » qui reprend les considérations particulières à apporter dans la perspective

[11] Médicosport-santé : https://medicosport.cnosf.org/uploads/documents/medicosport-sante-edition-fr-2020.pdf

[12] Rapport de la HAS 2022 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/guide_aps_vf.pdf

d'une prescription d'AP, laquelle a cité ma publication dans la revue l'Encéphale (Tréhout and Dollfus, 2018).

II. Bénéfices de l'activité physique chez les patients souffrant de schizophrénie

Cette partie a fait l'objet de communications sous la forme d'article scientifique ou de chapitre d'ouvrage, de communications affichées et de communications orales dans des journées scientifiques, congrès nationaux et internationaux. Également, cette partie a donné lieu à des enseignements et encadrements de travaux :

(1) Publication et chapitre d'ouvrage:

- **Tréhout M**, Dollfus S. [Physical activity in patients with schizophrenia: from neurobiology to clinical benefits]. Encephale. 2018 Dec; 44(6): 538-547. Doi: 10.1016/j.encep.2018.05.005 (impact factor : 2,787)
- **Tréhout M**, Dollfus S. Les prises en charge non médicamenteuses, Chapitre 60 : « Activité physique adaptée et schizophrénie », dans Les Schizophrénies, Ed. Lavoisier 2018, paru en mars 2019 (Annexe 2)

(2) Révision d'une publication internationale :

- Romain AJ, Bernard P, Piché F, Kern L, Ouellet-Plamondon C, Abdel-Baki A, Roy MA. [A Healthy Mind in a Healthy Body: The Value of Physical Activity for Youth With First Episode Psychosis]. Sante Mentale Quebec. 2021 Fall; 46(2): 249-276

(3) Communications affichées :

- **Tréhout M**, Quarck G, Herbinet A, Dollfus S. L'activité physique adaptée (APA) : une thérapeutique adjuvante chez les patients atteints de schizophrénie ? 16e Congrès de l'Encéphale 2018, Paris, France

(4) Communications orales :

- **Tréhout M**. APA et santé mentale, quels bénéfices ? Conférence invitée, XXe Journées d'Études Francophones en Activités Physiques Adaptées, « Prévention, insertion et réhabilitation par l'activité physique adaptée », Mai 2021, Caen, France

- **Tréhout M**. L'Activité Physique Adaptée comme outil de réhabilitation dans les troubles mentaux. Conférence invitée, 2020, Flers, France

- **Tréhout M**. Activité Physique Adaptée et troubles bipolaires. Conférence invitée, 7e Journée Régionale du Resclan Bas Normand 2019, « Quand la tête chamboule l'assiette », Caen, France

- **Tréhout M**. Une expérience de terrain. Conférence invitée, Comité Régional Olympique et Sportif (CROS) Normandie, « Sport Santé, l'équilibre parfait », 2018, Caen, France

- **Tréhout M**. Promouvoir l'activité physique en santé mentale : enjeux et perspectives. Conférence invitée, Rencontre Santé Mentale France Normandie, « Santé Mentale corps et âmes », 2018, Caen, France

- **Tréhout M**. Faire du sport : quel bénéfice, comment le diffuser ? Conférence invitée, Regards croisés sur la recherche en santé mentale 2018, Fondation Pierre Deniker, Ministère des Solidarités et de la Santé, Paris, France

- **Tréhout M**, Agostini C. L'Activité Physique Adaptée. Atelier thématique, Journée de Psychiatrie Normande, « Nouvelles dimensions cliniques, nouvelles thérapeutiques », 2017, Saint-Lô, France

- **Tréhout M**. Activité Physique Adaptée et psychose. Conférence invitée CHU de Caen Normandie, 2017, Caen, France

- **Tréhout M**, Dollfus S. Activités physiques chez les patients souffrant de troubles psychiques : une thérapeutique adjuvante ? Conférence invitée, Semaines d'Informations sur la Santé Mentale, « Les bienfaits de l'activité physique adaptée pour les patients atteints de troubles psychiques », 2016, Caen, France

(5) Enseignements et encadrement de travaux :

- Dispensation de cours sur les effets de l'APA chez les SZ dans 4 cursus différents (Master 1 et Master 2 Neurosciences et Sciences des Comportement – UNICAEN, DES de psychiatrie – UFR de médecine, Master 2 Activité Physique Adaptée et Santé – UFR STAPS)
- Direction du travail de thèse pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine d'un interne en DES de psychiatrie : « Psychose et activité physique : évaluation des bénéfices du programme Voile en Tête »
- Participation au jury de thèse pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine d'un interne en DES de psychiatrie : « Programme d'initiation à l'activité physique adaptée chez les patients hospitalisés pour troubles de l'usage de substances : étude pilote contrôlée »

(6) Participation à l'élaboration de supports pédagogiques à destination des usagers et des médecins, Laboratoire Janssen-Cilag :

- Activité physique adaptée pour vos patients atteints de schizophrénie (Annexe 3)
- Activité physique et schizophrénie : le Sport sur Ordonnance (Annexe 4)

Nous présenterons dans cette partie notre revue sélective de la littérature parue dans la revue l'Encéphale en 2018. Dans un second temps, nous ferons état de la littérature plus récente publiée après la parution de notre article.

1. Revue : l'activité physique chez les patients atteints de schizophrénie : de la neurobiologie aux bénéfices cliniques

L'Encéphale 44 (2018) 538–547

Disponible en ligne sur ScienceDirect www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France EM|consulte www.em-consulte.com

Revue de la littérature

L'activité physique chez les patients atteints de schizophrénie : de la neurobiologie aux bénéfices cliniques

Physical activity in patients with schizophrenia: From neurobiology to clinical benefits

M. Tréhout[a,b,c,*], S. Dollfus[a,b,c]

[a] Service de psychiatrie, CHU de Caen, avenue de la Côte-de-Nacre, 14000 Caen, France [b] UFR de médecine, UNICAEN, Normandie université, 14000 Caen, France [c] ISTS, UNICAEN, Normandie université, 14000 Caen, France

Résumé

Les patients atteints de schizophrénie présentent un risque de morbi-mortalité cardiovasculaire et métabolique plus élevé que la population générale en raison d'une mauvaise condition physique et en lien avec un mode de vie sédentaire. De plus, malgré des progrès thérapeutiques majeurs dans la prise en charge globale de ces patients, certaines dimensions symptomatiques de la maladie comme les symptômes négatifs et cognitifs restent résistants aux approches pharmacologiques usuelles. Les bénéfices de l'activité physique sur la santé physique et mentale sont désormais bien décrits dans la schizophrénie en tant que thérapeutique adjuvante et seraient sous-tendus par des mécanismes biologiques et cérébraux, lesquels restent à éclaircir. Dans cette revue, nous proposons de faire un état de la littérature et de présenter une mise à jour de l'intérêt de l'activité physique dans la prise en charge des patients atteints de schizophrénie. Nous reviendrons ensuite sur les bénéfices cliniques de l'activité physique sur les différentes dimensions symptomatiques de la maladie et son impact spécifique sur les déficits cognitifs. Nous aborderons également les différents mécanismes physiopathologiques sous-jacents, notamment sur le plan neurobiologique, cérébral et physiologique. Enfin, nous discuterons des obstacles, des facteurs facilitateurs et motivationnels à la pratique d'une activité physique afin d'améliorer les initiatives de promotion de cette approche thérapeutique novatrice mais également d'aider à optimiser les ressources lors de l'allocation des programmes d'activité physique en pratique clinique.

Abstract

Schizophrenia is a severe chronic mental disorder that mainly manifests by positive symptoms, negative symptoms, disorganized behavior and thought and cognitive impairments. Taken together, these symptoms have substantial impact on quality of life, well-being and functional outcome. Patients with schizophrenia have dramatically higher levels of cardiovascular and metabolic morbidity than the general population due to poor physical fitness and to sedentary lifestyle. They have a reduced life expectancy, and an excess mortality being two or three times more than that in the general population. Moreover, despite major therapeutic advances in the overall management of these patients, some symptomatic dimensions, and more specifically the negative and cognitive ones, remain to be resistant to the usual pharmacological approaches. Moreover, antipsychotics

can also reinforce the global cardiovascular risk due to side effects and low neurometabolic tolerance. The benefits of physical activity on health are now well described in the general population and in many medical diseases. More recently, physical activity has also found its place as an adjuvant therapy in severe mental illnesses, particularly in schizophrenia. In the literature physical activity programs, in addition to pharmacological treatments, appear to be feasible in patients and improve both physical and mental health as well as functional outcome. Clinical benefits of physical activity would be underpinned by biological and cerebral mechanisms, which remain unclear. In this review, we propose to present a state of the art and to present an update of the interests of physical activity in the management of patients with schizophrenia. We emphasize the clinical benefits of physical activity regarding the different symptomatic dimensions and its impact specifically on cognitive deficits. Finally, we describe the various underlying pathophysiological mechanisms in particular in the neurobiological, cerebral and physiological fields. We then discuss the barriers, facilitators and motivating factors towards physical activity to enhance health promotion initiatives, to optimize resource allocation when delivering physical activity programs in clinical practice, and to maximize physical activity participation. Physical activity appears to be an original and novel adjunctive therapeutic approach in the management of patients with schizophrenia and would both reduce schizophrenic symptoms and act like pro-cognitive therapy, improve quality of life and long-term functioning in daily life and reduce cardiovascular comorbidities. However, efforts are still needed to increase the motivating factors and adherence towards physical activity participation for people with schizophrenia.

Info article

Historique de l'article:
Reçu le 5 janvier 2018
Accepté le 18 mai 2018
Disponible sur Internet le 6 juillet 2018

Mots clés:
Schizophrénie
Activité physique
Symptômes
Cognition
Plasticité cérébrale
Physiopathologie

Keywords:
Schizophrenia
Physical activity
Cognition
Symptoms
Cerebral plasticity
Pathophysiology

∗ Auteur correspondant. Centre Esquirol, centre hospitalier universitaire, 14000 Caen, France.
Adresse e-mail: trehout-m@chu-caen.fr (M. Tréhout).

1.Introduction

La schizophrénie est un trouble mental chronique qui affecte environ 1 % de la population et dans lequel sont plus ou moins associés des symptômes positifs (délires et hallucinations), des symptômes négatifs (émoussement affectif, avolition, alogie, retrait social et anhédonie), une désorganisation du discours et du comportement ainsi que des altérations cognitives notamment dans les domaines de la mémoire de travail, de la mémoire épisodique, de l'attention, des fonctions exécutives et de la cognition sociale. Ensemble, ces dimensions symptomatiques conduisent à une altération de la qualité de vie et à un handicap fonctionnel dans les champs sociaux, familiaux et professionnels [1]. Comparativement à la population générale, les patients atteints de schizophrénie présentent un risque plus élevé de morbi-mortalité cardiovasculaire, métabolique et respiratoire en lien avec des facteurs génétiques endogènes mais également avec un style de vie sédentaire et des facteurs environnementaux délétères tels que le tabagisme, le surpoids et l'obésité, une mauvaise hygiène alimentaire et un faible niveau d'activité physique [2,3].

L'introduction des traitements antipsychotiques a conduit à une amélioration significative du devenir des patients, essentiellement en réduisant la symptomatologie positive et en prévenant le risque de rechutes et d'hospitalisations. En revanche, leur efficacité spécifique sur les dimensions négative et cognitive reste bien trop insuffisante. La plupart des études ont révélé que les symptômes résiduels et le handicap persistant chez les patients atteints de schizophrénie seraient sous-tendus par les symptômes négatifs et les altérations cognitives. De plus, outre leur efficacité limitée sur certains symptômes, les antipsychotiques sont également responsables d'un certain nombre d'effets indésirables cardiovasculaires et métaboliques justifiant la priorité à accorder à la surveillance et à la prise en charge somatique de ces patients [4]. Ainsi, l'activité physique paraît être une thérapeutique non médicamenteuse de choix car pouvant cibler à la fois les dimensions négative et cognitive de la maladie et prévenir le risque de survenue de comorbidités cardiovasculaires et métaboliques.

Dans cette revue, nous évoquerons l'intérêt de l'activité physique chez les patients souffrant de schizophrénie, ses bénéfices cliniques comme thérapeutique adjuvante et les mécanismes physiopathologiques sous-jacents, à la fois sur le plan neurobiologique, cérébral et physiologique. Enfin, nous discuterons des barrières, des facteurs facilitateurs et des facteurs motivationnels à la pratique d'une activité physique afin d'améliorer les initiatives de promotion de cette approche

thérapeutique novatrice mais également d'aider à optimiser les ressources lors de l'allocation des programmes d'activité physique en pratique clinique.

2. L'intérêt de l'activité physique

Dans la population générale, un faible niveau d'activité physique, définie par les mouvements corporels produits par la contraction des muscles squelettiques entraînant une augmentation de la dépense énergétique au-dessus de la dépense de repos [5], est considéré comme la quatrième cause de mortalité dans le monde. Une faible condition physique est reconnue comme un des premiers facteurs de risque pour le syndrome métabolique et les maladies cardiovasculaires. Une activité physique insuffisante prédispose à des altérations physiologiques mal-adaptatives caractérisées parune augmentation de l'adiposité abdominale, une infiltration macrophagique de la graisse viscérale et une inflammation systémique de bas grade [6]. Ensemble, ces processus pourraient conduire à des altérations pathologiques incluant des troubles neurodégénératifs, la résistance à l'insuline et l'athérosclérose.

Les patients atteints de schizophrénie ne sont pas épargnés par ces méfaits. En effet, une méta-analyse récente [7] de 35 études recensant 3453 patients a montré que 43,4 % d'entre eux n'atteignaient pas les 150 min par semaine d'activité physique modérée à intense recommandées par l'OMS. De plus, ils consacrent en moyenne près de 11 heures par jour à des comportements sédentaires [8] et présentent ainsi un moins bon état de santé et des performances physiques et cardiorespiratoires altérées [9] reflétées notamment par une plus faible distance parcourue au test de marche des 6 min [10]. Ainsi, les patients présentent une augmentation du risque cardiovasculaire global, une réduction de leur espérance de vie de 20 à 25 % comparativement aux témoins en bonne santé mentale, représentant en moyenne 15 à 20 années de vie perdues [3]. Plusieurs explications complexes et multifactorielles peuvent être avancées pour tenter d'expliquer ces observations [2,11] : les effets secondaires neuro-métaboliques des antipsychotiques atypiques (prise de poids, anomalies lipidiques, altérations de la régulation glycémique, symptômes extrapyramidaux), le style de vie sédentaire et facteurs environnementaux néfastes (tabagisme élevé, surpoids et obésité, syndrome métabolique, diabète de type 2, mauvaise hygiène de vie et alimentaire, faible niveau d'activité physique) et la symptomatologie clinique (troubles cognitifs, symptômes négatifs, symptômes dépressifs, anxiété, fatigue, manque de motivation).

Les autres facteurs pouvant expliquer la plus forte prévalence de la morbi-mortalité somatique chez les patients atteints de schizophrénie sont liés à la

difficulté du système de santé actuel à fournir des soins somatiques adaptés aux besoins de cette population comparativement à la population générale [12]. En effet, la revue systématique de Mitchell et al. [13] a mis en évidence des disparités d'accès aux soins suggérant une qualité de soins inférieure pour les patients souffrant de troubles mentaux graves dans 70 % des études examinées. Cette différence peut s'expliquer par une moins bonne surveillance de la santé physique des patients. L'étude de Crawford et al. [14] a révélé que parmi neuf paramètres usuels de suivi somatique (poids, IMC, tension artérielle, tabagisme, trouble de l'usage d'alcool et autres consommations de toxiques, glycémie, bilan lipidique, antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires, de diabète, d'hypertension artérielle ou de dyslipidémie), moins de 25 % des dossiers des patients étaient documentés pour ces neuf paramètres. Une étude plus récente a recensé les facteurs pouvant représenter des obstacles à l'accès aux soins de santé chez les patients ayant une comorbidité psychiatrique et somatique [15]. D'un point de vue organisationnel, un manque de communication et de coordination entre les services de psychiatrie et de soins somatiques mais également un manque de ressources, de formation des équipes et un défaut de recommandations clairement établies étaient retenus comme principaux obstacles. Du côté des patients, la stigmatisation liée aux troubles mentaux, les difficultés socio-économiques, le manque d'accès à l'information sur la santé, ainsi que la plus faible participation à la promotion de la santé et aux actions de prévention des maladies chroniques représentaient les principaux facteurs explicatifs de ces disparités.

De récentes études ont conclu que des programmes d'activité physique étaient réalisables chez les patients atteints de schizophrénie et qu'ils pouvaient avoir des effets bénéfiques à la fois sur la santé physique et mentale. Cependant, l'activité physique pourrait être néfaste si elle n'est pas adaptée aux capacités physiologiques des patients, notamment en ce qui concerne le risque cardiologique. En effet, dans la méta-analyse de Chung et Chua [16], il a été rapporté que les antipsychotiques pouvaient augmenter de 2 à 6 fois le risque d'arythmie ventriculaire, de mort subite cardiaque et d'allongement du segment QT corrigé. Par conséquent, les programmes de prise en charge en activité physique devraient proposer de l'exercice physique adapté aux patients et devraient également adapter ces programmes en termes de qualification des encadrants [17]. C'est en partie dans ce contexte que s'est développée l'activité physique « adaptée » dans les années 1970 sous l'impulsion d'universitaires canadiens et belges. L'activité physique adaptée fait alors référence aux activités physiques et sportives pour lesquelles une attention particulière est accordée aux intérêts et aux capacités des personnes plus fragiles

médicalement ou socialement, tels que les patients en situation de maladie chronique, de handicap et/ou vieillissantes. L'activité physique adaptée est alors envisagée comme une sous-dimension de la discipline universitaire éducation physique en direction des publics « à besoins spécifiques », l'objectif étant d'améliorer leur condition physique et leur qualité de vie. Le mot-clé « adaptée » valorise la transformation de la pratique physique ou sportive, ainsi que la création de dispositifs pour rendre l'activité physique et/ou sportive accessible, dans le sens d'un ajustement de ses exigences aux capacités et besoins des publics concernés. L'activité physique adaptée comprend, sans s'y limiter, l'éducation physique, le sport, les loisirs et la réadaptation des personnes vivant avec un handicap. À titre d'exemples, les activités en activité physique adaptée peuvent comprendre des exercices d'endurance en aérobie d'intensité modérée à intense permettant aux participants de parler confortablement (60 à 75 % de la fréquence cardiaque maximale des participants), des exercices de résistance pour maintenir ou améliorer la force musculaire ou encore des exercices d'équilibre combinant flexibilité et coordination. Ainsi, les risques somatiques des interventions en activité physique bien conc¸ ues et supervisées par des enseignants en activité physique adaptée sont remarquablement faibles.

3. Les bénéfices cliniques de l'activité physique

Après avoir été négligée en tant qu'intervention thérapeutique adjonctive, l'activité physique apparaît désormais au centre des préoccupations des chercheurs et des cliniciens depuis les années 1990. Initialement, les effets de l'activité physique dans la schizophrénie ont été observés sur les variables morphologiques et biologiques telles que l'obésité ou le syndrome métabolique. Une multitude d'études indiquent désormais une amélioration significative des symptômes de la schizophrénie médiée par l'activité physique. Les différents protocoles proposent 2 à 5 séances par semaines représentant 25 à 160 min hebdomadaires d'activité physique modérée à intense seule ou associée à une psychothérapie sur une durée totale de 6 à 24 semaines. Les types d'activités sont divers, avec essentiellement de l'exercice de résistance en aérobie (endurance) sur tapis de course ou vélo ergométrique, mais également des exercices de renforcement musculaire, du yoga ou encore du Taï-chi. De multiples essais contrôlés randomisés ont par la suite mis en évidence une réduction significative de la sévérité des symptômes positifs et négatifs, une réduction de la symptomatologie anxieuse et dépressive mais également des bénéfices en termes d'amélioration de la qualité de vie et du fonctionnement global (Tableau 1). Ces bénéfices cliniques ont été confirmés par des revues de la littérature et méta-analyses réalisées à la fois chez des patients à un stade

précoce de la maladie mais également chez les patients à un stade plus avancé [18–21].

Enfin l'activité physique pourrait exercer un effet « pro-cognitif » via différents mécanismes physiopathologiques [22]. En effet, la pratique d'une activité physique en adjonction des traitements usuels permet d'améliorer certaines dimensions cognitives altérées dans la schizophrénie telles que la mémoire de travail, l'attention et la cognition sociale avec une taille d'effet pondérée (Hedges g) de 0,39 (p=0,024), 0,66 (p= 0,005), 0,71 (p = 0,002) respectivement [23]. Dans la méta-analyse de Firth et al. [23], la taille d'effet pour les essais cliniques contrôlés est de 0,43, proche de celle rapportée dans la méta-analyse recensant les essais randomisés sur la remédiation cognitive (taille d'effet de 0,45) [24].

4. Les mécanismes physiopathologiques de l'activité physique

4.1. Les mécanismes physiopathologiques de l'activité physique

Bien que la compréhension des mécanismes neurobiologiques sous-jacents reste à ce jour insuffisante [25], il a été décrit que la pratique d'une activité physique régulière permettait d'entraîner une augmentation de l'expression des taux de certains facteurs de croissance neurotrophiques tels que le brain-derived neurotrophic factor (BDNF) au niveau central [26,27], reconnus comme étant diminués chez les patients. L'augmentation du BDNF médiée par l'activité physique était corrélée positivement à l'amélioration de certains domaines cognitifs (score composite de la MATRICS Consensus Cognitive Battery) [28,29] et des capacités cardiorespiratoires [30]. Ainsi, l'augmentation du BDNF pourrait être à l'origine d'une augmentation de la neurogenèse, de la synaptogenèse et de la gliogenèse. L'activité physique permettrait donc de promouvoir la neuroplasticité [29,31].

D'autre part, la pratique régulière d'une activité physique permet de réduire le risque de survenue d'un syndrome métabolique et d'entraîner également une modulation de la réponse inflammatoire périphérique [32]. Or, l'hypothèse neuroinflammatoire dans l'étiopathogénie de la schizophrénie est désormais bien décrite et atteste d'un état inflammatoire systémique et central de bas grade [33]. L'activité physique peut moduler la réponse immunitaire périphérique et centrale en entraînant une augmentation des cytokines

Tableau 1

Revue des essais contrôlés et randomisés évaluant les bénéfices cliniques de l'activité physique chez les patients atteints de schizophrénie

Etude	Participants	Description	Durée	Fréquence	Résultats
Acil et al. (2008) [66]	30 SZ	EA vs TH	10 sem	3x40min/sem	↓SAPS, ↓SANS et ↓BSI; ↑WHOQOL-BREF
Battaglia et al. (2013) [67]	18 SZ	Football vs TH	12 sem	2x120min/sem	↓poids et ↓IMC; ↑SF-12
Beebe et al. (2005) [68]	10 SZ	Marche tapis roulant vs TH	16 sem	3x30min/sem	↓%masse grasse et ↓PANSS-T; ↑6MWD
Behere et al. (2011) [69]	66 SZ	Yoga vs EA vs TH	16 sem	5x60min/sem	↓PANSS-N, ↓ PANSS-P et ↓SOFS dans le groupe Yoga; ↑TRENDS dans le groupe Yoga
Duraiswamy et al. (2007) [70]	41 SZ	Yoga vs EA	16 sem	5x60min/sem	↓PANSS-T et sous-scores, ↓SOFS dans les 2 groupes; ↑ QOL dans le groupe Yoga>EA
Georgiev et al. (2012) [71]	59 SZ	RMP vs TH	2 sessions initiales + 1 groupe RMP	25min	↓SAI et ↓SEES stress; ↑SEES bien-être
Gholipour et al. (2012) [72]	45 SZ	EA vs TC vs TH	12 sem + suivi à 6 mois	3x120min/sem	↓SANS dans le groupe TC>EA vs TH; ↓SANS dans le groupe EA vs TH
Ho et al. (2016) [73]	151 SZ	Tai-chi vs EA vs TH	12 sem	60min/sem avec coach + 2x45min/sem sans coach	↓NES, ↑DST arrière et ↑cortisol dans le groupe Tai-chi vs TH; ↓PANSS-N et ↓NES, ↑DST avant, ↑ADL, ↑cortisol dans le groupe EA vs TH
Ikai et al. (2013) [74]	49 SZ	Yoga vs TH	8 sem + suivi à 8 sem	60min/sem	↓PANSS-N, ↓FACT-SZ, ↓longueur totale des mouvements du tronc, ↓ratio de Romberg, ↓anteflexion en position debout

Kaltsatou et al. (2015) [75]	31 SZ	Dance vs TH	8 mois	60min/sem	↓PANSS-P, ↓ PANSS-N, ↓PANSS-G, ↓IMC, ↓sit-to-stand test; ↑6MWD, ↑isokinetic leg testing, ↑BBS, ↑GAF et ↑QOLESQ
Lin et al. (2015) [76]	95 PP	Yoga vs EA vs TH	12 sem	3x60min/sem	↑HKLLT, ↑DST, ↑LC (↑acquisition verbale, ↑mémoire de travail, ↑attention) dans le groupe Yoga; ↑HKLLT, ↑DST (↑rétention verbale, ↑mémoire de travail) dans le groupe EA; ↓PANSS-N dans le groupe Yoga; ↓CDS dans les groupes Yoga et EA; ↑SF-36 dans les groupes Yoga et EA; ↑volume hippocampique dans le groupe EA
Manjunath et al. (2013) [77]	60 SZ	Yoga vs EA	2 sem avec coach + poursuite 4 sem sans coach	5x60min/sem	↓CGIS, ↓HDRS, ↓PANSS-T, ↓PANSS-G dans le groupe Yoga
Marzolini et al. (2009) [78]	13 SZ	EA et ER vs TH	12 sem		↑6MWD, ↑force musculaire et ↑MHI-T
Oertel-Knöchel et al. (2014) [79]	29 SZ et 22 DM	EA vs R vs TH	4 sem	2x90min/sem 3x75min(30min d'EC puis 45min d'EA ou R)/sem	↓BDI chez les DM dans les groupes EA et R; ↓PANSS-N chez les SZ dans les groupes EA et R; ↓STAI chez les DM et SZ dans les groupes EA et R; ↑SF-12 chez les DM et SZ dans les groupes EA et R; ↓TMT-A et ↑BACS SC (↑vitesse de traitement) chez les DM et SZ dans les groupes EA et R; ↑WMS-III SS, ↑LNS (↑mémoire de travail) dans le groupes EA chez les SZ>DM; ↑BVMT-R (↑apprentissage visuel) chez les SZ>DM
Pajonk et al. (2010) [36] / Falkai et al. (2013) [40]	16 SZ et 8 TS	EA vs babyfoot	12 sem	3x30min/sem	↓PANSS-T; ↑puissance musculaire, ↑VO_2max, ↑RAVLT, ↑volume hippocampique et ↑NAA
Scheewe et al. (2012, 2013a, 2013b) [38,80, 81]	63 SZ et 55 TS	EA vs TH	6 mois	2x60min/sem	↓PANSS-T et sous-scores, ↓MADRS; ↑VO_2max et ↑Wpeak
	34 SZ	ER vs EA+ER vs TH	20 sem		

Silva et al. (2015) [82]				2x60min/sem	↓PANSS-T, ↓PANSS-P dans les groupes ER et EA+ER; ↓PANSS-N dans le groupe ER; ↑SF-36 dans les groupes ER et EA+ER
	33 SZ et 48 TS	EA+ER vs TH	6 mois		
Svatkova et al. (2015) [41]	83 SZ	Yoga vs EA vs TH	4 sem avec coach + poursuite 4 mois sans coach	2x60min/sem	↓PANSS-T et sous scores; ↑connectivité cérébrale
Varambally et al. (2012) [83]				5x45min/sem	↓PANSS-T, ↓PANSS-P, ↓PANNS-N et ↓SOFS dans le groupe Yoga ; ↓SOFS dans le groupe EA
	18 SZ	Yoga vs TH	8 sem		
Visceglia et al. (2011) [84]				2x45min/sem	↓PANSS-T et sous-scores; ↑WHOLQOL-BREF

ADL : Activity of Daily Living ; BACS-SC : Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, Symbol Coding ; BBS : Berg Balance Scale ; BSI : Brief Symptom Inventory ; BVMT-R : Brief Visuospatial Memory Test-Revised ; CDS : Calgary Depression Scale ; CGIS : Clinical Global Impression Illness Severity ; DM : patients atteints de dépression majeure ; DST : Digit Span Test ; EA : exercice en aérobie ; EC : entraînement cognitif ; ER : exercice de résistance ; FACT-SZ : Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia ; GAF : Global Assessment of Functioning scale ; HDRS : Hamilton Depression Rating Scale ; HKLLT : Hong-Kong List Learning Test ; IMC : indice de masse corporelle ; LC : Letter Cancellation test ; LNS : Letter-Number Span ; MADRS : Montgomery Asberg Depression Rating Scale ; MIH-T: Mental Health Inventory total score ; NAA : N-Acetylaspartate ; NES : Neurological Evaluation Scale ; PANSS : Positive and Negative Syndrom Scale, -G : General sub-score, -N : Negative sub-score, -P : Positive sub-score, -T : Total score ; Penn CNB : University of Pennsylvania Computerized Neurocognitive Battery ; PP : patients atteints de psychose précoce ; QOLESQ : Quality Of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire ; RAVLT : Rey Auditory Verbal Learning Test ; R : relaxation ; RMP : relaxation musculaire progressive ; SAI : State Anxiety Inventory ; SEES : Subjective Exercise Experience Scale ; SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms ; SAPS : Scale for the Assessment of Positive Symptoms ; SF-12/36 : Short Form (SF)-12/36 Health Survey ; SOFS : Socio-Occupational Functioning Scale ; STAI : State-Trait-Anxiety-Inventory ; SZ : patients atteints de schizophrénie ; TC : thérapie comportementale ; TH : traitement habituel ; TMT-A : Trail Making Test part A ; TRENDS : Tool for Recognition of Emotions in Neuropsychiatric Disorders ; TS : témoins sains ; VO_2max : consommation maximale en oxygène ; WHOQOL-BREF : World Health Organization Quality Of Life Scale ; WMS-III SS : Wechsler Memory Scale-3rd ed, spatial span ; Wpeak : puissance maximale au moment de l'épuisement ; 6MWD : 6-Minute Walking Distance ; ↓ : diminution ; ↑ : augmentation ; % : pourcentage, > : supérieur.

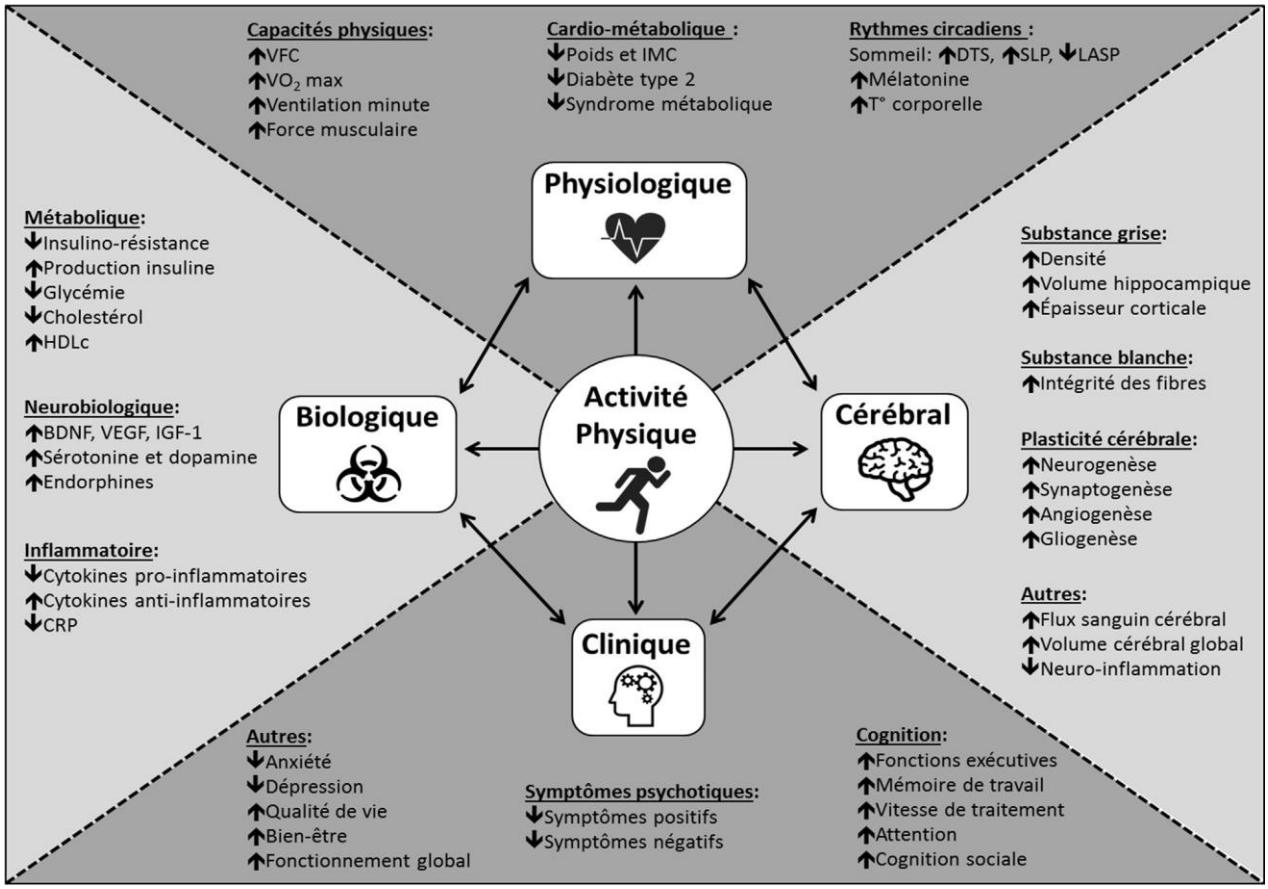


Fig. 1. Les mécanismes physiopathologiques de l'activité physique chez les patients atteints de schizophrénie. BDNF : brain-derived neurotrophic factor (facteur neurotrophique dérivé du cerveau) ; CRP : c-reactive protein (protéine C-réactive) ; DTS : durée totale de sommeil ; IGF-1 : insulin-like growth factor-1 (facteur de croissance de l'insuline) ; IMC : indice de masse corporelle ; LASP : latence d'apparition du sommeil paradoxal ; SLP : sommeil lent profond ; T : température ; VEGF : vascular endothelial growth factor (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) ; VFC : variabilité de la fréquence cardiaque ; VO_{2max} : consommation maximale en oxygène.

anti-inflammatoires comme l'IL-4 et une diminution des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-2, l'IL-6, l'IL-12, l'IFN- ou le TNF- et en réduisant les taux de protéine C-réactive, principal marqueur de l'inflammation dont les taux ont été décrits comme plus élevés chez les patients atteints de schizophrénie. L'activité physique exercerait ainsi un effet anti-inflammatoire central et périphérique [34] (Fig. 1).

4.2. Les mécanismes cérébraux

Barr et al. [35] ont révélé qu'une activité physique pendant 9 semaines générait une augmentation de la volumétrie hippocampique et, plus spécifiquement, du gyrus denté dans un modèle de schizophrénie chez le rat. L'étude inaugurale de Pajonk et al. [36] réalisée chez 16 patients a mis en lumière une augmentation significative de 12 % du volume des hippocampes après 12 semaines de pratique de vélo ergométrique d'intensité modérée à intense à raison de 3 séances de 30 minutes par semaine. Ces modifications cérébrales étaient corrélées positivement à l'amélioration des performances aérobies, à l'amélioration des scores de mémoire de travail et à une augmentation de 35 % du N-acetyl aspartate (NAA) hippocampique, un métabolite reconnu comme marqueur de viabilité neuronale en spectroscopie par résonance magnétique. Chez des patients présentant un premier épisode de schizophrénie, McEwen et al. [37] ont mis en évidence une réduction globale du volume de la matière grise au niveau du cortex préfrontal et des hippocampes chez les patients avec un faible niveau d'activité physique comparativement à ceux ayant un haut niveau d'activité physique. Cependant, le lien entre activité physique et modifications hippocampiques reste controversé puisque Scheewe et al. [38], évaluant l'effet de 2 séances de 60 min par semaine d'entraînement physique en aérobie et en résistance pendant 6 mois, n'ont pas révélé d'augmentation du volume des hippocampes. En revanche, l'amélioration des performances aérobies était associée à une augmentation de l'épaisseur corticale au niveau frontal, temporal et cingulaire gauche, à l'augmentation du volume cérébral total et à la réduction des ventricules latéraux et du 3e ventricule. De même, Malchow et al. [39] n'ont pas révélé d'effet bénéfique de l'activité physique en termes d'augmentation de la volumétrie hippocampique mais ils ont cependant montré une augmentation du volume de la

substance grise au niveau des gyri temporaux antérieurs gauches supérieur, moyen et inférieur. Enfin, dans la continuité de l'étude de Pajonk et al. [36] et sur le même échantillon de patients, Falkai et al. [40] n'ont pas mis en évidence de modification de l'épaisseur corticale chez les patients tandis que les témoins sains présentaient une augmentation de la densité de substance grise au niveau des cortex frontal et occipital droits, suggérant que les effets de l'exercice seraient susceptibles d'être atténués dans la schizophrénie. Ces résultats contradictoires pourraient être expliqués par le manque d'homogénéité des protocoles d'activité physique réalisés et/ou aux différentes méthodes de calcul du volume de l'hippocampe (délimitation manuelle des hippocampes utilisée dans l'étude de Pajonk et al. [36] et ayant montré une plus grande fiabilité statistique ou segmentation automatique moins précise telle qu'utilisée dans l'étude de Scheewe et al. [38]).

Des bénéfices de l'activité physique ont également été rapportés en termes d'amélioration de la connectivité structurelle. En effet, Svatkova et al. [41] ont examiné avec l'imagerie par tenseur de diffusion, selon le même protocole que l'équipe de Scheewe et al. [38], l'effet de l'activité physique sur des paramètres d'intégrité des faisceaux de fibres de substance blanche intervenant dans les fonctions motrices (fibres cortico-spinales, faisceau longitudinal supérieur, forceps majeur du corps calleux). Ils ont conclu à une augmentation de l'anisotropie fractionnelle laquelle était corrélée positivement avec l'amélioration des capacités cardiorespiratoires liée à l'activité physique (puissance maximale au moment de l'épuisement (Wpeak) et consommation maximale en oxygène (VO_{2max})) (Fig. 1).

4.3. Les mécanismes biologiques

Les effets bénéfiques biologiques de l'activité physique sont désormais bien décrits en population générale mais également chez les patients atteints de schizophrénie [42]. Ainsi, la pratique régulière d'une activité physique permet de réduire le risque cardiovasculaire [43] en réduisant l'insulino-résistance, le risque de diabète de type 2 et le syndrome métabolique [44]. Cet effet est obtenu par une modulation du profil lipidique dans le sens d'une réduction des taux de cholestérol [45] et une perte de poids significative [38,46] (Fig. 1).

4.4. Les mécanismes physiologiques

Les patients atteints de schizophrénie présentent classiquement une réduction de la variabilité de la fréquence cardiaque, autrement dit une réduction de leur adaptabilité cardiovasculaire à des stresseurs environnementaux [47]. Cette réduction de la variabilité de la fréquence cardiaque est un bon indicateur du risque cardiovasculaire. Or, l'activité physique augmente la variabilité de la fréquence cardiaque et module le tonus vagal chez les patients [48], permettant ainsi de réduire le risque de survenue de comorbidités cardiovasculaires.

L'activité physique améliore aussi les capacités cardiorespiratoires reconnues comme nettement diminuées chez les patients comparativement à des personnes en bonne santé [49]. Ainsi, l'activité physique entraîne notamment une augmentation significative de la consommation maximale d'oxygène à l'effort (VO_{2max}), de la ventilation minute et de la force musculaire [49,50] (Fig. 1).

Enfin, le rythme veille-sommeil et l'activité physique sont étroitement liés et toute modification de l'un entraîne une modification de l'autre. Chez les patients atteints de schizophrénie, il a été mis en évidence l'existence de perturbations sévères de la rythmicité circadienne se manifestant par des altérations du cycle veille-sommeil, de la température corporelle et des profils hormonaux dans le sens d'une désynchronisation du cycle circadien endogène sous-tendues par des altérations de l'expression moléculaire et protéique des « gènes horloge » [51]. Les patients présentent une modification de l'architecture du sommeil, reflétée par une réduction du temps total de sommeil, une plus longue latence d'endormissement et un nombre et une durée plus élevés des éveils nocturnes à l'origine d'altérations de la qualité de la veille. L'altération de la qualité du sommeil serait corrélée à la fois à la sévérité des symptômes [52] et à l'élévation des biomarqueurs de l'inflammation systémique décrits précédemment [53]. Ainsi, l'entraînement physique régulier vient renforcer la structure des rythmes circadiens : les amplitudes des rythmes biologiques comme la température corporelle et la libération de mélatonine seraient plus contrastées et plus robustes et le sommeil de meilleure qualité [54]. L'activité physique permettrait de resynchroniser l'horloge biologique interne et augmenterait, entre autres, le temps total de sommeil et la durée du sommeil lent

profond médiée par l'élévation de la température corporelle et elle augmenterait la latence d'apparition du sommeil paradoxal. Chez les patients atteints de schizophrénie, Lalande et al. [55] ont évalué l'effet de 8 semaines d'activité physique sur la qualité de leur sommeil. Ils ont conclu à une amélioration significative de la qualité de leur sommeil associée à une réduction de la sévérité des symptômes.

5. Barrières, facteurs facilitateurs et facteurs motivationnels à l'activité physique

5.1. Barrières à l'activité physique

Malgré les avantages évidents de l'activité physique sur la santé physique et mentale des patients atteints de schizophrénie, la mise en place de programmes basés sur l'activité physique se heurte bien souvent à une faible adhésion et à un désinvestissement précoce des participants. Il apparaît donc nécessaire de fournir un aperçu des raisons pour lesquelles les patients échouent à atteindre des niveaux adéquats d'activité physique et de faire état des freins éventuels à prendre en compte afin de proposer des pistes de prévention et des programmes adaptés.

Bernard et al. [56] ont recensé dans leur revue systématique de la littérature huit études évaluant les barrières à l'activité physique identifiées par les patients et ont retrouvé parmi elles un excès de fatigue perçue, une faible expérience passée dans ce domaine, les effets ressentis des traitements, les symptômes de la maladie et un niveau d'anxiété élevé. Firth et al. [57] ont précisé que l'anxiété évoquée comme principale barrière était essentiellement une anxiété sociale. À cela s'ajoutait un niveau faible de formation, un niveau élevé de dépression, un niveau faible de contacts sociaux et une prise de poids perçue comme étant liée aux traitements antipsychotiques. Lorsque les soignants étaient interrogés sur cette même question, ces derniers rapportaient un niveau d'autonomie faible du patient, l'organisation institutionnelle parfois incompatible et le manque de conditions de sécurité comme étant les principaux freins à la pratique d'une activité physique au sein de leur établissement. Dans la revue de la littérature et méta-analyse de Firth et al. [11], les auteurs répertorient et synthétisent les barrières à l'activité physique en trois catégories : physiques, psychologiques et socioéconomiques. Sur le plan physique, ils ont retrouvé que la

maladie physique et un mauvais état de santé en général constituaient une barrière pour 25 % des participants et 45 % d'entre eux exprimaient une fatigabilité et un manque d'énergie potentiellement en lien avec l'effet sédatif des antipsychotiques. En ce qui concerne les freins psychologiques, le stress et la dépression constituaient une barrière à l'activité physique pour 61 % des répondants alors que le manque d'intérêt pour l'activité physique concernait seulement 32 % des patients. Un sentiment d'insécurité et une crainte de blessure étaient également moins rapportés, à hauteur de 12 et 8 % respectivement. Enfin, les principaux freins socio-économiques décrits concernaient le manque de soutien rapporté par 50 % des répondants et le manque de temps rapporté par 19 % seulement des répondants. Ainsi, les barrières à l'activité physique chez les patients semblent directement liées aux caractéristiques de leur pathologie.

5.2. Facteurs facilitateurs à l'activité physique

Au-delà des barrières évoquées, les facteurs favorisant la pratique d'une activité physique doivent également être pris en compte. Bernard et al. [56] ont recensé 4 études évoquant les facilitateurs ou incitateurs à l'activité physique et ont retrouvé que certains éléments conditionnaient les patients à pratiquer : une expérience antérieure dans le domaine avant l'émergence de la maladie, l'arrêt de toute activité physique pendant les phases aiguës des symptômes, la stabilisation des symptômes, les bénéfices sociaux de l'activité physique, les bénéfices psychologiques immédiats, la diversification des natures d'activité physique et l'augmentation de la sensation de progrès et de contrôle. De plus, Firth et al. [11] ont décrit que 91 % des patients exprimaient que l'activité physique pouvait améliorer leur santé générale, 75 % d'entre eux verbalisaient que l'activité physique pouvait améliorer leurs capacités physiques et les rendre plus énergiques. Ils ont rapporté que l'activité physique pouvait également améliorer leur apparence physique, entraîner une perte de poids et augmenter leur force musculaire dans 77 %, 83 % et 72 % des cas, respectivement. D'autre part, la réduction du stress et la normalisation de l'humeur médiés par l'activité physique étaient rapportées par environ 80 % des participants. De plus, 72 % des répondants exprimaient que l'activité physique pouvait améliorer la qualité de leur sommeil. Enfin,

les aspects sociaux étaient très peu représentés dans cette étude puisque seuls 27 % des participants exprimaient les prendre en compte sur le plan motivationnel. Yung et Firth [58] ont précisé que pour renforcer l'adhésion des participants à un programme d'activité physique, leurs préférences en termes de type d'activité devaient être prises en compte mais également que la présence de partenaires ou d'un groupe de formation était préférable. En effet, fournir simplement des conseils pour suivre une activité physique régulière ne suffit pas. Des ressources adéquates sont nécessaires pour s'assurer que les patients rec¸ oivent une supervision et un soutien continu afin de bénéficier d'une activité physique adéquate.

5.3. Facteurs motivationnels à l'activité physique

En tenant compte des barrières et des facteurs facilitateurs à l'activité physique, les programmes d'entraînement physique pour les patients atteints de schizophrénie devraient fournir des niveaux de supervision ou d'assistance nécessaires pour surmonter les obstacles psychologiques et aider les patients à atteindre leurs objectifs. Pour accompagner les patients vers un changement de comportement vis-à-vis de l'activité physique, plusieurs modèles ont été proposés. Basés sur les différentes approches motivationnelles utilisées en population générale (modèles basés sur la théorie [59]; théorie de l'auto-détermination [60]; modèle transthéorique de changement comportemental [61]), des programmes motivationnels ont été transposés chez les patients atteints de schizophrénie dans le but d'apporter des directives pratiques pour la mise en place d'un mode de vie plus actif [62–64]. Dans la revue de la littérature de Bernard et al. [56], huit études exploraient la faisabilité et l'efficacité d'approches motivationnelles spécifiques afin de renforcer l'adhésion des patients à l'activité physique et d'en potentialiser les effets. Parmi ces approches, le programme « walk, address sensations, learn about exercise, cue exercise behavior » (WALC) a été évalué. Celui-ci repose sur l'utilisation des techniques motivationnelles durant des séances d'activité physique basées sur la théorie sociocognitive de Bandura de renforcement de l'autoefficacité.

Les interventions visant à augmenter les activités physiques quotidiennes doivent de préférence agir au niveau des déterminants de l'activité

physique. Les études menées sur ces déterminants [57] indiquent que les interventions doivent être axées tout d'abord sur la hausse des avantages perc¸ us et liés à l'activité physique et, en particulier, du plaisir, la reconnaissance des avantages en matière de santé et les contacts sociaux ; ensuite, sur la réduction des troubles perc¸ us dont la présence de symptômes négatifs, le mal-être physique durant l'exercice et les effets secondaires des médicaments ; et enfin sur la promotion de la compétence et de l'auto-efficacité en vue d'être et de rester physiquement actif, en recourant à des techniques d'automotivation et en se basant sur des objectifs concrets, réalisables et mesurables. D'autre part, l'individualisation de la supervision et la dispensation par des professionnels formés [57] ainsi qu'un support social suffisant [65] jouent un rôle central dans l'initiation et le maintien de l'activité physique et limitent le risque d'abandon et de décrochage à court ou moyen terme.

6. Conclusion

De nombreuses comorbidités somatiques ont été identifiées comme étant plus fréquentes et sous-diagnostiquées chez les patients atteints de schizophrénie et comme étant responsables d'une augmentation de la mortalité toutes causes confondues. Elles deviennent ainsi une cible et un enjeu majeur de santé publique dans le cadre de la prise en charge globale de cette population.

L'activité physique semble ainsi représenter une piste thérapeutique adjuvante non-pharmacologique originale, novatrice, peu coûteuse et dénuée d'effets indésirables lorsqu'elle est adaptée aux capacités physiques des individus et encadrée par des professionnels de santé formés spécifiquement (enseignants en activité physique adaptée). Elle pourrait apporter des résultats favorables en termes de réduction de la symptomatologie psychotique mais également en termes de prévention cardiovasculaire primaire et secondaire. La pratique d'une activité physique régulière permet d'entraîner une réduction des anomalies lipidiques et de l'insulinorésistance reconnues comme plus élevées chez les patients. De plus, elle permettrait d'améliorer leur capacité cardiorespiratoire, de réduire le surpoids et l'obésité, le syndrome métabolique et le diabète de type 2. L'activité physique pourrait également stimuler la plasticité cérébrale via la libération par les muscles et

les organes périphériques de facteurs de croissance tels que le BDNF ou le VEGF qui pourraient impacter secondairement sur certaines structures cérébrales impliquées dans la genèse des troubles psychotiques et cognitifs tels que les hippocampes.

Des études supplémentaires restent cependant nécessaires car les essais contrôlés randomisés utilisent bien souvent des protocoles d'activité physique divers dans leurs modalités, leurs objectifs, leur contexte et leur méthodologie ce qui peut venir limiter l'interprétation et la généralisation des résultats.

Financements

Cette recherche n'a reçu aucune subvention spécifique de toute agence subventionnaire des secteurs public, commercial, ou sans but lucratif.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] van Os J, Kapur S. Schizophrenia. Lancet 2009 ;374(9690) :635–45.

[2] von Hausswolff-Juhlin Y, Bjartveit M, Lindström E, et al. Schizophrenia and physical health problems. Acta Psychiatr Scand Suppl 2009;(438):15–21.

[3] Vancampfort D, Wampers M, Mitchell AJ, et al. A meta-analysis of cardiometabolic abnormalities in drug naïve, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. World Psychiatry 2013;12(3):240–50.546 M. Tréhout, S. Dollfus / L'Encéphale 44 (2018) 538–547

[4] Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, et al. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. World Psychiatry 2015;14(2):119–36.

[5] Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. Public Health Rep 1985;100(2):126–31.

[6] Pedersen BK. The diseasome of physical inactivity–and the role of myokines in muscle–fat cross talk. J Physiol 2009;587(Pt 23):5559–68.

[7] Stubbs B, Firth J, Berry A, et al. How much physical activity do people with schizophrenia engage in? A systematic review, comparative meta-analysis and meta-regression. Schizophr Res 2016;176(2–3):431–40.

[8] Stubbs B, Williams J, Gaughran F, et al. How sedentary are people with psychosis? A systematic review and meta-analysis. Schizophr Res 2016;171(1–3):103–9.

[9] Vancampfort D, Rosenbaum S, Schuch F, et al. Cardiorespiratory fitness in

severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. Sports Med 2017;47(2):343–52.

[10] Bernard P, Romain AJ, Vancampfort D, et al. Six minutes walk test for individuals with schizophrenia. Disabil Rehabil 2015;37(11):921–7.

[11] Firth J, Rosenbaum S, Stubbs B, et al. Motivating factors and barriers towards exercise in severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. Psychol Med 2016;46(14):2869–81.

[12] Moore S, Shiers D, Daly B, et al. Promoting physical health for people with schizophrenia by reducing disparities in medical and dental care. Acta Psychiatr Scand 2015;132(2):109–21.

[13] Mitchell AJ, Malone D, Doebbeling CC. Quality of medical care for people with and without comorbid mental illness and substance misuse: systematic review of comparative studies. Br J Psychiatry 2009;194(6):491–9.

[14] Crawford MJ, Jayakumar S, Lemmey SJ, et al. Assessment and treatment of physical health problems among people with schizophrenia: national cross-sectional study. Br J Psychiatry 2014;205(6):473–7.

[15] Björk Brämberg E, Torgerson J, Norman Kjellström A, et al. Access to primary and specialized somatic health care for persons with severe mental illness: a qualitative study of perceived barriers and facilitators in Swedish health care. BMC Fam Pract 2018;19(1):12.

[16] Chung AKK, Chua S. Effects on prolongation of Bazett's corrected QT interval of seven second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis. J Psychopharmacol 2011;25(5):646–66.

[17] Warburton DER, Charlesworth SA, Foulds HJA, et al. Qualified exercise professionals: best practice for work with clinical populations. Can Fam Physician 2013;59(7):759–61.

[18] Bernard P, Ninot G. Benefits of exercise for people with schizophrenia: a systematic review. Encéphale 2012;38(4):280–7.

[19] Gorczynski P, Faulkner G. Exercise therapy for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2010;(5):CD004412.

[20] Firth J, Cotter J, Elliott R, et al. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients. Psychol Med 2015;45(7):1343–61.

[21] Dauwan M, Begemann MJH, Heringa SM, et al. Exercise improves clinical symptoms, quality of life global functioning, and depression in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Bull 2016;42(3):588–99.

[22] Firth J, Cotter J, Carney R, et al. The pro-cognitive mechanisms of physical

exercise in people with schizophrenia. Br J Pharmacol 2017;174(19):3161–72.

[23] Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S, et al. Aerobic exercise improves cognitive functioning in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Bull 2017;43(3):546–56.

[24] Wykes T, Huddy V, Cellard C, et al. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. Am J Psychiatry 2011;168(5):472–85.

[25] Vancampfort D, Probst M, De Hert M, et al. Neurobiological effects of physical exercise in schizophrenia: a systematic review. Disabil Rehabil

2014;36(21):1749–54.

[26] Vakhrusheva J, Marino B, Stroup TS, et al. Aerobic exercise in people with schizophrenia: neural and neurocognitive benefits. Curr Behav Neurosci Rep 2016;3(2):165–75.

[27] Sanada K, Zorrilla I, Iwata Y, et al. The efficacy of non-pharmacological interventions on brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Int J Mol Sci 2016;17(10).

[28] Kimhy D, Vakhrusheva J, Bartels MN, et al. The Impact of aerobic exercise on brain-derived neurotrophic factor and neurocognition in

individuals with schizophrenia: a single-blind, randomized clinical trial. Schizophr Bull 2015;41(4):859.

[29] Campos C, Rocha NB, Nardi AE, et al. Exercise induced neuroplasticity to enhance therapeutic outcomes of cognitive remediation in schizophrenia: analyzing the role of brain-derived neurotrophic factor. CNS Neurol Disord Drug Targets 2017;16(6):638–51.

[30] Kim H, Song B, So B, et al. Increase of circulating BDNF levels and its relation to improvement of physical fitness following 12 weeks of combined exercise in chronic patients with schizophrenia: a pilot study. Psychiatry Res 2014;220(3):792–6.

[31] Kandola A, Hendrikse J, Lucassen PJ, et al. Aerobic exercise as a tool to improve hippocampal plasticity and function in humans: practical implications for mental health treatment. Front Hum Neurosci 2016;10:373.

[32] Cronin O, Keohane DM, Molloy MG, et al. The effect of exercise interventions on inflammatory biomarkers in healthy, physically inactive subjects: a systematic review. QJM 2017;110(10):629–37.

[33] Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, et al. Inflammation and immunity in schi zophrenia: implications for pathophysiology and treatment. Lancet Psychiatry 2015;2(3):258–70.

[34] Spielman LJ, Little JP, Klegeris A. Physical activity and exercise attenuate neuroinflammation in neurological diseases. Brain Res Bull 2016;125:19–29.

[35] Barr AM, Wu CH, Wong C, et al. Effects of chronic exercise and treatment with the antipsychotic drug olanzapine on hippocampal volume in adult female rats. Neuroscience 2013;255:147–57.

[36] Pajonk F-G, Wobrock T, Gruber O, et al. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2010;67(2):133–43.

[37] McEwen SC, Hardy A, Ellingson BM, et al. Prefrontal and hippocampal brain volume deficits: role of low physical activity on brain plasticity in first-episode schizophrenia patients. J Int Neuropsychol Soc 2015;21(10):868–79.

[38] Scheewe TW, van Haren NEM, Sarkisyan G, et al. Exercise therapy, cardiorespiratory fitness and their effect on brain volumes: a randomised controlled trial in patients with schizophrenia and healthy controls. Eur Neuropsychopharmacol

2013;23(7):675–85.

[39] Malchow B, Keller K, Hasan A, et al. Effects of endurance training combined with cognitive remediation on everyday functioning, symptoms, and cognition in multiepisode schizophrenia patients. Schizophr Bull 2015;41(4):847–58.

[40] Falkai P, Malchow B, Wobrock T, et al. The effect of aerobic exercise on cortical architecture in patients with chronic schizophrenia: a randomized controlled MRI study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2013;263(6):469–73.

[41] Svatkova A, Mandl RCW, Scheewe TW, et al. Physical exercise keeps the brain connected: biking increases white matter integrity in patients with schizophrenia and healthy controls. Schizophr Bull 2015;41(4):869–78.

[42] Silverman MN, Deuster PA. Biological mechanisms underlying the role of physical fitness

in health and resilience. Interface Focus 2014;4(5):20140040.

[43] Chalfoun C, Karelis AD, Stip E, et al. Running for your life: a review of physical activity and cardiovascular disease risk reduction in individuals with schizophrenia. J Sports Sci 2016;34(16):1500–15.

[44] Holt RIG. The prevention of diabetes and cardiovascular disease in people with schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 2015;132(2):86–96.

[45] Kim DD, Lang DJ, Warburton DER, et al. Effects of exercise on serum triglycerides and symptoms of schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2017;37(2):273–4.

[46] Hjorth P, Davidsen AS, Kilian R, et al. A systematic review of controlled interventions to reduce overweight and obesity in people with schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 2014;130(4):279–89.

[47] Clamor A, Lincoln TM, Thayer JF, et al. Resting vagal activity in schizophrenia: meta-analysis of heart rate variability as a potential endophenotype. Br JPsychiatry 2016;208(1):9–16.

[48] Hsu C-C, Liang C-S, Tai Y-M, et al. Incongruent changes in heart rate variability and body weight after discontinuing aerobic exercise in patients with schizophrenia. Int J Psychophysiol 2016;109:132–7.

[49] Vancampfort D, Rosenbaum S, Ward PB, et al. Exercise improves cardiorespiratory fitness in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Schizophr Res 2015;169(1–3):453–7.

[50] Armstrong HF, Bartels MN, Paslavski O, et al. The impact of aerobic exercise training on cardiopulmonary functioning in individuals with schizophrenia. Schizophr Res 2016;173(1–2):116–7.

[51] Johansson A-S, Owe-Larsson B, Hetta J, et al. Altered circadian clock gene expression in patients with schizophrenia. Schizophr Res 2016;174(1–3):17–23.

[52] Waters F, Sinclair C, Rock D, et al. Daily variations in sleep-wake patterns and severity of psychopathology: a pilot study in community-dwelling individuals with chronic schizophrenia. Psychiatry Res 2011;187(1–2):304–6.

[53] Fang S-H, Suzuki K, Lim CL, et al. Associations between sleep quality and inflammatory markers in patients with schizophrenia. Psychiatry Res 2016;246:154–60.

[54] Mauvieux B, Gouthière L, Sesboüé B, et al. Effects of the physical exercise and sports on the circadian rhythm of temperature and waking/sleep pattern of the elderly person. Examples in retired and night workers. Pathol Biol (Paris) 2007;55(3–4):205–7.

[55] Lalande D, Thériault L, Kalinova É, et al. The effect of exercise on sleep quality and psychological, physiological, and biological correlates in patients with schizophrenia: A pilot study. Schizophr Res 2016;171(1–3):235–6.

[56] Bernard P, Romain A, Esseul E, et al. A systematic review of barriers to physical activity and motivation for adults with schizophrenia. Sci Sports 2013:247–52.

[57] Firth J, Carney R, Jerome L, et al. The effects and determinants of exercise participation in first-episode psychosis: a qualitative study. BMC Psychiatry 2016;16:36.

[58] Yung AR, Firth J. How should physical exercise be used in schizophrenia treatment? Expert Rev Neurother 2016:1–2.

[59] Gourlan M, Bernard P, Bortolon C, et al. Efficacy of theory-based interventions to promote physical activity. A meta-analysis of randomised controlled trials. Health Psychol Rev 2016;10(1):50–66.

[60] Deci E, Ryan R. The “what” and “why” of goal pursuits: human needs and the self-determination of behavior. Psychol Inq 2000:227–68.

[61] Prochaska J, DiClemente C. Stages and processes of self-change of smoking: towards an integrative model of change. J Consult Clin Psychol 1983:390–5.

[62] Beebe LH, Smith K, Burk R, et al. Effect of a motivational intervention on exercise behavior in persons with schizophrenia spectrum disorders. Community Ment Health J 2011;47(6):628–36.

[63] Vancampfort D, De Hert M, Vansteenkiste M, et al. The importance of self-determined motivation towards physical activity in patients with schizophrenia. Psychiatry Res 2013;210(3):812–8.M. Tréhout, S. Dollfus / L’Encéphale 44 (2018) 538–547 547

[64] Bassilios B, Judd F, Pattison P, et al. Predictors of exercise in individuals with schizophrenia: a test of the transtheoretical model of behavior change. Clin Schizophr Relat Psychoses 2015;8(4):173–82, 182A.

[65] Gross J, Vancampfort D, Stubbs B, et al. A narrative synthesis investigating the use and value of social support to promote physical activity among individuals with schizophrenia. Disabil Rehabil 2016;38(2):123–50.

[66] Acil AA, Dogan S, Dogan O. The effects of physical exercises to mental state and quality of life in patients with schizophrenia. J Psychiatr Ment Health Nurs 2008;15(10):808–15.

[67] Battaglia G, Alesi M, Inguglia M, et al. Soccer practice as an add-on treatment in the management of individuals with a diagnosis of schizophrenia. Neuropsychiatr Dis Treat 2013;9:595–603.

[68] Beebe LH, Tian L, Morris N, et al. Effects of exercise on mental and physical health parameters of persons with schizophrenia. Issues Ment Health Nurs 2005;26(6):661–76.

[69] Behere RV, Arasappa R, Jagannathan A, et al. Effect of yoga therapy on facial emotion recognition deficits, symptoms and functioning in patients with schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 2011;123(2):147–53.

[70] Duraiswamy G, Thirthalli J, Nagendra HR, et al. Yoga therapy as an add on treatment in the management of patients with schizophrenia–a randomized controlled trial. Acta Psychiatr Scand 2007;116(3):226–32.

[71] Georgiev A, Probst M, De Hert M, et al. Acute effects of progressive muscle relaxation on state anxiety and subjective well-being in chronic Bulgarian patients with schizophrenia. Psychiatr Danub 2012;24(4):367–72.

[72] Gholipour A, Abolghasemi S, Gholinia K, et al. Token reinforcement therapeutic approach is more effective than exercise for controlling negative symptoms of schizophrenic patients: a randomized controlled trial. Int J Prev Med 2012;3(7):466–70.

[73] Ho RTH, Fong TCT, Wan AHY, et al. A randomized controlled trial on the psychophysiological effects of physical exercise and Tai-chi in patients with chronic schizophrenia. Schizophr Res 2016;171(1–3):42–9.

[74] Ikai S, Uchida H, Suzuki T, et al. Effects of yoga therapy on postural stability in patients with

schizophrenia-spectrum disorders: a single-blind randomized controlled trial. J Psychiatr Res 2013;47(11):1744–50.

[75] Kaltsatou A, Kouidi E, Fountoulakis K, et al. Effects of exercise training with traditional dancing on functional capacity and quality of life in patients with schizophrenia: a randomized controlled study. Clin Rehabil 2015;29(9):882–91.

[76] Lin J, Chan SK, Lee EH, et al. Aerobic exercise and yoga improve neurocognitive function in women with early psychosis. NPJ Schizophr 2015;1(0):15047.

[77] Manjunath RB, Varambally S, Thirthalli J, et al. Efficacy of yoga as an add-on treatment for in-patients with functional psychotic disorder. Indian J Psychiatry 2013;55(Suppl 3):S374–8.

[78] Marzolini S, Jensen B, Melville P. Feasibility abd effects of a group-based ressistance and aerobic exercise program for individuals with severe schizophrenia: a multidisciplinary approach. Ment Health Phys Act 2009:29–36.

[79] Oertel-Knöchel V, Mehler P, Thiel C, et al. Effects of aerobic exercise on cognitive performance and individual psychopathology in depressive and schizophrenia patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2014;264(7):589–604.

[80] Scheewe TW, Backx FJG, Takken T, et al. Exercise therapy improves mental and physical health in schizophrenia: a randomised controlled trial. Acta Psychiatr Scand 2013;127(6):464–73.

[81] Scheewe TW, Takken T, Kahn RS, et al. Effects of exercise therapy on cardiorespiratory fitness in patients with schizophrenia. Med Sci Sports Exerc 2012;44(10):1834–42.

[82] Silva BAE, Cassilhas RC, Attux C, et al. A 20-week program of resistance or concurrent exercise improves symptoms of schizophrenia: results of a blind, randomized controlled trial. Rev Bras Psiquiatr 2015;37(4):271–9.

[83] Varambally S, Gangadhar BN, Thirthalli J, et al. Therapeutic efficacy of add-on yogasana intervention in stabilized outpatient schizophrenia: Randomized controlled comparison with exercise and waitlist. Indian J Psychiatry 2012;54(3):227–32.

[84] Visceglia E, Lewis S. Yoga therapy as an adjunctive treatment for schizophrenia: a randomized, controlled pilot study. J Altern Complement Med 2011;17(7):601–7.

2. Apports de la littérature récente

Depuis la publication de notre revue (Tréhout and Dollfus, 2018), un certain nombre de travaux de recherche sont venus enrichir et confirmer la faisabilité et les bienfaits des programmes d'AP chez les SZ.

Schmitt et al., ont apporté des éléments de précision intéressants sur les exigences nécessaires pour mener à bien des études supplémentaires pour évaluer les effets de l'exercice en aérobie dans la schizophrénie (Schmitt et al., 2018). Comparativement à une population en bonne santé, les auteurs rappellent que les SZ présentent des caractéristiques spécifiques qui diminuent leur motivation à pratiquer une AP comprenant la sédation liée aux traitements, les symptômes de la schizophrénie (anxiété, dépression et symptomatologie négative), un niveau d'éducation inférieur, une plus faible expérience en termes d'AP et un retrait social. Par conséquent, ils précisent qu'il est essentiel que les interventions en AP soient supervisées par des professionnels formés pour renforcer leur motivation. Par ailleurs, les SZ et les TVS ont montré des adaptations comparables à l'entraînement d'endurance, évaluées par la capacité de travail physique et la puissance maximale atteinte, mais des différences ont été rapportées dans les changements de performance à une concentration de lactate donnée (Keller-Varady et al., 2016). Ils précisent par ailleurs qu'un minimum de 30 minutes par séance d'entraînement et au moins trois séances par semaine ont été recommandées chez les SZ pour améliorer leur condition cardiorespiratoire. Enfin, cette étude précise que les effets de l'entraînement en aérobie seuls sont contrastés chez les patients en ce qui concerne les paramètres du SMet. Notamment, il y avait peu d'effet sur la perte de poids ou l'IMC. En revanche, l'ajout d'interventions psychosociales, d'un régime alimentaire spécifique ou d'interventions nutritionnelles en complément des programmes d'AP semble être une approche prometteuse pour réduire le poids et les autres paramètres cardio-métaboliques difficilement modifiables via l'AP seule. Enfin, en raison de la nécessité d'améliorer l'efficacité de l'exercice aérobie, des entraînements à plus haute intensité comme l'entraînement par intervalles à haute intensité (HIIT) ont été évalués plus récemment dans cette population et semblent apporter des résultats intéressants sur les paramètres cardio-métaboliques et la CCR.

Le HIIT est un type d'exercice impliquant une alternance de courtes périodes d'exercice à haute intensité à plus de 85% de la fréquence cardiaque maximale (FCM) généralement de 30 secondes à 4 minutes, suivies de périodes similaires d'exercice léger ou de repos généralement effectuées à moins de 70% de la FCM, le tout répété pendant généralement 10 à 25 minutes. Ces sessions raccourcies signifient que l'intervention peut être complétée plus rapidement que les formes d'exercices traditionnelles plus longues telles que l'entraînement continu à intensité modérée utilisé dans la plupart des études et pourraient ainsi surmonter certains obstacles motivationnels. Bien que le premier essai contrôlé évaluant les bénéfices du HIIT chez les SZ date de 2011 (Heggelund et al., 2011), seules quelques études ont été menées depuis (Bang-Kittilsen et al., 2021; Brobakken et al., 2019; Lo et al., 2021; Romain et al., 2019; M. H. Wu et al., 2015). Martland et al., résument les résultats de ces études préliminaires (Martland et al., 2020; Martland and Stubbs, 2019). Des études supplémentaires avec des effectifs plus importants sont nécessaires pour évaluer les bienfaits de ce type d'AP chez les patients.

Différents types d'intervention visant à améliorer la santé physique des patients ont été évaluées récemment dans la méta-analyse de Vancampfort et al., portant sur 47 231 SZ et a résumé et comparé les effets des approches pharmacologiques et des interventions non-pharmacologiques (Vancampfort et al., 2019). Les auteurs ont montré que les interventions les plus efficaces pour la réduction du poids étaient celles qui comprenaient des conseils individuels sur le mode de vie et des interventions en AP, suivies par des programmes de psychoéducation, d'optimisation du traitement par des co-prescriptions d'aripiprazole ou de topiramate et les interventions basées sur la diététique. Pour réduire la glycémie, les auteurs recommandent un relais d'antipsychotique chez les patients recevant de l'olanzapine vers l'aripiprazole associé à un traitement par metformine. La co-prescription d'agonistes du récepteur du peptide-1 du glucagon (GLP-1) et les interventions diététiques étaient également efficaces. La résistance à l'insuline était réduite par la co-prescription de metformine qui avait également des effets bénéfiques sur la réduction du cholestérol total et l'augmentation du HDL-c. Les effets les plus intéressants sur les triglycérides et le LDL-c étaient obtenus grâce à une co-prescription de topiramate. Enfin, seuls les programmes d'AP permettaient d'améliorer la capacité physique des patients. La revue de la littérature de Chang et al., vient

confirmer ces données et insiste sur l'importance à accorder au dépistage régulier et systématique et au traitement des FDRCV et métaboliques (Chang et al., 2021).

Par ailleurs, une autre étude émanant de la même équipe de recherche que Schmitt et al., et dans la continuité de notre travail, est apparue intéressante. Les auteurs ont synthétisé dans leur revue narrative les mécanismes neurobiologiques associés aux bénéfices cliniques, au fonctionnement cognitif et au retentissement fonctionnel de l'AP notamment sur le plan moléculaire, cellulaire et sur la plasticité cérébrale (Figure 15) (Maurus et al., 2019). Cette même équipe a publié très récemment une autre revue de la littérature sur le sujet dans laquelle ils concluent en précisant des recommandations pour des études ultérieures basées sur la médecine du sport (Falkai et al., 2022) : 1) le respect des recommandations habituelles en termes de pratique d'AP telles que précisées par l'American College of Sports Medicine (Garber et al., 2011) et l'OMS, applicables chez les SZ comme en population générale ; 2) d'autres études sont nécessaires pour identifier les interventions d'AP les plus efficaces en termes de type, de durée et de fréquence ; 3) étant donné que la plupart des études ont été menées sur une période d'intervention relativement courte de 3 à 4 mois en général, qu'elles ont été supervisées et n'ont pas inclus de période de suivi, les études ultérieures devraient se concentrer sur l'adhésion à long terme en mettant en œuvre des stratégies de motivation soutenues en utilisant la télémédecine ou les applications smartphone et en identifiant et en ciblant spécifiquement les obstacles typiques à l'AP dans cette population de patients ; 4) cette population de patients ayant une prévalence élevée de MCV, les chercheurs devraient envisager de mesurer les facteurs de risque associés dans les études d'intervention en AP ; et 5) la CCR doit être évaluée de manière exhaustive à la fois dans les études et la pratique clinique par des mesures directes de la VO2max.

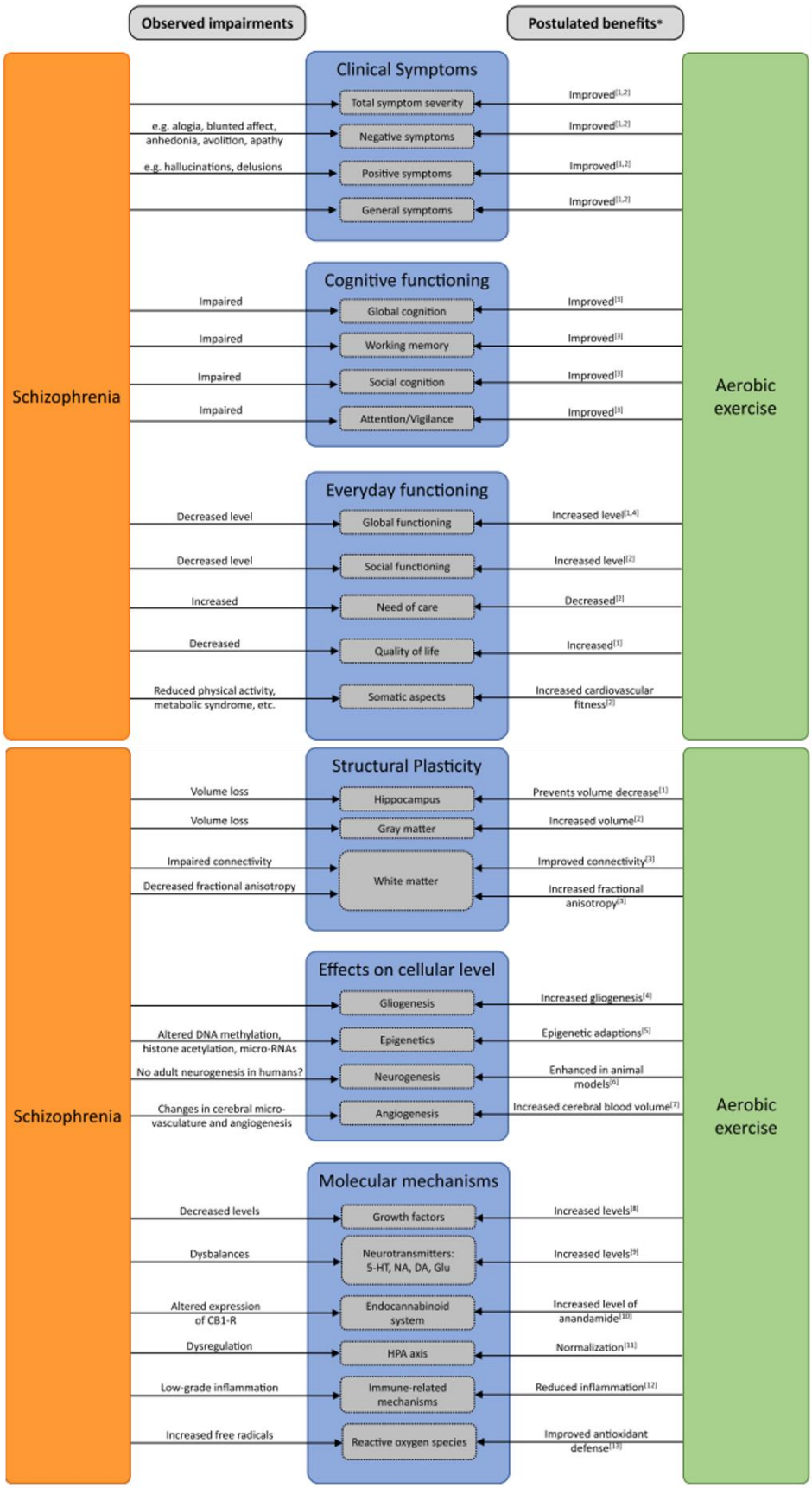


Figure 15 Effets de l'exercice aérobie sur les symptômes et le niveau de fonctionnement chez les patients souffrant de schizophrénie et postulats sur ses effets neurobiologiques (issue de Maurus et al., 2019)

Dans la même dynamique, la méta-revue de Stubbs et al., regroupant l'ensemble des experts de l'Association Européenne de Psychiatrie (European Psychiatric Association, EPA) impliqués dans le domaine de la psychiatrie et de l'AP, soutenue par l'Organisation Internationale des Kinésithérapeutes en Santé Mentale (IOPTMH), est venue résumer à la fois les bienfaits de l'AP dans le champ des troubles mentaux graves mais également proposer des recommandations pour orienter la pratique clinique, les politiques et les recherches futures (Stubbs et al., 2018). Dans l'ensemble, 20 revues systématiques et méta-analyses ont été incluses dans cette étude fournissant des tailles d'effet au profit de l'AP pour les troubles mentaux graves (n = 1), les troubles du spectre de la schizophrénie (n = 7), le trouble bipolaire (n = 2) et les troubles dépressifs majeurs (n = 10). Dans le champ de la schizophrénie, les auteurs concluent à un grade de recommandation de niveau B de l'AP en tant que traitement adjonctif. L'AP permet de réduire l'ensemble des symptômes psychiatriques lorsque les programmes comportent au moins 90 minutes par semaine d'AP d'intensité modérée à élevée. Quatre-vingt-dix minutes par semaine d'AP d'intensité modérée à élevée sont également associées à une réduction des SP et des SN et à une amélioration de la qualité de vie. Les effets de l'AP sont quant à eux limités en termes de réduction de l'IMC, de même que sur les autres paramètres cardiométaboliques comme le périmètre abdominal et les taux d'HDL-c ou de triglycérides. En revanche, l'AP permet d'entraîner une amélioration globale de la cognition, amélioration d'autant plus marquée en fonction de la fréquence des séances et de l'encadrement par des professionnels en AP. Les recommandations pour les études futures concernent l'implémentation de programmes d'AP à un stade précoce des troubles, notamment pour évaluer si l'AP pourrait prévenir l'apparition d'effets indésirables cardiométaboliques puisqu'il semble plus complexe de les corriger une fois qu'ils sont installés. Les auteurs insistent également sur le fait qu'il est nécessaire de développer des méthodes reproductibles et évolutives pour fournir des interventions en AP dans des formats plus accessibles, engageants et efficaces pour un grand nombre de patients. Bien que les auteurs s'accordent à dire que l'encadrement des séances doit être réalisé par des professionnels en AP (autres que les professionnels de la santé mentale) et que les programmes doivent être suffisamment intenses pour améliorer les capacités physiques, il semble nécessaire que les équipes soignantes de psychiatrie doivent également être formés

afin de renforcer la motivation des patients et leur participation aux programmes. Stubbs et al., insistent également sur le fait que des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer la fréquence, l'intensité, la durée et le type d'interventions optimales dans chaque trouble mental, bien qu'il soit important de noter que ces caractéristiques peuvent varier pour chaque individu en fonction de ses préférences et/ou des caractéristiques de sa pathologie. Une importance particulière devrait également être accordée à la recherche des effets indésirables des programmes d'AP puisqu'ils ne sont généralement pas décrits dans les principales études. Ceci devrait inclure le dépistage du risque cardiovasculaire et l'individualisation appropriée de la fréquence et de l'intensité optimales des programmes d'AP. Les futures recherches devraient par ailleurs s'intéresser à la réduction des comportements sédentaires via l'AP. Enfin, plusieurs théories ont été proposées pour tenter d'expliquer les effets positifs de l'AP dans la schizophrénie, mais les résultats ne sont pas encore totalement élucidés. En particulier, la « dose » nécessaire d'AP pour déclencher les mécanismes neurobiologiques présumés n'est pas totalement consensuelle, de même que la relation entre ces mécanismes physiopathologiques et les avantages psychosociaux de l'AP. Pour conclure, des études à plus long terme et des études coût-efficacité sont nécessaires car actuellement inexistantes. Dans la continuité de cette méta-revue, deux revues émanant des experts européens (EPA) dans le domaine des SN et des TC, et publiées très récemment, sont venues confirmer la place centrale qu'occupe l'AP dans le traitement de ces deux dimensions symptomatiques de la schizophrénie avec une recommandation de grade C dans le cadre du traitement des SN et de grade B dans le cadre du traitement des TC (Galderisi et al., 2021a; Vita et al., 2022).

Pour terminer avec l'apport de la littérature récente, la revue et méta-analyse de Brokmeier et al., s'est questionnée sur le potentiel effet des programmes d'AP en termes de réduction des risques de survenue de troubles psychotiques (Brokmeier et al., 2020), comme cela a pu être décrit dans le champ des troubles anxieux (Schuch et al., 2019) ou encore des troubles de l'humeur (Pearce et al., 2022; Schuch et al., 2018; Schuch and Stubbs, 2019). Dans le champ de la dépression, les personnes répondant aux recommandations d'AP, telles qu'éditées par l'OMS, présentent un risque diminué de 16% de développer un nouvel épisode dépressif sur une période de 7,5 ans (OR = 0,84, IC95% : 0,79 à 0,88). De même, un niveau d'AP suffisant permet de réduire de plus de 25% le risque de développer un trouble anxieux

sur une période moyenne de 3,5 ans (OR = 0,75, IC95% : 0,63 à 0,89). Par ailleurs, une association dose-réponse entre l'AP et la dépression a été mise en évidence dans l'étude de Pearce et al., (Pearce et al., 2022, JAMA Psychiatry). Comparativement aux adultes ne déclarant aucune AP, ceux qui respectaient la moitié du volume d'AP recommandée (soit 4,4 MET-heure/semaine) avaient une réduction de 18% du risque de développer une dépression. Les adultes respectant le volume d'AP recommandé (soit 8,8 MET-heure/semaine) présentaient quant à eux une réduction de 25% du risque de développer un tel trouble. Pour conclure, les auteurs évoquent le fait que sur la base d'une estimation des prévalences d'exposition dans la cohorte inclue, si les adultes les moins actifs avaient atteint les recommandations actuelles en matière d'AP, 11,5% des cas de dépression auraient pu être évités. Brokmeier et al., ont révélé que les patients révélant un niveau élevé d'AP auto-déclaré avaient un risque réduit de 27% de développer une schizophrénie (OR = 0,73, IC95% : 0,532 à 0,995). Toutefois, après correction en prenant en compte des facteurs confondants comme l'âge, le genre, les antécédents familiaux de troubles mentaux ou encore l'IMC, cet effet protecteur de l'AP n'était plus significatif. Ainsi, l'AP pourrait être un facteur de protection contre l'émergence de la schizophrénie cependant la littérature sur le sujet est encore à ses balbutiements et d'autres études sont nécessaires pour parvenir à des conclusions plus robustes et généralisables. L'AP représente donc un appui thérapeutique fondamental en complément des antipsychotiques en prévention primaire et secondaire chez les SZ.

III. PRÉSENTATION DU PROTOCOLE PEPSY V@SI

Cette partie a fait l'objet de l'obtention d'un Prix à une bourse de recherche de la Fondation Pierre Deniker, à des communications sous la forme d'articles scientifiques, de communications affichées et de communications orales dans des journées scientifiques, congrès nationaux et internationaux. Également, cette partie a donné lieu à des enseignements et encadrements de travaux :

(1) Prix et distinction :

Lauréat de la Bourse de la Fondation Pierre Deniker en 2017, 20 000 euros :

- **Tréhout M**. PEPSY V@SI : effets cliniques et cérébraux de l'activité physique adaptée à distance chez des patients souffrant de troubles psychotiques et des sujets sains

(2) Publication:

- **Tréhout M**, Leroux E, Bigot L, Jego S, Leconte P, Reboursière E, Morello R, Chapon P-A, Herbinet A, Quarck G, Dollfus S. A web-based adapted physical activity program (e-APA) versus health education program (e-HE) in patients with schizophrenia and healthy volunteers: study protocol for a randomized controlled trial (PEPSY V@SI). Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2021 Mar; 271(2):325-337. doi: 10.1007/s00406-020-01140-z (impact factor: 5,760)

(3) Communications affichées:

- **Tréhout M**, Quarck G, Leroux E, Jego S, Leconte P, Gauthier A, Bigot L, Herbinet A, Dollfus S. Clinical and brain effects of a remote web-based adapted physical activity program (e-APA) in patients with schizophrenia and healthy controls: context and study protocol. 21e Journées de l'École Doctorale Normande, Biologie Intégrative, Santé, Environnement, 2018, Rouen, France

- Bigot L, **Tréhout M**, Herbinet A, Leconte P, Dollfus S, Quarck G. Efficacité d'un programme d'activité physique adaptée en visioconférence (e-APA) chez des patients atteints de schizophrénie et des témoins volontaires sains : étude randomisée multicentrique. 5e édition iCEPS Conference 2017, Montpellier, France

- **Tréhout M**, Quarck G, Leroux E, Jego S, Leconte P, Gauthier A, Bigot L, Herbinet A, Dollfus S. Clinical and brain effects of a remote web-based adapted physical activity program

(e-APA) in patients with schizophrenia and healthy controls: context and study protocol. 21e Journées de l'École Doctorale Normande, Biologie Intégrative, Santé, Environnement, Rouen, France

(4) Communications orales :

- **Tréhout M**, Desvergée A, Tourgis A. Exemple du programme PEPSY V@SI: effets cliniques et cérébraux de l'activité physique adaptée à distance chez des patients souffrant de troubles psychotiques et des sujets sains. Conférence invitée, Laboratoire Janssen-Cilag, « Santé physique et schizophrénie : un constat en deux temps : comprendre et agir », 2019, Caen, France

- **Tréhout M**. Protocole de recherche sur l'activité physique adaptée sur des personnes atteintes de troubles psychotiques. Café débat, Mois Sport Santé, 2017, Caen, France

- **Tréhout M**, Quarck G, Leconte P, Herbinet A, Dollfus S. Effectiveness of an Adapted Physical Activity program via web (e-APA) in patients with schizophrenia and healthy controls: a controlled multicenter feasibility study. Conférence invitee, Conference Motor Behavior and Emotion, 2016, Lille, France

L'étude réalisée dans le cadre de ce travail de thèse est issue de données recueillies dans le cadre du protocole de recherche PEPSY V@SI intitulé « Effets cliniques et cérébraux de l'activité physique adaptée à distance (e-APA) chez des patients souffrant de troubles psychotiques et des sujets sains : étude contrôlée, multicentrique » référencé ClinicalTrials.gov : NCT03261817. L'étude a été approuvée par les autorités de santé (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) le 19 juillet 2016 (numéro ID-RCB 2016-A00930-51) et par le comité d'éthique (Comité de Protection des Personnes, CPP Nord-Ouest IV, France) le 10 janvier 2017 (CPP16/39) conformément à la réglementation française. Je présente dans cette partie le protocole PEPSY V@SI dans lequel je me suis particulièrement impliqué dans le cadre de mon travail de thèse. Cette étude a été rendue possible grâce à l'établissement d'un certain nombre de partenariats entre des équipes de recherche (EA 7466 - Imagerie et Stratégies Thérapeutiques de la Schizophrénie et l'UMR-S 1075 INSERM - COMETE), des structures de soins (CHU de Caen Normandie et CH du

Rouvray), une équipe spécialisée en APA dispensée en visioconférence (MOOVEN) et une société qui vise à produire des solutions de monitoring physiologique miniaturisé (Body Cap). Ce projet a été co-financé par le Conseil Départemental de Normandie, l'Union Européenne dans le cadre du programme opérationnel FEDER-ESF 2014-2020 (CRBN-FEDER n°15P04195) et soutenu par la Fondation Pierre. Dans le cadre de cette étude, j'ai contribué en partie au design et à l'élaboration de l'étude, à la création et à la dispensation des supports pédagogiques du groupe contrôle (cours d'éducation à la santé (ES)), à la détection, au recrutement et à l'inclusion des SZ et des TVS, aux évaluations cliniques des patients, à la passation des imageries par résonance magnétique (IRM) cérébrales, au suivi des participants tout au long de l'étude et enfin à l'analyse des données. Le recrutement des participants a eu lieu entre le mois de septembre 2017 et le mois de juin 2021.

Pour décrire le protocole PEPSY V@SI, je présente ici un article qui a fait l'objet d'une publication dans la revue European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience en mars 2021 (Tréhout et al., 2021).

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience
https://doi.org/10.1007/s00406-020-01140-z

ORIGINAL PAPER

A web-based adapted physical activity program (e-APA) versus health education program (e-HE) in patients with schizophrenia and healthy volunteers: study protocol for a randomized controlled trial (PEPSY V@Si)

Maxime Tréhout[13,14,15] · Elise Leroux[3] · Lucile Bigot[16] · Solenne Jego[3] · Pascal Leconte[17,18] · Emmanuel Reboursière[19] · Rémy Morello[20] · Pierre-Alexandre Chapon[21] · Aline Herbinet[22] · Gaëlle Quarck[5,6] · Sonia Dollfus[1,2,3]

Received: 11 December 2019 / Accepted: 4 May 2020 / Published online: 26 May 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Abstract

Patients with schizophrenia (SZ) have a high level of cardiovascular morbidity and some clinical symptoms of illness remain resistant to pharmacological approaches. A large number of studies support the effectiveness of physical activity (PA) in SZ. The aims of this trial is to assess the effects of a remote, web-based adapted PA program (e-APA) compared to a health education program (e-HE) on brain plasticity in SZ and healthy volunteers (HV) and on psychiatric, neurocognitive, circadian and physical variables. The study is an interventional, multicenter, randomized open-label trial. Forty-two SZ will be randomized to either the active group (e-APA, N = 21) or nonactive group (e-HE, N = 21), and 21 HV will be matched to SZ according to age, gender, and level of PA in both e-APA and e-HE groups. Interventions will consist of 32 sessions (2 × 60 min/week, for 16 weeks) via supervised home-based videoconferencing. Cerebral magnetic resonance imaging, psychiatric symptoms, neurocognitive and circadian rhythms assessments as well as physical tests and biological

[13] CHU de Caen Normandie, Service de Psychiatrie, Centre Esquirol, 14000 Caen, France
[14] Normandie Univ, UNICAEN, UFR de Médecine, 14000 Caen, France
[15] Normandie Univ, UNICAEN, ISTS EA 7466, GIP CYCERON, 14000 Caen, France
[16] MOOVEN, 14000 Caen, France
[17] Normandie Univ, UNICAEN/INSERM, UMR 1075, COMETE, PFRS, 14000 Caen, France
[18] Normandie Univ, UNICAEN, UFR STAPS, 14000 Caen, France
[19]CHU de Caen Normandie, Service de Médecine du Sport, 14000 Caen, France
[20]CHU de Caen Normandie, Unité de Biostatistiques et Recherche Clinique, 14000 Caen, France
[21]BodyCap, 14200 Hérouville Saint-Clair, France
[22] MOOVEN, 34270 Saint-Mathieu-de-Treviers, France

analyses will be assessed at baseline and 16 weeks after the intervention. To our knowledge, this is the first study aiming to evaluate the efficacy of APA delivered by supervised home-based videoconferencing in SZ. Moreover, using multimodal MRI, this study could clarify the pathophysiological mechanisms underlying the efficacy of APA. Finally, this innovative approach might also increase participation in long-term PA since PA-based programs are known to have low adherence and early dropout. Trial registration: ClinicalTrials.gov identifier: NCT03261817. Registered on 16 August 2017.

Keywords Schizophrenia · Adapted physical activity · Brain plasticity · MRI · Cognition · Web

Background

Emerging evidence suggests that physical activity (PA) is relevant as an adjuvant therapy in patients with schizophrenia (SZ) to improve both physical and mental health as well as functional outcomes [1]. Indeed, studies have demonstrated that PA significantly improved positive and negative symptoms, cognitive deficits and social functioning [2–6], as well as sleep quality in this population [7–9]. PA also improves cardiovascular and respiratory capacities in SZ [10–13] by reducing weight, insulin resistance, lipidic dysregulation, type II diabetes and metabolic syndrome [14–16], leading to decreased mortality [17]. According to these studies, the clinical benefits of PA are underpinned by cerebral and biological mechanisms that could stimulate cerebral plasticity and notably increase hippocampal volume [18–20], a cerebral structure consistently described as reduced in SZ compared to the general population [21–23]. Indeed, Pajonk et al. [24] demonstrated mean hippocampal volume increases of 12% in SZ following 3 months of aerobic endurance training. However, given that these observations are not consistent in SZ [25, 26] or the general population [27], further studies are required to investigate hippocampal plasticity by assessing notably hippocampal subfields. Indeed, left cornu ammonis (CA) regions CA1-4, the subiculum (SUB), and the dentate gyrus (DG) exhibited increased volume reduction compared with other hippocampal regions in both first-episode and chronic SZ [28–30], and PA resulted in different improvements in neuroplasticity in CA4/DG during aerobic exercise in SZ [31]. Despite these obvious benefits, PA can be harmful if it is not adapted to the patient's physiological capacities because it has been reported that schizophrenia itself and antipsychotics potentially increase cardiological risks, such as clozapine-induced myocarditis and cardiomyopathy, metabolic syndrome, autonomic dysfunction, ventricular arrhythmia, sudden cardiac death, and electrocardiogram abnormalities [32, 33]. Thus, vigorous physical activity, particularly when performed by unfit individuals or individuals with compromised health, can increase the risk of cardiac maladaptations, including accelerated coronary artery calcification, exerciseinduced cardiac biomarker release, myocardial fibrosis, and atrial fibrillation [34]. Finally, studies have described that chronotropic incompetence during PA (defined as the inability of the heart to increase its rate commensurate with increased activity or higher metabolic demand) is reported in approximately 60% of SZ taking regular

medication, which represents an important additional risk factor in patients [35] and might explain to some extent why SZ encounter difficulties practicing and enjoying PA [36]. Therefore, PA programs should offer patient-adapted exercises and should be supervised by qualified supervisors [37]. It was partly in this context that "adapted" PA (APA) was developed in the 1970s. APA refers to an adaptation of exercises to the capabilities and needs of individuals with limiting conditions, such as disabled, healthimpaired, or aged people [38].

Despite the abovementioned benefits of PA in both physical and mental health highlighted by the literature, most SZ remain physically inactive [39–41]. Moreover, the implementation of PA-based programs is often hampered by poor adherence and early dropout in SZ (26.7%; 95% confidence interval (CI) = 19.7–35.0%) [42]. Evidence suggests that frequently encountered barriers to engage in regular PA include the following: disinterest and poor motivation [41, 43, 44]; feelings of sadness, anxiety and stress about PA in public, including social anxiety [41, 43, 44]; tiredness [43, 44]; low physical self-perception and low self-efficacy [41, 43]; lack of social support to PA and stigma [41, 43, 44]; comorbid physical health issues [41, 44]; poor access to facilities and cost [41, 43]; overweight and obesity, physical complaints, and low physical fitness [41, 43, 44]; and side effects of medication [41, 44]. Therefore, studies suggest that PA programs delivered by a qualified professional and/or supervised throughout the duration of the intervention appear to be associated with significantly reduced dropout rates [42–44]. Moreover, electronic health (e-health) technology has been developed in the general population to facilitate remote interactions and to encourage people to participate in PA over the long term [45–47]. E-interventions can be advantageous as they tend to improve access (home-based intervention without geographical limit), cost, convenience, education, care quality and effectiveness and can be delivered across an array of personal devices. However, few studies using e-technologies have been conducted in SZ [48–54]. Telepsychiatric approaches using videoconferencing technology could be an alternative tool to bypass these limitations [55]. To the best of our knowledge, no study has investigated the impact of APA programs delivered, supervised and monitored via web-based videoconferencing in SZ.

The purpose of the present study is to describe the protocol of an interventional randomized trial (PEPSY V@Si) for which the primary aim is to demonstrate in SZ that an APA program delivered

via web-based videoconferencing (e-APA, active group) could improve brain plasticity as assessed by hippocampal volume.

Methods

Study design and objectives

PEPSY V@Si is designed as an interventional, multicenter, randomized open-label trial. The main objective is to demonstrate an increase in overall hippocampal volumes (right and left) in SZ receiving a 16-week web-based e-APA program compared to SZ receiving a 16-week web-based health education (e-HE) program (Fig. 1). The secondary objective is to assess the impact of the active intervention (e-APA) compared to the non-active intervention (e-HE) on the following additional variables: (1) cerebral variables (volumetric changes in the different subregions of the hippocampus and changes in N-acetyl aspartate (NAA), reflecting neuronal integrity in the hippocampus and integrity of white matter in whole brain and the frontomedio-hippocampal fibers); (2) cognitive variables (i.e., working memory, episodic memory, and attentional and executive functions); (3) circadian rhythms (i.e., temperature, motor activity (actimetry) and wake-sleep cycle); (4) clinical status of participants (i.e., severity of symptoms for SZ only, quality of life, level of activity and physical abilities) and (5) biological variables (i.e., fasting glucose and lipidic dysregulation).

SZ are randomized to the active group (e-APA) or the non-active control group (e-HE). HV are matched to SZ based on age, gender, and baseline level of PA. The HV receive the same interventions as the corresponding SZ.

Ethics and regulatory considerations

Written informed consent is obtained from all participants before their inclusion. The protocol was approved by Health Authorities (ANSM; Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) on 19 July 2016 (ID-RCB number 2016-A00930-51) and by the ethical committee (Comité de Protection des Personnes, CPP Nord-Ouest IV, France) on 10 January 2017 (CCP16/39) in compliance with French regulations. The trial was registered at ClinicalTrial.gov on 25 August 2017 (NCT03261817).

Recruitment and randomization

Forty-two SZ will be recruited in two centers from Caen (Principal Investigator (PI): Sonia Dollfus) and Rouen University Hospitals (PI: Olivier Guillin) (France). SZ are diagnosed according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR, 4th edition, text revision) criteria with the structured Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI, French version 5.0.0). All patients are stabilized outpatients with no change in their treatment over the past 2 months prior to their inclusion.

Forty-two HV are recruited from the general community in Caen via an announcement broadcast by press, posting or mailing.

For both groups, clinicians assess the subject's eligibility and provide to each subject and to the patient's legal representative comprehensive verbal and written information regarding the objectives and procedures of the study as well as the possible risks.

A signed informed consent is obtained from each participant and/or legal representative for SZ prior to undertaking any study-related procedure. SZ who do not wish to take part in the study will continue to undergo treatment as usual. Inclusion and exclusion criteria are presented in Table 1 for SZ and in Table 2 for HV.

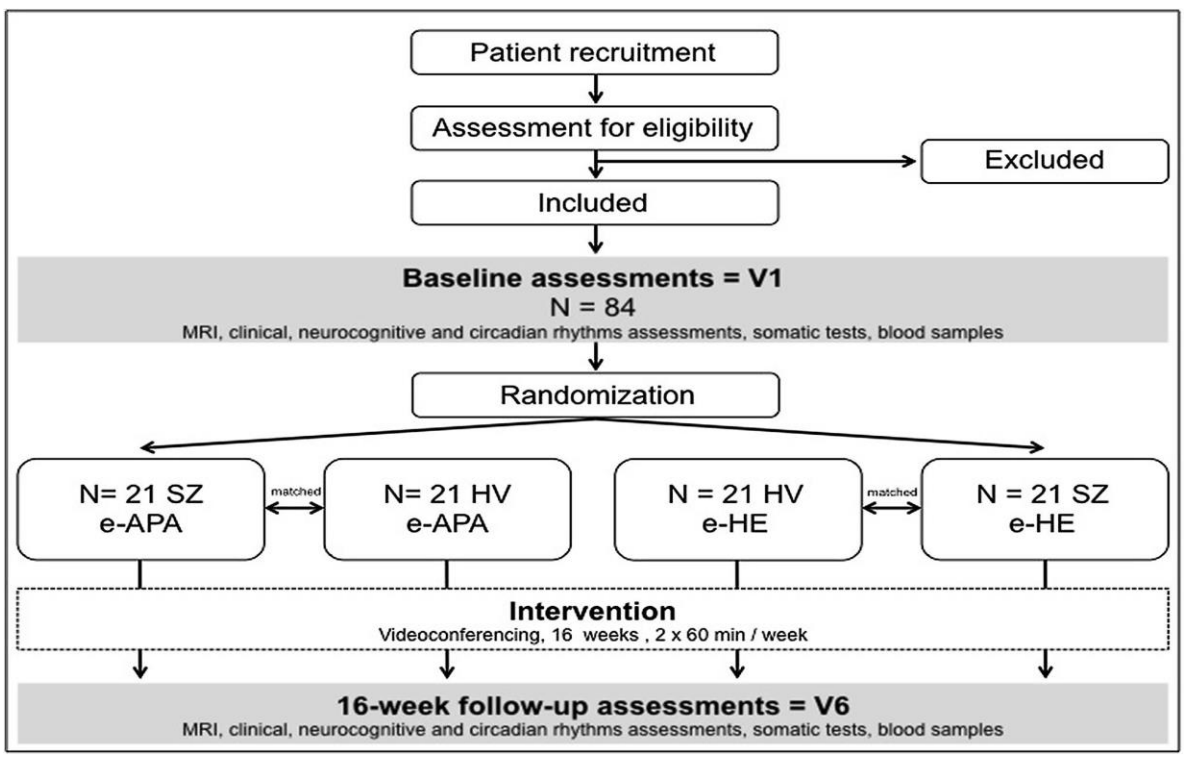


Fig. 1 Participant flow chart. *e-APA* electronic adapted physical activity program, *e-HE* electronic health education program, *HV* healthy volunteers, *MRI* magnetic resonance imaging, *SZ* patients with schizophrenia

Table 1 Inclusion and exclusion criteria for patients with schizophrenia (SZ)

Inclusion criteria
Age between 18 and 60 years old
Fulfill the DSM-IV-TR criteria for schizophrenia or schizoaffective disorders
Possibility of receiving both interventions (e-APA or e-HE): having a computer, a web connection, and a webcam No change in psychotropic drugs during the 2 months prior to inclusion
Signed and informed consent
The need to be affiliated with medical welfare
The agreement of the guardian or trustee in case of a protected major
Exclusion criteria
Age under 18 or over 60 years old
Pregnancy
Inclusion in another biomedical research protocol (during the present study)
Contraindications to MRI
Progressive neurological diseases
hysical contraindication to physical activity (moderate to severe heart failure, severe valvular disease, unstable coronary disease, acute pulmonary embolism or untreated deep venous thrombosis, uncontrolled hypertension, pulmonary arterial hypertension, or treaty)
Neuromuscular pathologies, severe sensory and/or motor neuropathy
Rheumatic and articular pathologies; rheumatologic/orthopedic problems or bone lesions at risk of fracture contraindicating physical activity History of stroke or myocardial infarction less than 6 months prior to the selection visit

DSM-IV-TR Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revision, *e-APA* electronic adapted physical activity program, *e-HE* electronic health education program, *HE* health education program, *MRI* magnetic resonance imaging

Table 2 Inclusion and exclusion criteria for healthy volunteers (HV)

Inclusion criteria
Age between 18 and 60 years old
Possibility of receiving both interventions (e-APA or e-HE): having a computer, a web connection, and a webcam
Signed and informed consent
The need to be affiliated with medical welfare
Exclusion criteria
Age under 18 or over 60 years old
Pregnancy
Life-long schizophrenia or schizoaffective disorder according to the DSM-IV-TR criteria
Inclusion in another biomedical research protocol (during the present study)
Contraindications to MRI
Progressive neurological diseases
Physical contraindication to physical activity (moderate to severe heart failure, severe valvular disease, unstable coronary disease, acute pulmonary embolism or untreated deep venous thrombosis, uncontrolled hypertension, pulmonary arterial hypertension, or treaty)
Neuromuscular pathologies, severe sensory and/or motor neuropathy
Rheumatic and articular pathologies; rheumatologic/orthopedic problems or bone lesions at risk of fracture contraindicating physical activity History of stroke or myocardial infarction less than 6 months prior to the selection visit

DSM-IV-TR Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revision, *e-APA* electronic adapted physical activity program, *e-HE* electronic health education program, *MRI* magnetic resonance imaging

Randomization is established only for eligible patients and is performed at a 1:1 ratio by a central computer-assisted procedure centralized at the PEPSY V@Si data center (Ennov Clinical Software®). SZ are assigned either to the active group (e-APA) or to the non-active control group (e-HE). HV are recruited and matched to SZ based on age, gender and physical activity level according to the Ricci and Gagnon self-questionnaire [56].

Intervention/study protocol

In this study, each intervention delivered, carried out or received electronically is called an "e-intervention". Both interventional activities, e-APA and e-HE, are delivered via videoconferencing using a secure web-based platform named SAPATIC® (Santé Activités Physiques Adaptées utilisant les Technologies de l'Information et de la Communication), allowing real-time verbal and visual interactions between participants and professional trainers/researchers, reproducing face-to-face interventions. All participants' data are hosted on a HADS server (Hébergeur Agrée de Données de Santé). All participants are able to connect to the platform at home or in a connected room in ambulatory care services. Both groups spend the same amount of time with the intervention staff, and a specific time schedule is followed to ensure that each session lasts 60 min. Participants receive 2 sessions per week for 16 weeks for a total of 32 sessions.

The intervention in both groups begins with a motivational interview for increasing e-APA or e-HE participation. In the e-APA group, the motivational interview allows the professional to better understand the expectations of participants in terms of PA.

SZ assigned to the active or to the non-active control group receive their usual medications during the 16-week program.

Active group

For all participants (SZ and HV) assigned to the active group, e-APA sessions are implemented in addition to daily life activities.

The e-APA program, which was designed according to World Health Organization (WHO) and the American College of Sports Medicine (ACSM) guidelines [57], is individually supervised by qualified APA professional trainers from the Mooven company selected from a list of certified professionals chosen for the study. Physical exercises are individualized and adapted for each participant according to standardized guidelines and to his/her sporting past, treatment, preferences and fitness level (estimated by the

Global Physical Activity Questionnaire—GPAQ) [58], baseline maximal exercise test and maximal strength test. Exercises are conducted at a moderate to vigorous intensity (60 to 75% of maximal heart rate based on participant's baseline maximal exercise test), which is assessed through realtime heart rate monitoring using cardiac sensors (Zephyr BioHarness® or OnRythm 500®). Exercises are performed with an intensity that allows the participant to speak with moderate breathlessness.

Three different types of exercises are proposed to participants: (1) predominantly aerobic exercises (i.e., run/walk on the spot, jumping jacks, step, or dance); (2) resistance exercises to maintain or increase arm, leg and whole-body muscle strength (i.e., series of ventral/back/side plank, burpees, wall sit, crunches, pumps, lunges, squats, or front/side raises using dumbbells or bottles of water); and (3) balance exercises combining flexibility and coordination (i.e., ventral plank, tightrope walk, heel-to-toe walk, rock the boat, banded triplanar toe taps, single-leg cross-body punches, or standing crunch with under-the-leg clap) based on WHO and ACSM guidelines. The number of repetitions and the difficulty of the exercise are gradually increased during the sessions and are modulated according to the participant's capacities at the time of the exercises. Activity difficulty is increased in duration, then frequency, and ultimately intensity only if the participant tolerates previous increases. Heart rate, perceived exertion as assessed by the Borg Rating of Perceived Exertion Scale [59], and perceived dyspnea (visual analogue scale) evaluated at each session are the three indicators that allow the professional to ensure that work is performed at the targeted intensity while respecting the participant's tolerance.

Each 60-min APA session is composed of a verbal contact sequence ; warm-up exercises (5–10 min); aerobic, resistance or balance exercises (40 min); a cool-down period (5–10 min); and finally a verbal feedback sequence. The warm-up and recuperation periods and verbal sequences account for at least 30% of the session duration. During the e-APA program, participants are asked to estimate their dyspnea (on a visual analogue scale) and their perception of effort and muscle pain in the pre- and post-session periods and record this information in a dedicated activity digital booklet on the SAPATIC platform. This booklet can be used to help participants recall exercises performed and difficulties encountered. Real-time videoconferencing and heart rate monitoring allows the professional to assess the participant's tolerance and difficulties in

completing the targeted PA level during aerobic training, resistance exercises, and balance exercises.

Non-active control group

Participants (SZ and HV) assigned to the non-active control group receive an e-HE program, including web-delivered information on the main mental illnesses, the benefits of physical activity, healthy lifestyles (dietary balance, sleep cycle, stress management), alcohol, drug, tobacco and cardiovascular risk factors. This program is conducted under the same conditions (duration and frequency) as the active group. Individual training of participants in the e-HE group is performed by researchers (EL, LB, MT, and SJ).

The 50-min training is followed by a 10-min quiz to assess participant involvement in the course.

Assessments

All participants (SZ and HV) are assessed for the primary endpoint at the start (baseline assessment, visit 1) and at the end of the intervention (the 16-week follow-up assessment, visit 6). Other visits are conducted between V1 and V6 to assess secondary endpoints.

The first assessment occurs at baseline (V1) prior to randomization. The final assessment occurs after completion of the 16-week intervention (V6). Other visits occur during the intervention (V2, V3, V4, and V5). The content of all assessments is outlined in Table 3.

Primary endpoint

The primary outcome is the change in left and right hippocampal volumes between V1 and V6. Neuroimaging data are acquired on a 3T scanner (InteraAchieva 3T Quasar Dual, Philips Medical System, Netherlands) at V1 and V6. A proton density-weighted T_2 image focalized on the hippocampus is acquired using anatomical MRI (aMRI).

Secondary endpoints

The secondary outcomes are recorded at 6 visits (V1–V6) (see Table 3).

Neuroimaging

Volumetric changes in the different subregions of the hippocampus are assessed from proton density-weighted T_2 images using hippocampal subfields segmentation in the left and right CA1-4, SUB, DG, miscellaneous (MISC), entorhinal cortex (ERC), Brodmann area 35 and 36 (BA 35, 36), and collateral sulcus (CS) as described elsewhere [60]. NAA in the hippocampi is assessed using magnetic resonance spectroscopy. The integrity of white matter is assessed through diffusion parameters using diffusion tensor imaging.

Neurocognitive tests

Episodic and/or working memory are assessed using the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) Memory subtest [61, 62], the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) [63] and the Corsi test [62]. Attentional functions are assessed using the Stroop test [64] and the WAIS Coding subtest. Executive functions are assessed using the Trail Making Test (TMT) [65], the d2 test [66] and the verbal fluency test [67].

Clinical symptoms and psychoactive substance use

Psychotic and affective symptoms are assessed using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) [68], Selfevaluation of Negative Symptoms (SNS) [69], Brief Negative Syndrome Scale (BNSS) [70], and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [71]. General symptoms are appraised using the Clinical Global Impression scale (CGI) [72]. Insight of illness is evaluated using the Insight Scale

(IS) [73]. The Social Adjustment Scale Self-Report (SASSR) [74] provides an understanding of an individual's level of satisfaction with his or her social situation.

Ryff's Psychological Well-Being Scale (PWB) [75] evaluates the participant's psychological well-being through six dimensions (autonomy, environmental mastery, personal growth, positive relations with others, purpose in life, and self-acceptance).

The severity of alcohol use is appraised using the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) [76]. Participants are also asked about current or past tobacco consumption, their desire to quit tobacco and their degree of dependence according to the Fagerström test for Nicotine Dependence [77]. The use of cannabis is assessed by the Cannabis Abuse Screening Test (CAST) [78].

Biological data

Fasting blood exams are performed to measure the level of fasting glucose, triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDLc), and low-density lipoprotein cholesterol (LDLc).

Cardiorespiratory fitness

Maximal oxygen uptake ($V0_2max$) is measured at V1 and V6 during a maximal exercise test on an electromagnetic bicycle ergometer (Ergoline e r900®). The exercise test is triangular by direct measurement. Participants have to pedal as long as possible while the load is increasing by 20 watts every 2 min. Developed power, O_2 and CO_2 flow rates are recorded before the beginning of the test (resting values), at each level (relative values), until the end of the test (maximal values)

and during the following 3 min of passive recovery (recovery values). Heart rate and electrocardiogram are also recorded continuously, and blood pressure is recorded at the end of each level. The ventilatory regime and gas exchange are measured cycle to cycle continuously with a pneumotachograph.

Table 3 Assessments during the PEPSY V@Si trial

VISITS		V1		V2	V3	V4	V5	V6	V7
TIME POINT (days)	D-15	D-14 to D0	D-7	D0	D30 ± 4 d	D56 ± 4 d	D90 ± 4 d	D120 ± 8 d	D127 ± 2 d
ENROLLMENT									
MINI diagnosis	x								
Eligibility screen	x								
Pregnancy test	x								
Informed consent	x								
Sociodemographic data	x								
Ricci and Gagnon self-questionnaire	x								
Randomization			x						
INTERVENTION									
e-APA				x →	→	→	→	→	
e-HE				x →	→	→	→	→	
ASSESSMENTS									
Concomitant treatments	x	x	x	x		x	x	x	x
Adverse events collection	x	x	x	x		x	x	x	
Physical examinations (blood pressure, heart rate, weight, BMI, waist circumference)	x					x		x	
Blood analyses (fasting glucose, triglycerides, total cholesterol, HDLc, LDLc)	x							x	

Neurocognitive tests (TMT, Stroop test, WAIS Coding subtest, WAIS Memory subtest, RAVLT, d2 test, verbal fluency, Corsi test)	x								x	
Clinical self-evaluations (HADS, SAS-SR, Ryff, Diener, ISP-25, MFI-20, BREQ-2, AUDIT, CAST, Fagerström, Pichot, Epworth)	x						x		x	
Clinical heteroevaluations for SZ only (PANSS, CGI)	x					x	x	x	x	x
Clinical evaluations for SZ only (BNSS, SNS, IS)	x						x		x	
Circadian typology questionnaire	x								x	
GPAQ	x								x	
24-h body temperature				x[1]	x[2]				x[1]	x[2]
Actimetry				x[3]	x[4]				x[3]	x[4]
Sleep schedule				x[3]	x[4]				x[3]	x[4]
MRI			x						x	
Exercise test and electrocardiogram			x						x	
Body composition assessment (bioelectrical impedance analysis)			x						x	
Muscle strength assessment (handgrip)	x								x	

x[1]: capsule ingestion, delivery of the temperature monitor; x[2]: capsule fecal elimination, return of the temperature monitor; x[3]: delivery of actimetry sensor and sleep schedule; x[4]: return of the actimetry sensor and sleep schedule after one-week recording

BMI body mass index, *BNSS* Brief Negative Syndrome Scale; *BREQ-2* Behavioral Regulation Exercise Questionnaire; *CGI* Clinical Global Inventory, *D* day, *e-APA* electronic adapted physical activity program, *e-HE* electronic health education program, *GPAQ* Global Physical Activity Questionnaire, *HADS* Hospital Anxiety and Depression Scale, *HE* health education program, *IS* Insight Scale, *MFI-20* Multidimensional Fatigue Inventory, *MINI* Mini-International Neuropsychiatric Interview, *PANSS* Positive And Negative Syndrome Scale, *RAVLT* Rey Auditory Verbal Learning Test, *SNS* Self-Assessment of Negative Symptoms, *TMT* Trail-Making Test, *WAIS* Wechsler Adult Intelligence Scale, *SAS-SR* Social Adjustment Scale-Self Report, *SZ* patient with schizophrenia

Parameters, such as ventilation, oxygen consumption and respiratory quotient, are recorded.

Body composition and muscle strength

Body composition assessment is performed using the BIA101® impedance analyzer, which measures body impedance using four electrodes (two on the right wrist and two on the right ankle).

Evaluation of maximal muscle strength is recorded with a hand dynamometer (model TK-200®). The force developed in isometry by the upper limbs (the gripping force of the hand) is analyzed. Three successive measurements are collected in a standardized position for each arm, consisting of an orthostatic position with their arm at the side and the instrument held in the extension of the forearm.

Motor activity and circadian rhythms

Actimetry recording is performed continuously for 7 days at baseline (V1) and after the 16-week intervention (V6) using a lightweight, autonomous and waterproof actimeter (e-tact actimeter®, BodyCap, France). The following parameters are analyzed using A CTISOMM® software [79]: duration of total night rest period; duration of the total period of daytime activity; average night activity; average daytime activity; magnitude, mesor and acrophase of circadian rhythms of motor activity; and night inactivity index (%) (corresponding to the number of minutes where the amount of movement is zero, divided by the number of minutes of the night). Coupled with the sleep schedule, the data allow us to analyze the sleep/wake cycle.

In addition, circadian rhythmicity dysregulation has been reported in SZ and manifests as alterations in the sleep–wake cycle, core body temperature cycle and rhythmic hormonal profiles (i.e., cortisol and melatonin) [80, 81]. It has been described that PA could positively impact sleep cycles in the general population [82, 83] and in SZ [8, 9]. However, it is still difficult to understand exactly how PA impacts sleep and vice versa. Sleep and PA could influence each other through complex and reciprocal interactions involving multiple physiological and psychological pathways, i.e., thermoregulation [83]. Thus, core body temperature is recorded via the gastrointestinal tract using the e-Celsius® performance telemetry system (BodyCap, France) before and after the intervention

program. The temperature is recorded from ingestion until fecal elimination of the capsule. This device consists of a portable monitor that allows the continuous collection and recording of internal temperature data. This electronic capsule, which is packaged in a biocompatible PVC (polycarbonate) envelope, includes a temperature sensor that measures the gastrointestinal temperature every 30 s. The temperature data are then transmitted by telemetry to the monitor, which records them in real time.

Sample size calculations

The number of participants to be included takes into account the risk of participants being lost to follow-up. Based on preliminary and comparable studies (12-week PA program in SZ), one could estimate that 20% of participants would discontinue the protocol prematurely [84].

Given the literature regarding the impact of PA on hippocampal volume in SZ [24], a difference of 6% between mean volume changes (as a percentage of total brain volume) between groups with and without PA for a standard deviation of hippocampal volume(s) of 8% is quite conceivable and clinically relevant based on Pajonk's study [24]. The standard deviation (Sv) of the change in hippocampal volume(s) is estimated at 5% $(\sqrt{2}(s)^2 - (1 - r))$ based on a correlation coefficient ($r \geq 0.8$) between baseline assessments (V1) and at the end of PA program.

For an alpha risk of 5% and a power of 80%, the number of subjects required was calculated using version 3.1.9.2 of the G * Power software and was equal to 10 [85]. Given the small number of participants and the possibility that the distribution of changes in relative hippocampal volumes is not normal, a Mann–Whitney test can be used. In this case, a correction must be made using the ARE (asymptotic relative efficiency) of the Mann–Whitney test in relation to the Student's test based the following ratio : 10/0.864 ≈ 15, i.e., the number of participants to be included per group. It is customary to consider a 20% increase in those lost to followup, so the number of participants would be 18 per group. Our inclusion capacity is higher, and to ensure that tests for the secondary objectives will be performed, 84 participants are included (21 for each of the 4 groups).

Statistical analysis

To meet the main objective, Student's *t*-test will be used to determine whether the

averages of two samples are significantly different (SZ_e-APA vs. SZ_e-HE). In the first step to analyze primary and secondary outcomes, analyses of covariance (ANCOVAs) will be computed between the four groups of participant (SZ_e-APA vs. SZ_e-HE vs. HV_e-APA vs. HV_e-HE). Primary or secondary outcomes will be considered as the dependent variable, and the group will serve as the independent variable. In the second step, gender and age will be included as covariates in the analyses. Post hoc analyses will be conducted when a significant main effect is observed using a Tukey's HSD test to correct for multiple comparisons. We will also conduct intragroup Pearson correlation analyses in the SZ groups to evaluate the relationships among neuroimaging, physiological data with clinical, neurocognitive data and medication. The same correlations will be tested in the HV group with the exception of medication. The correlations will be considered statistically significant after adjustment for multiple comparisons. All statistical analyses will be performed with JMP v12.0 Software (SAS Institute, Inc., Cary, NC) or I BM®-SPSS® 25.0 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY : IBM Corp). Statistical analyses with a significance level at $P < 0.05$ will be associated with effect size calculations [86–88].

Study outings before the start or the beginning of interventions (e-APA or e-HE) before the 10th session are systematically replaced. Study outings after the 10th session are not replaced. Any participant who prematurely leaves the program after the 10th session and before the end of the study benefits for all the examinations planned at the end of the study. Causes of nonobservances are analyzed and listed. Rates and reasons for prematurely leaving the study are analyzed in relation to their impact on the obtained results. In cases of premature study departure, data are collected in the CRF at the time of the event and are taken into account in the analysis of the primary outcome (hippocampal volumes) if the number of planned sessions exceeds 75% (24 sessions or more). Analyses will be conducted for the intention to treat and will concern all of the variables. Participants are considered non-compliant if absent from 4 consecutive sessions.

Data management and monitoring

Data are initially collected and anonymously registered using paper forms (case report form, CRF), which are then be securely stored and extracted into protected electronic files (e-CRF) in Ennov Clinical Software®.

The medical procedures used in this trial comply with the most recent recommendations of the Declaration of Helsinki and French Public Health Law 2004-806 of 9 August 2004 on participant protection and safety in accordance with good clinical practice. A data manager mandated by the promotor (CHU de Caen, Avenue de la Côte de Nacre, CS30001, Caen, France) ensures monitoring of this trial to guarantee that accurate, full, and reliable data are collected.

Safety and emergency procedures

All adverse events (AEs) reported by participants or observed by clinicians and APA professionals are recorded. All serious AEs are reported to the ANSM.

Discussion

Through this study, we will aim to demonstrate the benefits of a remote, web-based APA video conferencing program (e-APA) in patients with schizophrenia. This type of APA program has never been investigated in SZ. The trial consists of an interventional randomized controlled study designed to examine whether a 16-week APA program delivered via web-based videoconferencing (e-APA) improves cerebral, clinical, neurocognitive, biological and physiological variables in SZ compared to those in a non-active controlled group (e-HE) that also receives web-based videoconferencing. We hypothesize that the e-APA program may benefit hippocampal plasticity and schizophrenia-related symptoms.

Considered as an adjunctive treatment in curative and supportive interventions, APA is an original and promising nonpharmaceutical strategy that may help to better manage symptoms and health concerns in SZ [41, 89]. APA is cost effective, feasible and efficient method used to address various symptomatic features and provide cardiovascular prevention of vulnerable and sedentary populations such as SZ. Patients with severe mental illness, such as SZ, often exhibit poor adherence to treatment and PA recommendations, limiting their recovery, functional outcomes and improvements in general health [42, 82]. The use of e-technologies may bypass many barriers to PA practice in this

population and enhance the engagement and participation of patients in PA programs in clinical practice [90–92].

There are several originalities in this study. First, regarding the methodology of the randomized controlled trial, we used a non-active control group (e-HE) to explore whether the active intervention could improve brain plasticity, symptoms and physical concerns compared with non-active intervention. Exploring the brain with multimodal MRI could allow us to best identify how APA impacts the brain by assessing structural (gray and white matter), functional and anatomical connectivity as well as the metabolic and arterial flow of the brain. Moreover, comparing SZ and HV will allow us to determine whether the expected benefits on brain plasticity and other variables occur in both groups or whether the effects of PA in SZ are attenuated. This notion is in line with previous studies, but the effects have not been completely elucidated to date [27, 93]. Second, both interventions are delivered by qualified professionals in real time using interactive videoconferencing, reproducing faceto-face interventions and allowing participants and professionals to see each other with the aim to reinforce the participants' motivation. Videoconferencing allows participants to see themselves through the screen and instantaneously correct the movements if they are poorly executed. Finally, it allows the professional to interact and reassure the patient to decrease the level of anxiety. The self-image causes a reappropriation of one's body to a body that is capable of doing (self-confidence). The use of e-technologies and videoconferencing may also facilitate participation in PA over the long term. Moreover, it will enable participants to approach the intervention at their own pace and to overcome barriers towards regular PA without geographical limits. Third, the e-APA intervention will consist of adapted exercises that will simultaneously allow the participant to control commitment to practice and provide constant metabolic expenditure measures (cardiac monitoring) to foster participant motivation and adapt the program to the specific needs of each participant while standardizing the program. Fourth, many variables that have never been simultaneously explored before in SZ, such as multimodal imaging data along with clinical, cognitive, biological, physiological and circadian rhythms assessments, are investigated in this study. Finally, findings from this study will add to

the growing scientific literature on the impact of PA in SZ. Furthermore, the study results may have clinical implications for the improvement of the multimodal management of SZ and other severe mental illnesses.

Acknowledgements We thank the DRCI (Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation) and CRC (Centre de Recherche Clinique) staffs for their contribution to the study conception and for the promotion and management of the protocol proceedings. We also thank Pr Olivier Guillin from the University Hospital of Rouen and all associated investigators for their clinical contributions. We thank collaborators from GIP Cyceron, Nicolas Delcroix for MRI sequences, Frédéric Briend for MRI spectroscopy sequence and assessments, Mickael Naveau for the database, and Gaëlle Chetelat and Robin de Flores for hippocampal sequence. We thank Drs Perrine Brazo, Sophie MeunierCussac, Aurélie Montagne, Pierrick Lebain, Anaïs Vandevelde, for patient recruitment. Finally, we thank patients and healthy volunteers for their upcoming participation in the study.

Authors' contributions MT: participation in HE program conception and dispensation, subject recruitment, participant assessments, MRI assessments, data analysis, and manuscript drafting and revision. EL: HE program conception and dispensation, subject recruitment, MRI assessments, imaging pre- and postprocessing, data analysis, neurocognitive assessments, and manuscript revision. SJ: HE program conception and dispensation and neurocognitive assessments. PL: methods on the evaluation of APA. LB: APA video conferencing and SAPATIC platform management, participation in HE and APA program conception, and manuscript revision. AH: study conception and design, APA program conception, and SAPATIC platform conception and management. ER: exercise test dispensation. RM: methodological conception and manuscript revision. PAC: e-Celcius and Zephyr B ioHarness® management. GQ: study conception and design, circadian data analysis, and manuscript revision. SD: study conception and design, principal investigator, patient recruitment, participant assessments, MRI assessments, data analysis, and manuscript revision. All authors have read and approved the final manuscript.

Funding The PEPSY European project is co-funded by the Normandy County Council, European Union in the framework of the ERDF-ESF operational program 2014–2020. This work was also supported by the Fondation Pierre Deniker. Funding sources were not involved in the study design, the collection, analysis and interpretation of data, the writing of the report, or the decision to submit the paper for publication.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest MT participated in educational conferences for the following industrial laboratories: Otsuka, Lundbeck, and Janssen. SD has been an expert and consultant or participated in educational conferences for the following industrial laboratories or companies: Gedeon Richter, Lundbeck Otsuka, Roche, Takeda, Fabre, Janssen, ONO Pharma and Verasci. She also has a license agreement on SNS with MedAvante-ProPhase. EL, SJ, PL, ER, RM and GQ have no competing conflicts. AH is the manager of the V@Si company, and LB is employed by V@Si. PA is employed by Bodycap Company.

Ethical approval The protocol was submitted to the French Health Authority, namely, the Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), for formal approval to conduct the study conduct and to ensure that the study meets the local regulations of a properly constituted Ethics Committee. The project was approved by Health Authorities (ANSM) on 19 July 2016 (ID-RCB number 2016-A00930-51) and by the local ethical committee (Comité de Protection des Personnes, CPP Nord-Ouest IV, France) on 10 January 2017 in compliance with French regulations. The trial was registered at ClinicalTrial.gov on 25 August 2017 (NCT03261817). Initial information about the study is given to eligible participants by the regular staff during a routine appointment or by coworkers. Further detailed written and oral information about the trial are then provided by the project coworker. Voluntary participation is assured, and participants can withdraw at any time and receive standard treatment regardless of whether they choose to participate. Each participant provides written informed consent before any intervention is started.

Trial status The current PEPSYV@SI protocol version is 5 dated 6 March 2018. The first participant was recruited in September 2017, and the study is currently enrolling participants. The study is expected to be completed in December 2021.

References

1. Tréhout M, Dollfus S (2018) Physical activity in patients with schizophrenia: from neurobiology to clinical benefits. Encephale 44:538–547. https ://doi.org/10.1016/j.encep .2018.05.005
2. Rosenbaum S, Tiedemann A, Sherrington C, Curtis J, Ward PB (2014) Physical activity interventions for people with mental illness: a systematic review and meta-analysis. J Clin Psychiatry 75:964–974. https ://doi.org/10.4088/JCP.13r08 765
3. Firth J, Cotter J, Elliott R, French P, Yung AR (2015) A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients. Psychol Med 45:1343–1361. https: //doi.org/10.1017/ s0033 29171 40031 10
4. Dauwan M, Begemann MJ, Heringa SM, Sommer IE (2016) Exercise improves clinical symptoms, quality of

life, global functioning, and depression in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Bull 42:588–599. https :// doi.org/10.1093/schbu l/sbv16 4

5. Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S, Vancampfort D, Malchow B, Schuch F, Elliott R, Nuechterlein KH, Yung AR (2017) Aerobic exercise improves cognitive functioning in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Bull 43:546–556. https ://doi.org/10.1093/schbu l/sbw11 5
6. Vogel JS, van der Gaag M, Slofstra C, Knegtering H, Bruins J, Castelein S (2019) The effect of mind-body and aerobic exercise on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis. Psychiatry Res 279:295–305. https ://doi.org/10.1016/j.psych res.2019.03.012
7. Lalande D, Theriault L, Kalinova E, Fortin A, Leone M (2016) The effect of exercise on sleep quality and psychological, physiological, and biological correlates in patients with schizophrenia: a pilot study. Schizophr Res 171:235–236. https: //doi.org/10.1016/j. schre s.2016.01.042
8. Costa R, Bastos T, Probst M, Seabra A, Vilhena E, Corredeira R (2018) Sleep quality in patients with schizophrenia: the relevance of physical activity. Ment Health Phys Act 14:140–145. https :// doi.org/10.1016/j.mhpa.2018.04.004
9. Lederman O, Ward PB, Firth J, Maloney C, Carney R, Vancampfort D, Stubbs B, Kalucy M, Rosenbaum S (2019) Does exercise improve sleep quality in individuals with mental illness? A systematic review and meta-analysis. J Psychiatr Res 109:96–106. https ://doi.org/10.1016/j.jpsyc hires .2018.11.004
10. Vancampfort D, Rosenbaum S, Ward PB, Stubbs B (2015) Exercise improves cardiorespiratory fitness in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Res 169:453–457. https ://doi.org/10.1016/j.schre s.2015.09.029
11. Armstrong HF, Bartels MN, Paslavski O, Cain D, Shoval HA, Ballon JS, Khan S, Sloan RP, Kimhy D (2016) The impact of aerobic exercise training on cardiopulmonary functioning in individuals with schizophrenia. Schizophr Res 173:116–117. https :// doi.org/10.1016/j.schre s.2016.03.009
12. Chalfoun C, Karelis AD, Stip E, Abdel-Baki A (2016) Running for your life: a review of physical activity and cardiovascular disease risk reduction in individuals with schizophrenia. J Sports Sci 34:1500–1515. https ://doi.org/10.1080/02640 414.2015.11198 75
13. Hsu CC, Liang CS, Tai YM, Cheng SL (2016) Incongruent changes in heart rate variability and body weight after discontinuing aerobic exercise in patients with schizophrenia. Int J Psychophysiol 109:132–137. https ://doi.org/10.1016/j.ijpsy cho.2016.08.011
14. Hjorth P, Davidsen AS, Kilian R, Skrubbeltrang C (2014) A systematic review of controlled interventions to reduce overweight and obesity in people with schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 130:279–289. https ://doi.org/10.1111/acps.12245
15. Holt RI (2015) The prevention of diabetes and cardiovascular disease in people with schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 132:86– 96. https ://doi.org/10.1111/acps.12443
16. Kim DD, Lang DJ, Warburton DE, Barr AM, Smith GN, Thornton AE, White RF, Honer WG, Procyshyn RM (2017) Effects of exercise on serum triglycerides and symptoms of schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 37:273–274. https: //doi.org/10.1097/jcp.00000 00000 00064 8
17. Schmitt A, Maurus I, Rossner MJ, Röh A, Lembeck M, von Wilmsdorff M, Takahashi S, Rauchmann B, Keeser D, Hasan A, Malchow B, Falkai P (2018) Effects of aerobic exercise on metabolic syndrome, cardiorespiratory fitness, and symptoms in schizophrenia include decreased mortality. Front Psychiatry 9:690. https ://doi.org/10.3389/fpsyt .2018.00690
18. Vancampfort D, Probst M, De Hert M, Soundy A, Stubbs B, Stroobants M, De Herdt A (2014) Neurobiological effects of physical exercise in schizophrenia: a systematic review. Disabil Rehabil 36:1749–1754. https ://doi.org/10.3109/09638 288.2013.87450 5
19. Firth J, Cotter J, Carney R, Yung AR (2017) The pro-cognitive mechanisms of physical exercise in people with schizophrenia. Br J Pharmacol 174:3161–3172. https ://doi.org/10.1111/bph.13772
20. Maurus I, Hasan A, Röh A, Takahashi S, Rauchmann B, Keeser D, Malchow B, Schmitt A, Falkai P (2019) Neurobiological effects of aerobic exercise, with a focus on patients with schizophrenia.
Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 269:499–515. https ://doi. org/10.1007/s0040 6-019-01025 -w
21. Farnia V, Farshchian F, Farshchian N, Alikhani M, Sadeghi Bahmani D, Brand S (2020) Comparisons of voxel-based morphometric brain volumes of individuals with methamphetamineinduced psychotic disorder and schizophrenia spectrum disorder and healthy controls. Neuropsychobiology 79:170–178. https :// doi.org/10.1159/00050 4576
22. Tamminga CA, Stan AD, Wagner AD (2010) The hippocampal formation in schizophrenia. Am J Psychiatry 167:1178–1193. https ://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.090811 87
23. Adriano F, Caltagirone C, Spalletta G (2012) Hippocampal volume reduction in first-episode and chronic schizophrenia: a review and meta-analysis. Neuroscientist 18:180–200. https :// doi.org/10.1177/10738 58410 39514 7
24. Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O et al (2010) Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 67:133–143. https: //doi.org/10.1001/archgenpsyc hia t ry.2009.193
25. Malchow B, Keeser D, Keller K et al (2016) Effects of endurance training on brain structures in chronic schizophrenia patients and healthy controls. Schizophr Res 173:182–191. https ://doi.org/10.1016/j.schre s.2015.01.005
26. Scheewe TW, van Haren NE, Sarkisyan G, Schnack HG, Brouwer RM, de Glint M, Hulshoff Pol HE, Backx FJ, Kahn RS, Cahn W (2013) Exercise therapy, cardiorespiratory fitness and their effect on brain volumes: a randomised controlled trial in patients with schizophrenia and healthy controls. Eur Neuropsychopharmacol 23:675–685. https ://doi.org/10.1016/j.euron euro.2012.08.008

27. Firth J, Stubbs B, Vancampfort D, Schuch F, Lagopoulos J, Rosenbaum S, Ward PB (2018) Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: a systematic review and meta-analysis. Neuroimage 166:230–238. https ://doi.org/10.1016/j.neuro image .2017.11.007
28. Haukvik UK, Tamnes CK, Söderman E, Agartz I (2018) Neuroimaging hippocampal subfields in schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. J Psychiatr Res 104:217–226. https ://doi.org/10.1016/j.jpsyc hires .2018.08.012
29. Baglivo V, Cao B, Mwangi B et al (2018) Hippocampal subfield volumes in patients with first-episode psychosis. Schizophr Bull 44:552–559. https ://doi.org/10.1093/schbu l/sbx10 8
30. Vargas T, Dean DJ, Osborne KJ, Gupta T, Ristanovic I, Ozturk S, Turner J, van Erp TGM, Mittal VA (2018) Hippocampal subregions across the psychosis spectrum. Schizophr Bull 44:1091–1099. https ://doi.org/10.1093/schbu l/sbx16 0
31. Papiol S, Popovic D, Keeser D, Hasan A, Schneider-Axmann T, Degenhardt F, Rossner MJ, Bickeböller H, Schmitt A, Falkai P, Malchow B (2017) Polygenic risk has an impact on the structural plasticity of hippocampal subfields during aerobic exercise combined with cognitive remediation in multi-episode schizophrenia. Transl Psychiatry 7:e1159. https ://doi.org/10.1038/tp.2017.131
32. Chung AK, Chua SE (2011) Effects on prolongation of Bazett's corrected QT interval of seven second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis. J Psychopharmacol 25:646–666. https ://doi.org/10.1177/02698 81110 37668 5
33. Howell S, Yarovova E, Khwanda A, Rosen SD (2019) Cardiovascular effects of psychotic illnesses and antipsychotic therapy. Heart 105:1852–1859. https ://doi.org/10.1136/heart jnl-2017-31210 7
34. Franklin BA, Thompson PD, Al-Zaiti SS, Albert CM, Hivert MF, Levine BD, Lobelo F, Madan K, Sharrief AZ, Eijsvogels TMH (2020) Exercise-related acute cardiovascular events and potential deleterious adaptations following long-term exercise training: placing the risks into perspective-an update: a scientific statement from the american heart association. Circulation. https ://doi.org/10.1161/cir.00000 00000 00074 9
35. Herbsleb M, Schumann A, Malchow B, Puta C, Schulze PC, Gabriel HW, Bär KJ (2018) Chronotropic incompetence of the heart is associated with exercise intolerance in patients with schizophrenia. Schizophr Res 197:162–169. https ://doi.org/10.1016/j. schre s.2018.02.020
36. Herbsleb M, Keller-Varady K, Wobrock T, Hasan A, Schmitt A, Falkai P, Gabriel HHW, Bär KJ, Malchow B (2019) The influence of continuous exercising on chronotropic incompetence in multi-episode schizophrenia. Front Psychiatry 10:90. https ://doi.org/10.3389/fpsyt .2019.00090
37. Warburton DE, Charlesworth SA, Foulds HJ, McKenzie DC, Shephard RJ, Bredin SS (2013) Qualified exercise professionals: best practice for work with clinical populations. Can Fam Physician 59:759–761
38. Gudrun DT, Christoph D, Bernd D, Harald VS (1990) Adapted physical activity: an interdisciplinary approach. Springer-Verlag, Berlin
39. Stubbs B, Firth J, Berry A, Schuch FB, Rosenbaum S, Gaughran F, Veronesse N, Williams J, Craig T, Yung AR, Vancampfort D (2016) How much physical activity do people with schizophrenia engage in? A systematic review, comparative meta-analysis and meta-regression. Schizophr Res 176:431–440. https ://doi. org/10.1016/j.schre s.2016.05.017
40. Stubbs B, Koyanagi A, Schuch F, Firth J, Rosenbaum S, Gaughran F, Mugisha J, Vancampfort D (2017) Physical activity levels and psychosis: a mediation analysis of factors influencing physical activity target achievement among 204 186 people across 46 low- and middle-income countries. Schizophr Bull 43:536–545. https ://doi.org/10.1093/schbu l/sbw11 1
41. Vancampfort D, De Hert M, Skjerven LH, Gyllensten AL, Parker A, Mulders N, Nyboe L, Spencer F, Probst M (2012) International organization of physical therapy in mental health consensus on physical activity within multidisciplinary rehabilitation programmes for minimising cardio-metabolic risk in patients with schizophrenia. Disabil Rehabil 34:1–12. https: //doi. org/10.3109/09638 288.2011.58709 0
42. Vancampfort D, Rosenbaum S, Schuch FB, Ward PB, Probst M, Stubbs B (2016) Prevalence and predictors of treatment dropout from physical activity interventions in schizophrenia: a meta-analysis. Gen Hosp Psychiatry 39:15–23. https ://doi.org/10.1016/j. genho sppsy ch.2015.11.008
43. Firth J, Rosenbaum S, Stubbs B, Gorczynski P, Yung AR, Vancampfort D (2016) Motivating factors and barriers towards exercise in severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. Psychol Med 46:2869–2881. https ://doi.org/10.1017/s0033 29171 60017 32
44. Yung AR, Firth J (2017) How should physical exercise be used in schizophrenia treatment? Expert Rev Neurother 17:213–214. https ://doi.org/10.1080/14737 175.2017.12755 71
45. Kolt GS, Rosenkranz RR, Vandelanotte C, Caperchione CM, Maeder AJ, Tague R, Savage TN, Van IA, Mummery WK, Oldmeadow C, Duncan MJ (2017) Using Web 2.0 applications to promote health-related physical activity: findings from the WALK 2.0 randomised controlled trial. Br J Sports Med 51:1433–1440. https ://doi.org/10.1136/bjspo rts-2016-09689 0
46. McIntosh JRD, Jay S, Hadden N, Whittaker PJ (2017) Do E-health interventions improve physical activity in young people: a systematic review. Public Health 148:140–148. https: //doi.org/10.1016/j. puhe.2017.04.001
47. Degroote L, Plaete J, De Bourdeaudhuij I, Verloigne M, Van Stappen V, De Meester A, Poppe L, Van der Mispel C, Crombez G (2018) The effect of the eHealth intervention 'MyPlan 1.0' on physical activity in adults who visit general practice: a quasiexperimental trial. Int J Environ Res Public Health. https ://doi. org/10.3390/ijerp h1502 0228

48. Alvarez-Jimenez M, Alcazar-Corcoles MA, González-Blanch C, Bendall S, McGorry PD, Gleeson JF (2014) Online, social media and mobile technologies for psychosis treatment: a systematic review on novel user-led interventions. Schizophr Res 156:96–106. https ://doi.org/10.1016/j.schre s.2014.03.021
49. Naslund JA, Marsch LA, McHugo GJ, Bartels SJ (2015) Emerging mHealth and eHealth interventions for serious mental illness: a review of the literature. J Ment Health 24:321–332. https ://doi. org/10.3109/09638 237.2015.10190 54
50. Rotondi AJ, Eack SM, Hanusa BH, Spring MB, Haas GL (2015) Critical design elements of e-health applications for users with severe mental illness: singular focus, simple architecture, prominent contents, explicit navigation, and inclusive hyperlinks. Schizophr Bull 41:440–448. https ://doi.org/10.1093/schbu l/sbt19 4
51. Brunette MF, Rotondi AJ, Ben-Zeev D, Gottlieb JD, Mueser KT, Robinson DG, Achtyes ED, Gingerich S, Marcy P, Schooler NR, Meyer-Kalos P, Kane JM (2016) Coordinated technologydelivered treatment to prevent rehospitalization in schizophrenia: a novel model of care. Psychiatr Serv 67:444–447. https ://doi. org/10.1176/appi.ps.20150 0257
52. Gaebel W, Großimlinghaus I, Kerst A, Cohen Y, Hinsche-Böckenholt A, Johnson B, Mucic D, Petrea I, Rössler W, Thornicroft G, Zielasek J (2016) European Psychiatric Association (EPA) guidance on the quality of eMental health interventions in the treatment of psychotic disorders. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 266:125–137. https ://doi.org/10.1007/s0040 6-016-0677-6
53. Treisman GJ, Jayaram G, Margolis RL, Pearlson GD, Schmidt CW, Mihelish GL, Kennedy A, Howson A, Rasulnia M, Misiuta IE (2016) Perspectives on the use of ehealth in the management of patients with schizophrenia. J Nerv Ment Dis 204:620–629. https ://doi.org/10.1097/nmd.00000 00000 00047 1
54. Rotondi AJ, Sinkule J, Haas GL, Spring MB, Litschge CM, Newhill CE, Ganguli R, Anderson CM (2007) Designing websites for persons with cognitive deficits: design and usability of a psychoeducational intervention for persons with severe mental illness. Psychol Serv 4:202–224. https ://doi. org/10.1037/1541-1559.4.3.202
55. Kasckow J, Felmet K, Appelt C, Thompson R, Rotondi A, Haas G (2014) Telepsychiatry in the assessment and treatment of schizophrenia. Clin Schizophr Relat Psychoses 8:21–27a. https ://doi. org/10.3371/csrp.kafe.02151 3
56. Ricci J, Gagnon L (2011) Evaluation du niveau d'activité physique et de condition physique. Clinic Prosport. https ://www.ffsa.asso. fr/Pages /InCad res/GestC lient /Commu nicat ion/Sport Sante /Rasse mblem ent/Evalu ation _outil s/test-ricci -gagno n_actif -inact if.pdf
57. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, Nieman DC, Swain DP (2011) American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. Med Sci Sports Exerc 43:1334–1359. https ://doi.org/10.1249/MSS.0b013 e3182 13fef b
58. Bull FC, Maslin TS, Armstrong T (2009) Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ): nine country reliability and validity study. J Phys Act Health 6:790–804. https: //doi.org/10.1123/jpah.6.6.790
59. Borg G (1998) Borg's perceived exertion and pain scales. Borg's perceived exertion and pain scales. Human Kinetics, Champaign
60. Yushkevich PA, Pluta JB, Wang H, Xie L, Ding SL, Gertje EC, Mancuso L, Kliot D, Das SR, Wolk DA (2015) Automated volumetry and regional thickness analysis of hippocampal subfields and medial temporal cortical structures in mild cognitive impairment. Hum Brain Mapp 36:258–287. https ://doi.org/10.1002/ hbm.22627
61. Wechsler D (1981) WAIS-R manual: Wechsler adult intelligence scale-revised. The Psychological Corporation, New York
62. Wechsler D (2001) MEM-III, Échelle clinique de mémoire de Wechsler: manuel. Les Éd. du Centre de psychologie appliquée, cop., Paris
63. Rey A (1964) L'examen clinique en psychologie. Presses Universitaires de France, Paris
64. Stroop JR (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. J Exp Psychol 18:643–662. https ://doi.org/10.1037/h0054 651
65. Reitan RM (1958) Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. Percept Mot Ski 8:271–276. https: //doi. org/10.2466/pms.1958.8.3.271
66. Brickenkamp R, Zillmer E (1998) D2—test of attention. Hogrefe & Huber, Göttingen
67. Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joanette Y (1990) Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level. Acta Neurol Belg 90:207–217
68. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull 13:261–276. https ://doi.org/10.1093/schbu l/13.2.261
69. Dollfus S, Mach C, Morello R (2016) Self-evaluation of negative symptoms: a novel tool to assess negative symptoms. Schizophr Bull 42:571–578. https ://doi.org/10.1093/schbu l/sbv16 1
70. Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L, Fischer BA, Daniel DG, Cienfuegos A, Marder SR (2011) The brief negative symptom scale: psychometric properties. Schizophr Bull 37:300–305. https ://doi.org/10.1093/schbu l/sbq05 9
71. Zigmond AS, Snaith RP (1983) The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand 67:361–370. https ://doi. org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb097 16.x
72. Guy W (1976) ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised. US department of health, education, and welfare publication (ADM). National Institute of Mental Health, Rockville
73. Birchwood M, Smith J, Drury V, Healy J, Macmillan F, Slade M (1994) A self-report insight scale for psychosis: reliability, validity and sensitivity to change. Acta Psychiatr Scand 89:62–67. https ://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1994.tb014 87.x
74. Waintraud L, Guelfi JD, Lancrenon S, Rouillon F (1995) Validation of M. Weissman's social adaptation

questionnaire in its French version. Ann Med Psychol 153:274–277
75. Ryff CD, Keyes CL (1995) The structure of psychological wellbeing revisited. J Pers Soc Psychol 69:719–727. https ://doi. org/10.1037//0022-3514.69.4.719
76. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, De La Fuente JR, Grant M (1993) Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II. Addiction 88:791–804. https ://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1993.tb020 93.x
77. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO (1991) The fagerström test for nicotine dependence: a revision of the fagerström tolerance questionnaire. Br J Addict 86:1119–1127. https ://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1991.tb018 79.x
78. Legleye S, Karila L, Beck F, Reynaud M (2007) Validation of the CAST, a general population Cannabis Abuse Screening Test. J Subst Use 12:233–242. https: //doi.org/10.1080/14659890701 476 5 32
79. Denise P, Benoît O (2016) Actisomm. Logiciel d'analyse des données actimétriques
80. Cosgrave J, Wulff K, Gehrman P (2018) Sleep, circadian rhythms, and schizophrenia: where we are and where we need to go. Curr Opin Psychiatry 31:176–182. https ://doi.org/10.1097/yco.00000 00000 00041 9
81. Johansson AS, Owe-Larsson B, Hetta J, Lundkvist GB (2016) Altered circadian clock gene expression in patients with schizophrenia. Schizophr Res 174:17–23. https: //doi.org/10.1016/j.schre s.2016.04.029
82. Youngstedt SD (2005) Effects of exercise on sleep. Clin Sports Med 24(355–365):xi. https ://doi.org/10.1016/j.csm.2004.12.003
83. Chennaoui M, Arnal PJ, Sauvet F, Léger D (2015) Sleep and exercise: a reciprocal issue? Sleep Med Rev 20:59–72. https ://doi. org/10.1016/j.smrv.2014.06.008
84. Kimhy D, Lauriola V, Bartels MN, Armstrong HF, Vakhrusheva J, Ballon JS, Sloan RP (2016) Aerobic exercise for cognitive deficits in schizophrenia—the impact of frequency, duration, and fidelity with target training intensity. Schizophr Res 172:213–215. https ://doi.org/10.1016/j.schre s.2016.01.055
85. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A (2007) G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. Behav Res Methods 39:175–191. https ://doi.org/10.3758/bf031 93146
86. Wasserstein RL, Schirm AL, Lazar NA (2019) Moving to a World beyond "p %3c 0.05". Am Stat 73:1–19. https ://doi. org/10.1080/00031 305.2019.15839 13
87. Zhu W (2012) Sadly, the earth is still round (P %3c 0.05). J Sport Health Sci 1:9–11. https ://doi.org/10.1016/j.jshs.2012.02.002
88. Zhu W (2016) p %3c 0.05, %3c 0.01, %3c 0.001, %3c 0.0001, %3c 0.00001, %3c 0.000001, or %3c 0.0000001. J Sport Health Sci 5:77–79. https ://doi.org/10.1016/j.jshs.2016.01.019
89. Tumiel E, Wichniak A, Jarema M, Lew-Starowicz M (2019) Nonpharmacological interventions for the treatment of cardiometabolic risk factors in people with schizophrenia—a systematic review. Front Psychiatry 10:566–566. https: //doi.org/10.3389/ fpsyt .2019.00566
90. Marcus BH, Ciccolo JT, Sciamanna CN (2009) Using electronic/ computer interventions to promote physical activity. Br J Sports Med 43:102–105. https ://doi.org/10.1136/bjsm.2008.05374 4 91. Andersson G (2016) Internet-delivered psychological treatments. Annu Rev Clin Psychol 12:157–179. https ://doi.org/10.1146/ annur ev-clinp sy-02181 5-09300 6
92. Sharma A, Sharma SD, Sharma M (2017) Mental health promotion: a narrative review of emerging trends. Curr Opin Psychiatry 30:339–345. https ://doi.org/10.1097/yco.00000 00000 00034 7
93. van der Stouwe ECD, van Busschbach JT, de Vries B, Cahn W, Aleman A, Pijnenborg GHM (2018) Neural correlates of exercise training in individuals with schizophrenia and in healthy individuals: a systematic review. Neuroimage Clin 19:287–301. https: //doi. org/10.1016/j.nicl.2018.04.018

IV. PROBLÉMATIQUE, OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES DE THÈSE

Comme nous avons pu le décrire dans le cadre théorique de la première partie de ce travail de thèse, les SZ présentent une problématique sanitaire duale, celle d'une altération de leur santé physique et celle liée à la symptomatologie propre de la schizophrénie. D'autre part, certaines dimensions symptomatiques comme les SN restent peu accessibles aux approches pharmacologiques usuelles, elles-mêmes associées à un sur-risque d'effets indésirables cardiométaboliques. Par ailleurs, les bénéfices de l'APA sur la santé mentale et physique et, plus particulièrement, sur la condition physique, sont désormais bien décrits chez les SZ en tant qu'intervention non-médicamenteuse adjuvante originale et novatrice. Ses effets bénéfiques sur l'amélioration de la CCR, reconnue comme facteur prédictif des MCV et de la mortalité toutes causes confondues, de même que ses capacités potentielles à contrer les effets indésirables des antipsychotiques, font de l'APA un enjeu majeur de santé publique chez cette population. Cependant, il existe une variabilité importante de la réponse individuelle aux programmes d'APA qui pourrait être notamment expliquée par la grande diversité des programmes en termes, de durée, d'intensité, de contenu, ou encore d'encadrement.

Malgré les bénéfices évidents de l'APA et l'intérêt croissant des approches basées sur le mode de vie, les patients restent physiquement inactifs et la mise en place de programmes d'APA se heurte bien souvent à une faible adhésion et à un désinvestissement précoce des participants. Ces observations doivent ainsi renforcer l'importance particulière à accorder à la détection des barrières liées aux patients, à la maladie, ou aux contraintes sociales et financières (coûts élevés, manque d'accessibilité aux salles de sport, manque de moyens humains pour encadrer les pratiquants) afin d'améliorer les initiatives de promotion de cette approche thérapeutique novatrice. L'utilisation des technologies électroniques en santé mentale pourraient représenter un levier pour répondre à certaines de ces contraintes. À notre connaissance, aucune étude n'a évalué les bienfaits d'un programme d'APA délivré et supervisé par visioconférence (e-APA) en temps réel chez des SZ.

Mon travail de thèse s'est basé sur l'analyse des données issues de l'étude PEPSY V@SI en se restreignant sur les données de santé physique et mentale avec plusieurs objectifs et hypothèses :

- L'objectif principal était d'évaluer l'impact du programme d'e-APA comparativement à l'intervention non-active d'ES (e-ES) sur la CCR des SZ reflétées par la modification de leur VO2max. Nous formulons l'hypothèse que l'e-APA, au même titre que ce qui a été décrit dans la littérature pour l'AP dispensée en présentiel, pourrait améliorer la CCR des SZ.

- Les objectifs secondaires étaient :

- Chez les SZ :

(1) D'évaluer les bénéfices de l'e-APA comparativement à l'e-ES sur les autres variables de la condition physique (force et puissance musculaire, anthropométrie (poids, IMC, périmètre abdominal et indices de masse maigre/grasse), le niveau d'AP et de motivation à pratiquer une AP mais également sur les variables physiologiques (FCR et FCM d'effort ainsi que tension artérielle systolique/diastolique) et biologiques (glycémie, cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol et triglycérides) afin d'apprécier l'impact de l'e-APA sur la santé physique des SZ. Nous formulons l'hypothèse que l'e-APA pourrait également améliorer d'autres paramètres de la condition physique, des variables physiologiques ou biologiques.

(2) D'évaluer les bénéfices de l'e-APA comparativement à l'e-ES sur les variables cliniques et, plus particulièrement, sur la symptomatologie négative afin d'apprécier l'impact de l'e-APA sur la santé mentale et le bien-être des SZ. Nous formulons l'hypothèse que l'e-APA pourrait réduire la sévérité des SN des SZ et, plus particulièrement, la dimension avolition-apathie des SN.

- Chez les SZ et les TVS :

(1) D'évaluer l'effet du diagnostic (SZ *vs* TVS), de l'intervention (e-APA *vs* e-ES) et leur interaction sur l'ensemble de ces variables afin de mettre en évidence des effets bénéfiques différentiels entre les SZ et les TVS. Nous formulons l'hypothèse que l'e-APA serait plus efficace que l'e-ES pour améliorer la CCR de l'ensemble des participants (SZ et TVS) indépendamment du diagnostic, mais que les TVS seraient plus susceptibles de bénéficier des interventions (e-APA et e-ES) comparativement aux SZ.

(2) D'évaluer les liens entre la santé physique (la CCR, notre critère principal d'évaluation) et la santé mentale (les données cliniques psychopathologiques et du bien-être) ainsi que le niveau d'AP et de motivation à pratiquer une AP :

1. à l'état de base chez les SZ d'une part et les TVS d'autre part, afin de mieux appréhender les paramètres qui sous-tendent la CCR au sein de ces deux populations.

2. en longitudinal uniquement chez les participants bénéficiant de l'e-APA (SZ-APA d'une part et TVS-APA d'autre part) entre l'évolution de la CCR en pré- et post-intervention et les données cliniques à l'état de base afin d'identifier des facteurs prédictifs de bonne réponse à ce type d'intervention.

3. en longitudinal uniquement chez les participants bénéficiant de l'e-APA (SZ-APA d'une part et TVS-APA d'autre part) entre l'évolution de la CCR en pré- et post-intervention et l'évolution des données cliniques en pré- et post-intervention afin de déterminer dans quelle mesure l'évolution de la VO2max peut influencer les bénéfices de l'intervention sur la santé mentale.

Nous formulons les hypothèses suivantes : à l'état de base comme dans le suivi longitudinal, la CCR seraient corrélées plus spécifiquement à la sévérité des symptômes négatifs et notamment à la dimension avolition-apathie chez les SZ. Chez l'ensemble des participants (SZ et TVS), que ce soit à l'état de base ou en suivi longitudinal, la CCR seraient corrélées au bien-être des participants ainsi qu'à leur niveau d'AP et à leur motivation à pratiquer une AP.

(3) De démontrer la faisabilité et l'acceptabilité du programme d'e-APA délivré par visioconférence.

V. PARTIE EXPÉRIMENTALE

Cette partie a fait l'objet d'une communication affichée dans un congrès international et a donné lieu à des enseignements et encadrements de travaux :

(1) Communications affichées :

- **Tréhout M**, Leroux E, Bigot L, Herbinet A, Reboursière E, Quarck G, Dollfus S. Effects of a web-based adapted physical activity program (e-APA) on cardiorespiratory fitness and clinical symptoms in patients with schizophrenia. 34th ECNP Congress, Oct 2021, Lisbonne, Portugal, abstract in European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology 53: S594-S595 (Annexe 5)

(2) Enseignements et encadrements :

- Participation au jury de thèse pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine de deux internes en DES de psychiatrie :

a. « Efficacité d'un programme d'Activité Physique Adaptée à distance (e-APA) sur la sédentarité des patients souffrant de schizophrénie »

b. « Évaluation de l'impact de l'activité physique adaptée sur le N-acetyl aspartate hippocampique chez les patients souffrant de schizophrénie ».

I. MATÉRIELS ET MÉTHODES

Les matériels et méthodes utilisés dans l'étude PEPSY V@SI ont été décrits en détail précédemment dans l'article de méthodologie qui a fait l'objet d'une publication dans une revue internationale et présenté dans la partie III. Présentation du protocole (Tréhout et al., 2021). Cependant, une description brève des données étudiées dans mon travail de thèse est retranscrite ci-après.

I. Design expérimental de l'étude

Brièvement, l'étude PEPSY V@SI a été conçue comme un essai clinique multicentrique randomisé, contrôlé, en ouvert en groupes parallèles dans le but d'étudier les effets d'un programme de 16 semaines (2 séances de 60 minutes par semaine) d'e-APA en comparaison à de l'e-ES chez des SZ comparativement à des TVS (Figure 16) sur (1) des données d'imagerie hippocampique et cérébrale anatomique et fonctionnelle (intégrité de la substance blanche, perfusion cérébrale, métabolites et activité cérébrale au repos) ; (2) des données de condition physique (CCR, force musculaire, puissance musculaire maximale, composantes anthropométriques (poids, IMC, périmètre abdominal et indices de masse maigre/grasse) ; (3) de niveau d'AP et de motivation à pratiquer l'AP ; (4) des données physiologiques (FCR/FCM, tensions artérielles systolique/diastolique) ; (5) des données biologiques (glycémie, cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, triglycérides) ; (6) des données cognitives (mémoire de travail, mémoire épisodique, fonctions exécutives) ; (7) des données cliniques (psychopathologiques et sur le bien-être) et (8) des variables circadiennes (température corporelle, actimétrie, agenda du sommeil).

Comme précisé plus haut, il s'agit ici d'analyser une partie de ces données afin de répondre aux hypothèses sus-citées.

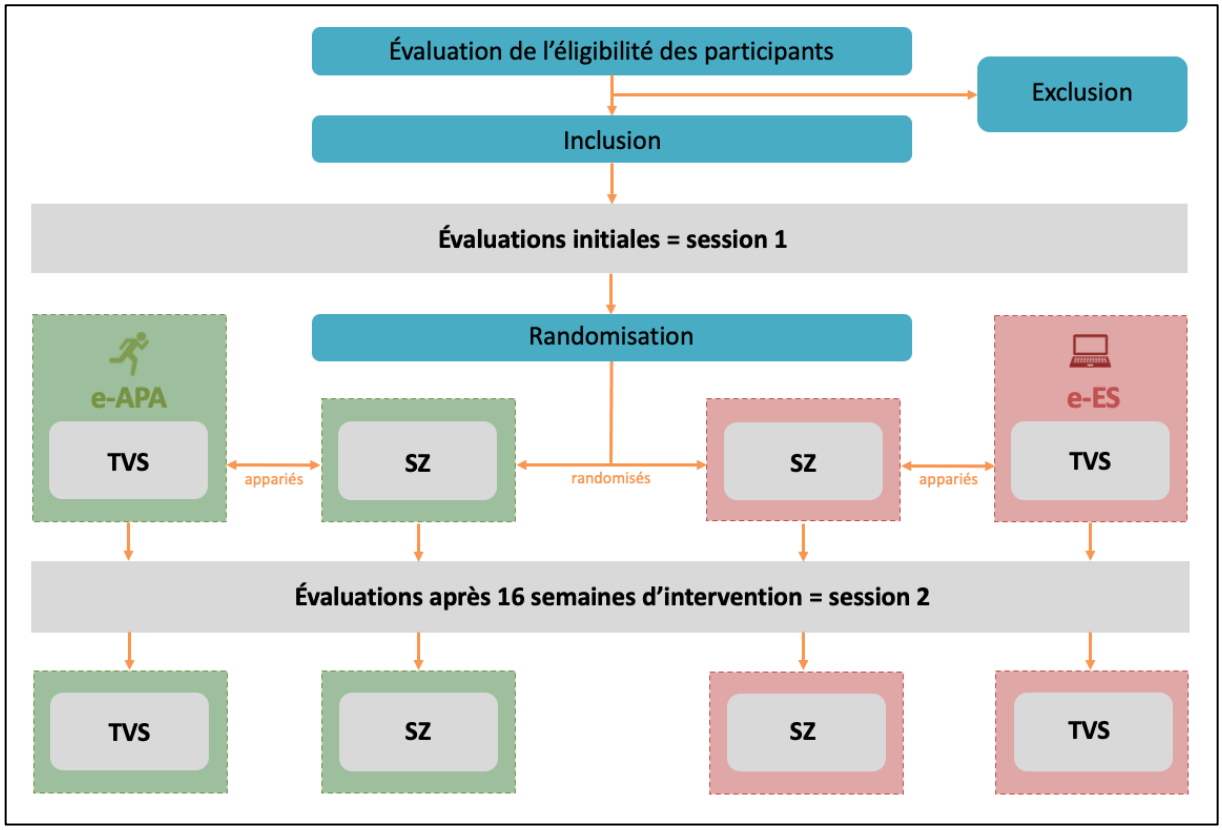


Figure 16 Organigramme de l'étude

II. Population d'étude

Soixante participants ont été recrutés entre le mois de septembre 2017 et le mois de janvier 2021. Les patients âgés de 18 à 60 ans étaient pris en charge en ambulatoire au sein des services de psychiatrie adulte du CHU de Caen Normandie et du CHU de Rouen Normandie et bénéficiaient d'un diagnostic de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif selon les critères du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) recueillis au cours d'un entretien semi-structuré en utilisant le Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI, version française 5.0.0). Les TVS ont quant à eux été recrutés dans la collectivité de Caen via des annonces diffusées par affichage ou mailing. Les critères d'inclusion et de non-inclusion sont rappelés dans les Tableau 7 et Tableau 8.

Tableau 7 Critères d'inclusion et de non-inclusion des patients

Critères d'inclusion	Être âgé de 18 à 60 ans Remplir les critères diagnostiques du DSM-IV-TR pour une schizophrénie ou un trouble schizo-affectif Avoir la possibilité de bénéficier des deux interventions (e-APA ou e-ES): disposer d'un ordinateur ou d'une tablette, d'une connexion internet et d'une webcam N'avoir eu aucune modification de traitement psychotrope 2 mois avant l'inclusion dans l'étude Signature éclairée du consentement Être affilié au régime de la sécurité sociale Bénéficier de l'accord du curateur ou du tuteur pour les majeurs protégés
Critères de non-inclusion	Être âgé de moins de 18 ans ou de plus de 60 ans Grossesse évolutive Être inclus dans un autre protocole de recherche biomédicale Présenter une contre-indication à l'IRM Présenter une pathologie neurologique évolutive Présenter une contre-indication physique à la pratique d'une activité physique (insuffisance cardiaque modérée à sévère, pathologie valvulaire sévère, coronaropathie instable, embolie pulmonaire aiguë ou thrombose veineuse profonde non traitée, hypertension artérielle non contrôlée ou traitée) Présenter une pathologie neuromusculaire, une neuropathie sensorielle et/ou motrice sévère Présenter une pathologie rhumatismale ou articulaire Présenter des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde moins de 6 mois avant la visite de sélection

Tableau 8 Critères d'inclusion et de non-inclusion des témoins volontaires sains

Critères d'inclusion	Être âgé de 18 à 60 ans Avoir la possibilité de bénéficier des deux interventions (e-APA ou e-ES): disposer d'un ordinateur ou d'une tablette, d'une connexion internet et d'une webcam Signature éclairée du consentement Être affilié au régime de la sécurité sociale
Critères de non-inclusion	Être âgé de moins de 18 ans ou de plus de 60 ans Avoir présenté une schizophrénie ou un trouble schizo-affectif selon les critères diagnostiques du DSM-IV-TR Grossesse évolutive Être inclus dans un autre protocole de recherche biomédicale Présenter une contre-indication à l'IRM Présenter une pathologie neurologique évolutive Présenter une contre-indication physique à la pratique d'une activité physique (insuffisance cardiaque modérée à sévère, pathologie valvulaire sévère, coronaropathie instable, embolie pulmonaire aiguë ou thrombose veineuse profonde non traitée, hypertension artérielle non contrôlée ou traitée) Présenter une pathologie neuromusculaire, une neuropathie sensorielle et/ou motrice sévère Présenter une pathologie rhumatismale ou articulaire Présenter des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde moins de 6 mois avant la visite de sélection

Trente-cinq SZ et 25 TVS étaient éligibles à participer à l'étude. Un TVS n'a pas pu être inclus dans l'étude suite à la découverte fortuite d'une cardiopathie ischémique lors de l'épreuve d'effort réalisée à l'état de base (session 1) contre-indiquant sa participation à l'étude. Dix-huit SZ ont été randomisés à la session 1 dans le groupe e-APA (SZ-APA) et 17 dans le groupe e-ES (SZ-ES). Douze TVS ont été appariés aux SZ-APA selon l'âge, le genre et le niveau d'AP évalué par la catégorie du questionnaire RG et inclus dans le groupe e-APA (TVS-APA) et 12 TVS ont été appariés aux SZ-ES selon les même critères et ont été inclus dans le groupe e-ES (TVS-ES). La randomisation a été réalisée par rapport à un ratio 1:1 par une procédure assistée par ordinateur centralisée au centre de données PEPSY V@SI (Ennov Clinical Software).

III. Interventions : e-APA et e-ES

Chacune des interventions (e-APA et e-ES) ont été délivrées dans les mêmes conditions par visioconférence à l'aide d'une plateforme internet sécurisée (VisioMoov) permettant des interactions verbales et visuelles en temps réel reproduisant des interventions en face-à-face entre les professionnels en APA qualifiés/les chercheurs et les participants. Les participants ont reçu deux séances de 60 minutes par semaine pendant 16 semaines, soit un total de 32 séances.

Le programme d'e-APA a été conçu conformément aux directives de l'OMS et de l'American College of Sports Medicine (ACSM). Toutes les séances ont été supervisées par des professionnels en APA qualifiés et les exercices physiques proposés ont été individualisés et adaptés à chaque participant (SZ et TVS) en fonction de leur passé sportif, de leurs préférences, de leur motivation et de leur forme physique. Les exercices étaient effectués à une intensité modérée à intense (60 à 75 % de la FCM du participant basée sur l'épreuve d'effort réalisée à la session 1) contrôlée en temps réel grâce à une montre cardiofréquencemètre (OnRythm 500®). Le programme d'e-APA était basé sur trois types d'exercices différents : des exercices en aérobie, de résistance (renforcement musculaire) et d'équilibre (souplesse et coordination). Les séances débutaient systématiquement par une prise de contact et un échange verbal, puis suivaient un échauffement (5-10 minutes), un corps de séance avec des exercices à dominante aérobie, de renforcement musculaire et/ou d'équilibre (40 minutes), une période de récupération (5-10 minutes) et enfin un retour verbal (déroulement d'une séance décrit en détail dans le livrable conçu et fourni par Mooven).

Les participants du groupe e-ES (SZ et TVS) ont reçu des informations sur différentes thématiques telles que les principaux troubles mentaux et leur prise en charge, les bénéfices de l'AP sur la santé, les habitudes de vie saines (équilibre alimentaire et nutrition, sommeil, gestion du stress, risques liés aux consommations d'alcool, de drogues et de tabac) et les FDRCV et MCV. Les sessions étaient délivrées par les chercheurs et les professionnels en APA qualifiés et étaient composées de 50 minutes de formation, suivies de 10 minutes de quiz pour évaluer l'implication active des participants.

IV. Critères d'évaluation

L'ensemble des évaluations ont été effectuées à la session 1 et après 16 semaines d'intervention (session 2) (Figure 17).

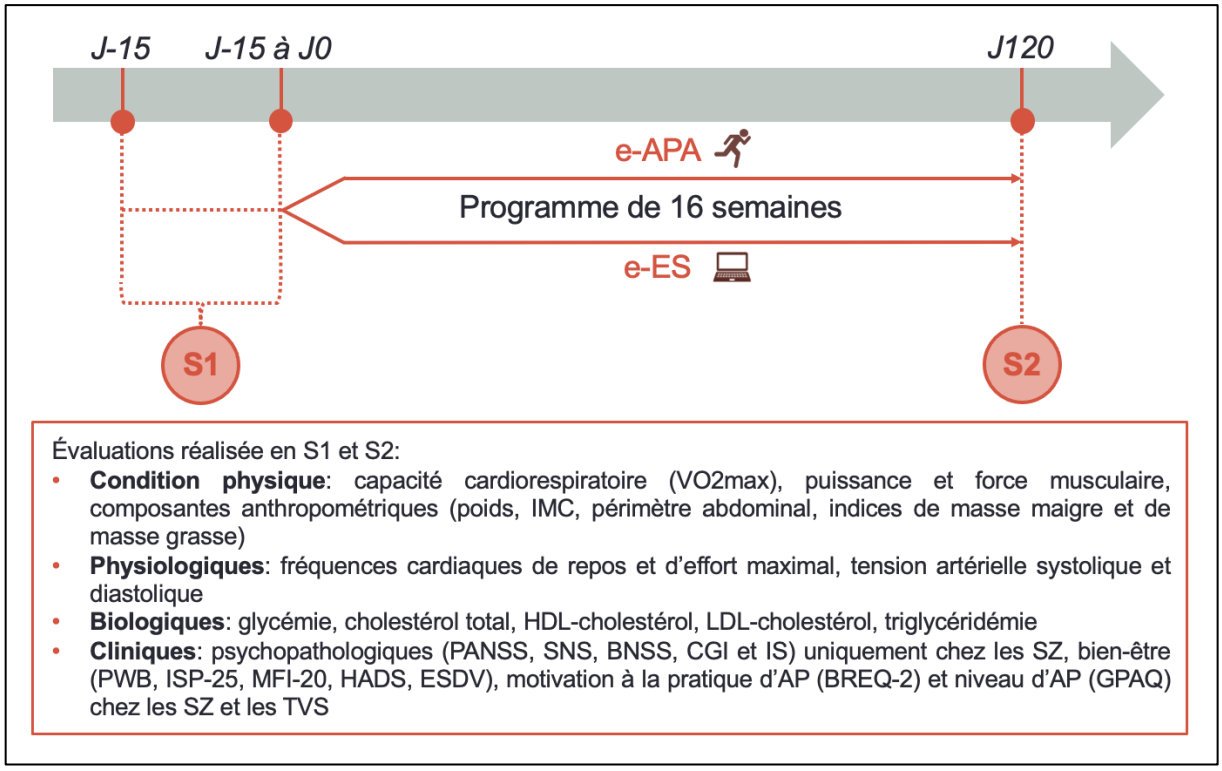


Figure 17 Critères d'évaluation avant et après l'intervention

1. Critère d'évaluation principal : capacité cardiorespiratoire

Parmi les composantes de la condition physique, nous avons fait le choix de la CCR comme critère d'évaluation principal puisqu'il s'agit d'un paramètre objectif et mesurable, obtenu lors d'un examen paraclinique standardisé et reproductible limitant ainsi tout biais de jugement subjectif.

La CCR mesurée par la VO2max, définie comme la consommation maximale d'oxygène atteinte lors d'une épreuve d'effort cardiorespiratoire maximale que l'organisme peut

prélever, transporter et consommer par unité de temps (en ml/min/kg), a été évaluée à la session 1 et 2 lors d'une épreuve d'effort utilisant un vélo ergomètre électromagnétique (Ergoline er900®). Les participants devaient pédaler le plus longtemps possible tandis que la charge augmentait de 20 watts toutes les 2 minutes. La puissance développée, les débits d'O2 et de CO2 ont été enregistrés avant le début de l'épreuve (valeurs au repos), à chaque palier (valeurs relatives), jusqu'à la fin de l'essai (valeurs maximales) et pendant les 3 minutes suivant la récupération passive (valeurs de récupération).

2. Critères d'évaluation secondaires

A. Autres composantes de la condition physique

La puissance musculaire maximale a été évaluée lors de l'épreuve d'effort et définie comme la puissance maximale développée sur le vélo ergomètre avant d'atteindre un état d'épuisement. La force musculaire a été évaluée via un dynamomètre à main (modèle TK-200®). La force développée était analysée par la force de préhension de la main. Trois mesures successives étaient réalisées puis moyennées dans une position normalisée pour chaque bras, consistant en une position orthostatique avec le bras sur le côté et l'instrument tenu dans le prolongement de l'avant-bras.

Également, les données des composantes anthropométriques telles que le poids, l'IMC et le périmètre abdominal étaient évaluées ainsi que l''évaluation de la composante corporelle, à savoir les indices de masse maigre et de masse grasse, qui était effectuée à l'aide d'un impédancemètre BIA 101®. Quatre électrodes dont deux positionnées au poignet droit et deux à la cheville droite permettait ces mesures pendant que le participant était allongé pour éviter toute variation de pression qui affecterait la précision et la reproductibilité des mesures.

B. Niveau d'activité physique et motivation à la pratique d'activité physique

Le niveau d'AP a été évalué par le score de RG[23] en session 1 uniquement, le score total du Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ)[24] et le sous-score durée de comportement sédentaire. La motivation à pratiquer une AP a été évaluée par la Behavioral Regulation in Exercise Questionnaire (BREQ-2)[25] à travers l'Indice d'Autonomie Relative (IAR).

C. Données physiologiques

Les FCR et FCM (mesurée lors de l'épreuve d'effort), de même que la tension artérielle systolique et diastolique étaient également mesurées.

D. Données biologiques

Des examens sanguins à jeun ont été réalisés pour mesurer la glycémie, le niveau de triglycérides, de cholestérol total, de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDLc), et de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDLc).

E. Données cliniques

La sévérité des symptômes psychotiques et affectifs a été évaluée à l'aide d'échelles d'évaluation psychopathologiques : la Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al., 1987) pour les symptômes psychotiques positifs, négatifs et généraux et la Brief Negative Syndrome Scale (BNSS) (Kirkpatrick et al., 2018) ainsi que la Self-evaluation of Negative Symptoms (SNS) (Dollfus et al., 2019) pour les SN. Les sous-scores positifs, négatifs et généraux de la PANSS et les sous-scores « avolition-apathie » et « réduction de l'expressivité » de la BNSS et la SNS, étaient également évalués. Le sous-score « avolition-apathie » de la SNS et la BNSS a été défini comme la somme des items de 1 à 4 et 13 à 20 pour la SNS et 1 à 3 et 5 à 8 pour la BNSS incluant les items des dimensions anhédonie, avolition et retrait social (Figure

[23] Test d'auto-évaluation du Ricci et Gagnon : https://curie.fr/sites/default/files/medias/documents/2020-01/Test%20d%27auto%C3%A9valuation.pdf

[24] Questionnaire GPAQ : https://onaps.fr/wp-content/uploads/2020/10/GPAQ.pdf

[25] Questionnaire du BREQ-2 : https://onaps.fr/wp-content/uploads/2020/10/Breq-2-long.pdf

18). Le sous-score « réduction de l'expressivité » de ces deux échelles était calculé comme la somme des items 5 à 12 pour la SNS et 9 à 13 pour la BNSS et incluait les items des dimensions alogie et émoussement affectif. Il nous est apparu intéressant d'analyser les sous-scores de la SNS et de la BNSS car il a été décrit que les dimensions avolition-apathie et réduction de l'expressivité seraient associées à un retentissement psychosocial et à des conséquences sur la motricité et la santé physique différents comme nous l'avons précisé précédemment dans la partie théorique. Enfin, les symptômes généraux ont été évalués à l'aide de l'échelle d'impression clinique globale Clinical Global Impression scale (CGI) (Guy, 1976) et la reconnaissance des symptômes de la maladie a été évaluée à l'aide de l'échelle d'insight Insight Scale (IS) (Birchwood et al., 1994).

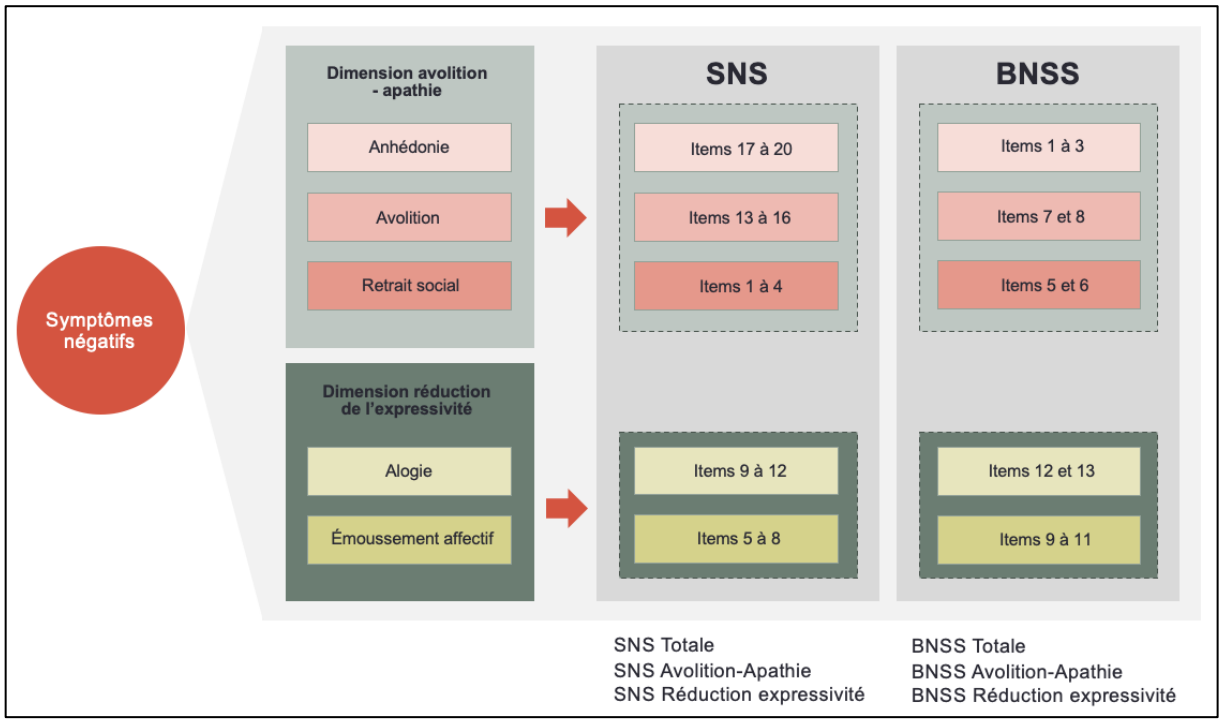


Figure 18 Calcul des scores et sous-scores des échelles d'évaluation des symptômes négatifs BNSS et SNS. BNSS : Brief Negative Syndrome Scale ; SNS : Self-evaluation of Negative Symptoms

Afin d'évaluer le bien-être général, nous avons utilisé des échelles d'auto-évaluation telles que la Ryff's Psychological Well-Being Scale (PWB) (Ryff and Keyes, 1995), l'échelle d'évaluation de la fatigue, Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) (Smets et al., 1995), l'Échelle de Satisfaction De Vie (ESDV-5) (Diener, 1985), l'Inventaire de Soi Physique (ISP-25)

(Fox and Corbin, 1989) et la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond and Snaith, 1983) pour l'évaluation des symptômes anxieux et dépressifs.

F. Éléments pouvant concourir à la faisabilité et à l'acceptabilité du protocole

Afin d'évaluer les éléments pouvant concourir à la faisabilité du protocole PEPSY V@SI et des interventions d'e-APA et e-ES, nous avons recueilli les taux de rétention et d'abandon (définis comme le nombre de participants ayant complété l'étude et effectué l'ensemble des évaluations prévues à la session 1 et à la session 2, et le nombre de participants sortis prématurément de l'étude et n'ayant pas réalisé les évaluations à la session 2, respectivement) ainsi que le taux de participation (défini comme le nombre de séances réalisées par les participants divisé par le nombre total de séances prévues sur l'ensemble du protocole). Les taux de pré-sélection et de recrutement n'ont pas été recueillis. L'acceptabilité a été évaluée, d'une part par le recueil des évènements indésirables selon les définitions des Bonnes Pratiques Cliniques (c'est-à-dire tout évènement défavorable et non-intentionnel, symptôme ou maladie temporairement associé au protocole mais lié ou non à l'intervention). Tous les évènements indésirables signalés par les participants ou observés par le personnel de l'étude ont été immédiatement communiqués à l'investigateur principal et enregistrés. Les évènements indésirables graves ont été signalés à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). D'autre part, l'acceptabilité du protocole à été évaluée à travers un questionnaire de satisfaction en 4 questions dispensé à la fin du protocole en session 2, dont les items étaient les suivants : (1) « Sur l'ensemble de votre prise en charge, comment évaluez-vous la qualité des interventions dont vous avez bénéficié ? » évaluée par une échelle de Likert en 5 items (1 « très mauvaises » à 5 « très bonnes ») ; (2) « Recommanderiez-vous nos interventions ? » évaluée par une réponse dichotomique (« oui » ou « non ») ; (3) « Si cela était possible, aimeriez-vous poursuivre votre prise en charge en visioconférence ? » évaluée par une réponse dichotomique (« oui » ou « non ») ; et (4) « Suite à votre participation au protocole de recherche, pensez-vous modifier vos comportements ? » évaluée par une réponse libre.

V. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide des logiciels JASP (JASP Team (2020), version 0.14.1, Amsterdam, Netherlands) et JMP (JMP Software, version 13.0, SAS Institute, Inc., Cary, NC). Tous les tests étaient basés sur une probabilité bilatérale et le seuil de significativité inférieur à 0,05.

Les données descriptives des caractéristiques de la population sont présentées sous forme de moyennes (M), d'écart-types (déviation standard (DS)) et d'intervalles ([Min-Max]). L'analyse des histogrammes, des diagrammes Q-Q et des tests de Shapiro-Wilk ont permis de vérifier la normalité de la distribution des données. Les différences intergroupes à la session 1 ont été évaluées par des tests de t pour échantillons indépendants pour les variables continues (tests de t de Student ou Mann-Whitney) et par des tests du Chi carré pour les variables catégorielles.

Afin d'évaluer l'existence de différences d'effet de l'intervention (e-APA et e-ES) sur l'ensemble des variables, les changements (ou taux d'évolution) entre les variables recueillies à la session 1 et en session 2 étaient évaluées utilisant la variation relative (VR) calculée selon la formule suivante :

VR = (données session 2 - données session 1) / données session 1

Nous avons choisi d'utiliser les VR (taux d'évolution) dans notre modèle d'analyses afin de s'affranchir de l'effet de la session (session 1 ou session 2) et obtenir des informations statistiques sur l'évolution des variables sur cette période donnée.

1. Objectif principal : capacité cardiorespiratoire chez les patients

Pour répondre à notre objectif principal et apprécier l'effet de l'intervention (e-APA *vs* e-ES) sur la CCR chez les SZ uniquement, les différences intergroupes de VO2max entre la session 1 et la session 2 ont été évaluées à l'aide d'un modèle linéaire général univarié avec analyse de covariance (ANCOVA) avec comme variable dépendante la VR de la VO2max,

comme variable indépendante l'intervention (e-APA *vs* e-ES) et comme facteurs de confusion potentiels (covariables) le genre, l'âge, le score de RG, l'IMC et la dose d'antipsychotique en équivalents chlorpromazine en session 1. Même s'il n'a pas été retrouvé de différence significative pour ces variables entre les SZ-APA et les SZ-ES (cf. Tableau 9), nous avons fait le choix d'utiliser ces covariables car elles sont connues pour influencer les capacités physiques des participants. D'autre part, nous avons fait le choix d'utiliser le même modèle statistique que celui utilisé pour comparer les bénéfices de l'e-APA chez l'ensemble des participants (SZ et TVS) puisque des différences statistiquement significatives ont été retrouvées entre ces deux populations, concernant notamment l'IMC et le score de RG. Ainsi, il nous a semblé cohérent d'utiliser les mêmes covariables pour l'ensemble des analyses.

Enfin, afin d'étudier les différences intragroupes de VO2max entre la session 1 et la session 2, des tests de t pour échantillons appariés (tests de t de Student ou Wilcoxon) ont été utilisés.

2. Objectifs secondaires

A. Chez les patients : autres composantes de la condition physique, niveau d'activité physique et motivation à la pratique d'activité physique, données physiologiques, biologiques et cliniques

Pour répondre à nos objectifs secondaires et apprécier les bénéfices de l'e-APA sur (1) la santé physique et (2) la santé mentale des SZ, les différences intergroupes des autres variables de la condition physique (puissance musculaire maximale, force musculaire, les composantes anthropométriques (poids, IMC, périmètre abdominal et indices masse maigre/grasse)), du niveau d'AP et de la motivation à pratiquer une AP, des données physiologiques (FCR/FCM, tensions artérielles systolique/diastolique), biologiques et cliniques ont été évaluées à l'aide du même modèle d'ANCOVA.

De même, nous avons utilisé des tests de t appariés pour évaluer les différences intragroupes entre la session 1 et la session 2.

B. Chez l'ensemble des participants (patients et témoins) : variables de la santé physique et du bien-être

(1) Pour apprécier les effets du diagnostic (SZ *vs* TVS), de l'intervention (e-APA *vs* e-ES) et de leur interaction sur l'ensemble des données de la condition physique, du niveau d'AP et de la motivation à l'AP, des données physiologiques, biologiques et cliniques du bien-être chez l'ensemble des participants, nous avons appliqué le même modèle statistique en ce qui concerne la recherche de différences intergroupes. Des ANCOVAs ont été effectuées avec comme variables dépendantes les VR des données sus-citées, comme variables indépendantes le diagnostic (SZ *vs* TVS), l'intervention (e-APA *vs* e-ES) et l'interaction « intervention x diagnostic » (SZ-APA *vs* SZ-ES *vs* TVS-APA *vs* TVS-ES) et comme covariables le genre, l'âge, le score de RG et l'IMC en session 1. Des analyses post-hoc étaient conduites utilisant des tests HSD de Tukey lorsque l'interaction était significative.

Nous avons également utilisé des tests de t pour échantillons appariés pour évaluer les différences intragroupes entre la session 1 et la session 2 concernant les variables significatives dans les modèles d'ANCOVAs précédents.

(2) Afin d'évaluer les liens entre la santé physique et mentale, des analyses de corrélations de Pearson étaient réalisées entre la VO2max et l'ensemble des données cliniques (psychopathologiques et de bien-être) ainsi que le niveau d'AP/motivation. Ces analyses de corrélations étaient effectuées entre ces variables à la session 1, entre la VR de VO2max et les autres variables en session 1 et entre les VR de toutes les variables. Egalement, nous avons testé les relations entre l'ensemble des variables qui étaient corrélées significativement à la VO2max.

(3) Enfin, pour évaluer la faisabilité du protocole PEPSY V@SI, nous avons analysé les taux de rétention, d'abandon et de participation à l'étude. Concernant l'acceptabilité du protocole, nous avons recueilli les effets indésirables et la satisfaction des participants.

II. RÉSULTATS

I. Caractéristiques de la population

À la session 1, aucune caractéristique n'était statistiquement différente entre les SZ-APA et les SZ-ES, ces deux groupes de patients étaient donc comparables pour les analyses statistiques. Seules des différences entre les SZ et les TVS d'une part, et entre les TVS-APA et les TVS-ES d'autre part, ont été mises en évidences sur un certain nombre de paramètres (Tableau 9).

Concernant les caractéristiques des SZ et des TVS, les différences significatives entre les deux groupes reposaient sur :

(1) les données de la condition physique avec notamment une VO2max et une puissance musculaire maximale plus faibles chez les SZ comparativement aux TVS, et un poids, un IMC, un périmètre abdominal et un indice de masse grasse plus élevés chez les SZ traduisant une moins bonne condition physique chez les SZ comparativement aux TVS.

(2) le niveau d'AP et la motivation, reflétés respectivement par un score du RG et un score de BREQ-2, plus faibles chez les patients comparativement aux TVS. Toutefois, le sous-score au GPAQ durée de comportement sédentaire était moins élevé chez les SZ comparativement aux TVS suggérant que ces derniers soient plus sédentaires.

(3) les données physiologiques telles qu'une FCR plus élevée chez les SZ comparativement aux TVS et une FCM à l'effort plus faible chez les SZ, traduisant un moins bon état de santé.

(4) les données biologiques telles que des valeurs de triglycérides plus élevées chez les SZ comparativement aux TVS et des valeurs de HDLc plus faibles reflétant un moins bon bilan lipidique.

(5) la consommation de tabac pour laquelle les SZ étaient davantage consommateurs que les TVS.

(6) le niveau d'éducation pour lequel les SZ présentaient un moins bon niveau que les TVS.

Concernant les caractéristiques des TVS-APA et des TVS-ES, les différences significatives entre les deux groupes reposaient sur :

(1) les données anthropométriques telles que les TVS-APA présentaient un poids plus élevé que les TVS-ES, reflet d'une moins bonne condition physique.

(2) les données physiologiques telles qu'une tension artérielle diastolique plus élevée chez les TVS-APA comparativement aux TVS-ES.

(3) les données biologiques telles que des valeurs de triglycérides et de LDLc plus élevées pour les TVS-APA comparativement aux TVS-ES traduisant un moins bon bilan lipidique.

(4) les données cliniques de bien-être telles que la fatigue pour laquelle les TVS-APA présentaient un niveau de fatigue moins élevé que les TVS-ES.

Tableau 9 Caractéristiques de la population en session 1

M ± DS [Min-Max]	**SZ-APA**	**SZ-ES**	**P-value**	**TVS-APA**	**TVS-ES**	**P-value**	**SZ**	**TVS**	**P-value**
Nombre de participants, *n*	**18**	**17**	**-**	**12**	**12**	**-**	**35**	**24**	**-**
Caractéristiques démographiques									
Genre (hommes, *n (%)*)	13 (72,2)	10 (58,8)	0,40	8 (66,7)	7 (58,3)	0,67	23 (65,7)	15 (62,5)	0,80
Préférence manuelle (droitiers/gauchers/ ambidextres, *n (%)*)	16/1/1 (88,9/5,6/5,6)	14/3/0 (82,4/17,7/0)	0,35	9/1/2 (75/8,3/16,7)	8/4/0 (66,7/33,3/0)	0,15	30/4/1 (85,7/11,4/2,9)	17/5/2 (70,8/20,8/8,3)	0,36
Âge (années)	39,3 ± 8,0 [25,8-55,1]	37,7 ± 8,4 [26,3-53,5]	0,56[a]	42,1 ± 7,7 [29,8-54,4]	37,7 ± 8,7 [23,9-51,0]	0,21[a]	38,5 ± 8,1 [25,8-55,1]	39,9 ± 8,3 [23,9-54,4]	0,54[a]
Niveau d'éducation (année)	12,9 ± 3,0 [7-20]	12,3 ± 2,9 [8-17]	0,52[a]	15,1 ± 2,6 [11-20]	14,8 ± 2,2 [11-17]	0,8[a]	12,6 ± 2,9 [7-20]	15,0 ± 2,4 [11-20]	**0,002[a]**
Caractéristiques du niveau d'activité physique et de la motivation à pratiquer une activité physique									
Catégorie du RG (actif/inactif, *n (%)*)	11/7 (61,1/38,9)	14/3 (82,4/17,6)	0,16	10/2 (83,3/16,7)	12/0 (100/0)	0,14	25/10 (71,4/28,6)	22/2 (91,7/8,3)	0,058
Score du RG	20,1 ± 7,3 [9-30]	22,1 ± 6,7 [9-33]	0,39[a]	24,7 ± 6,2 [13-33]	26,1 ± 4,1 [20-33]	0,52[a]	21,1 ± 7,0 [9-33]	25,4 ± 5,2 [13-33]	**0,021[b]**
BREQ-2	9,0 ± 6,3 [-8-18] n =17	9,9 ± 5,6 [-3-17]	0,68[b]	14,2 ± 3,8 [6-20]	15,6 ± 2,7 [10-20]	0,34[b]	9,4 ± 5,8 [-8,0-18,0] n = 34	14,9 ± 3,3 [6,0-20,0]	**<0,001[b]**
GPAQ score total (METmin/sem)	1630,6 ± 1882,5	1629,4 ± 1825,4	0,97[b]	1943,3 ± 1919,7	2045 ± 1345,7	0,69[b]	1630,0 ± 1825,8	1994,2 ± 1622,1	0,28[b]

	[0-7280]	[0-6160]		[0-5400]	[400-5280]		[0-7280]	[0-5400]	
GPAQ durée de comportement sédentarité (minutes/jour)	340,6 ± 155,1 [90-600] n = 17	312,4 ± 157,0 [120-660]	0,60[a]	405,0 ± 168,0 [120-600]	518,3 ± 140,2 [360-720]	0,087[a]	326,5 ± 154,3 [90-660] n = 34	461,7 ± 162,0 [120-720]	**0,002[a]**
Caractéristiques de la condition physique									
VO2max (mL/min/kg)	26,2 ± 9,7 [16,5-56]	28,2 ± 8,3 [18,8-50]	0,26[b]	32,8 ± 11,8 [13-49,7]	39,7 ± 12,1 [22,4-62,2]	0,17[a]	27,2 ± 9,0 [16,5-56]	36,3 ± 12,2 [13-62,2]	**0,002[b]**
Puissance maximale (watts)	153,9 ± 40,8 [70-260]	143,5 ± 52,0 [90-290]	0,18[b]	196,7 ± 76,1 [80-290]	207,5 ± 54,5 [110-260]	0,84[b]	148,9 ± 41,1 [70-290]	202,1 ± 64,9 [80-290]	**0,003[b]**
Force musculaire (kg)	38,0 ± 10,4 [24,5-56,3]	34,2 ± 11,3 [17,2-56,2]	0,31[a]	37,7 ± 10,3 [18,8-48,9]	35,5 ± 7,9 [24,0-47,2]	0,56[a]	36,2 ± 10,9 [17,2-56,3]	36,7 ± 9,04 [18,0-48,9]	0,86[a]
Poids (Kg)	93,2 ± 20,7 [64-133]	83,9 ± 16,5 [55-119]	0,15[a]	85,2 ± 22,0 [51-138]	72,2 ± 8,5 [58-86,4]	**0,028[b]**	88,7 ± 19,1 [55-133]	78,7 ± 17,6 [51-138]	**0,044[b]**
IMC (kg/m^2)	30,1 ± 4,9 [22,1-38,1]	28,4 ± 4,5 [22,3-41,7]	0,29[a]	28,0 ± 5,7 [20,7-37,4]	24,0 ± 1,8 [19,9-26,7]	0,083[b]	29,3 ± 4,7 [22,1-41,7]	26,0 ± 4,6 [19,9-37,43]	**0,005[b]**
Périmètre abdominal (cm)	106,2 ± 13,8 [84-131]	100,3 ± 14,3 [70-129]	0,22[a]	97,1 ± 15,5 [75-128]	87,3 ± 7,4 [69-95]	0,13[b]	103,4 ± 14,1 [70-131]	92,2 ± 12,9 [69-128]	**0,003[a]**
Indice de masse maigre (kg)	63,3 ± 12,2 [83,1-43,6] n = 17	57,3 ± 12,8 [42,5-85,6] n = 15	0,18[a]	59,7 ± 15,4 [38,9-92,0] n = 11	54,1 ± 8,5 [43,4-68,6] n = 10	0,32[a]	60,5 ± 12,6 [42,5-85,6] n = 32	57,0 ± 12,7 [38,9-92,0] n = 21	0,33[a]
Indice de masse grasse (%)	29,5 ± 12,2 [54,1-4,4] n = 17	25,8 ± 12,0 [10,9-58,4] n = 15	0,40[a]	24,8 ± 13,3 [10,5-46,0] n = 11	17,6 ± 3,9 [10,4-22,0] n = 10	0,43[b]	27,8 ± 12,0 [4,4-58,4] n = 32	21,4 ± 10,4 [10,4-46,0] n = 21	**0,016[b]**

Caractéristiques physiologiques									
Fréquence cardiaque de repos (bpm)	87,1 ± 18,0 [56-129]	93,7 ± 16,6 [66-130]	0,27[a]	74,3 ± 14,5 [60-102]	67,1 ± 12,2 [50-87]	0,89[a]	90,3 ± 17,4 [56-130]	70,7 ± 13,6 [50-102]	**<0,001[a]**
Fréquence cardiaque maximale (bpm)	169,7 ± 17,2 [142-200]	173,6 ± 11,5 [150-197]	0,44[a]	181,7 ± 9,6 [170-200]	181,3 ± 12,1 [166-211]	0,94a	171,6 ± 14,6 [142-200]	181,5 ± 10,7 [166-211]	**0,006[a]**
Fréquence cardiaque maximale théorique (bpm)	182,2 ± 7,2 [164-195]	181,5 ± 7,7 [166-193]	0,77[a]	175 ± 11,9 [155-190]	178 ± 11,6 [159-196]	0,58[a]	181,9 ± 7,4 [164-195]	176,7 ± 11,6 [155-196]	0,11[b]
Tension artérielle systolique (mmHg)	124,3 ± 14,8 [107-159]	124,0 ± 10,5 [101-140]	0,63[b]	123,4 ± 11,4 [107-150]	114,7 ± 9,3 [103-128]	0,37[b]	124,1 ± 12,7 [101-159]	119,0 ± 11,1 [103-150]	0,12[b]
Tension artérielle diastolique (mmHg)	78,4 ± 9,8 [52-90]	77,5 ± 9,3 [65-95]	0,78[a]	79,6 ± 7,5 [68-91]	69,3 ± 7,4 [56-77]	**0,049[a]**	78,0 ± 9,4 [52-95]	74,5 ± 9,0 [56-91]	0,15[a]
Caractéristiques biologiques									
Glycémie (mmol/L)	5,5 ± 0,7 [4,6-7,7]	5,2 ± 0,6 [4,3-6,8]	0,37[b]	5,3 ± 1,1 [4,5-8,6]	5,0 ± 0,4 [4,3-5,6]	0,79[b]	5,4 ± 0,7 [4,3-7,7]	5,2 ± 0,8 [4,3-8,6]	0,067[b]
Triglycérides (mmol/L)	1,7 ± 0,9 [0,5-3,6]	1,7 ± 1,1 [0,6–5,0]	0,50[b]	1,4 ± 0,6 [0,7-2,6]	0,8 ± 0,2 [0,5–1,2]	**0,006[b]**	1,7 ± 1,0 [0,5-5,0]	1,1 ± 0,6 [0,5-2,6]	**0,003[b]**
Cholestérol total (mmol/L)	5,7 ± 1,2 [3,9-8,3]	5,4 ± 1,0 [4,2-6,8]	0,39[a]	5,9 ± 1,4 [4,0-8,4]	4,8 ± 0,9 [3,7-6,7]	**0,045[b]**	5,6 ± 1,1 [3,9 – 8,3]	5,4 ± 1,2 [3,7 – 8,4]	0,41[b]
HDLc (mmol/L)	1,2 ± 0,3 [0,8-1,6]	1,2 ± 0,3 [0,9-1,8]	0,63[a]	1,4 ± 0,3 [1,1-2,0]	1,5 ± 0,2 [1,1-1,8]	0,22[a]	1,2 ± 0,3 [0,8 – 1,8]	1,5 ± 0,3 [1,1 – 2,0]	**<0,001[a]**
LDLc (mmol/L)	3,8 ± 1,0 [2,0–6,1]	3,5 ± 0,7 [2,3-4,6]	0,37[a]	3,8 ± 1,2 [2,3–6,0]	2,9 ± 0,7 [2,0-4,5]	**0,035[b]**	3,6 ± 0,9 [2,2 – 6,1]	3,4 ± 1,1 [2,0 – 6,0]	0,13[b]
Caractéristiques cliniques du bien-être									

HADS totale	13,5 ± 5,8 [2-22]	15,1 ± 6,2 [7-32]	0,44[a]	9,1 ± 4,8 [0-15]	8,5 ± 3,3 [2-14]	0,73[a]	14,3 ± 6,0 [2-32]	8,8 ± 4,0 [0-15]	0,69[a]
ISP-25	67,4 ± 10,3 [54-90]	68,8 ± 15,0 [49-98]	0,75[a]	76,3 ± 11,3 [61-94]	81,4 ± 9,5 [62-100]	0,24[a]	68,1 ± 12,6 [49-98]	78,8 ± 10,5 [61-100]	0,37[a]
EDSV-5	18,2 ± 7,0 [5-31]	17,8 ± 7,7 [7-31]	0,87[a]	27,8 ± 4,4 [18-34]	27,9 ± 3,5 [19-32]	1[b]	18,0 ± 7,2 [5-31]	27,8 ± 3,9 [18-34]	0,98[b]
PWB totale	73,4 ± 10,7 [56-90]	75,2 ± 12,2 [57-96]	0,66[a]	88,0 ± 6,4 [76-100]	86,8 ± 8,9 [69-101]	0,72[a]	74,3 ± 11,3 [56-96]	87,4 ± 7,6 [69-101]	0,81[a]
MFI-20 totale	52,4 ± 14,2 [28-77]	58,4 ± 14,2 [33-84]	0,22[a]	42,8 ± 8,9 [31-60]	58,4 ± 7,3 [23-47]	**0,024[a]**	55,2 ± 14,5 [28-84]	38,6 ± 9,1 [23-60]	0,78[b]
Consommation d'alcool (oui, *n (%)*)	12 (66,7)	13 (76,5)	0,29	10 (83,3)	10 (83,3)	1	25 (71,4)	20 (83,3)	0,29
Consommation de tabac (oui, *n (%)*)	6 (33,3)	10 (58,8)	0,13	1 (8,3)	1 (8,3)	1	16 (45,7)	2 (8,3)	**0,002**
Consommation de cannabis (oui, *n (%)*)	9 (25,7)	2 (8,3)	0,092	1 (8,3)	1 (8,3)	1	9 (25,7)	2 (8,3)	0,092
Caractéristiques descriptives des patients									
Âge de début de la maladie (années)	21,6 ± 3,9 [17-30]	21,3 ± 7,6 [7-41] n = 16	0,65[b]	-	-	-	21,4 ± 5,9 [7-41]	-	-
Durée de la maladie (année)	17,8 ± 8,1 [3,8-35]	16,8 ± 7,5 [4,3-31,1] n = 16	0,74[a]	-	-	-	17,4 ± 7,7 [3,8-35,1]	-	-

Équivalent Chlorpromazine (mg/jour)	340,1 ± 176,4 [50-800]	680,4 ± 780,8 [0-2875]	0,15	-	-	-	505,4 ± 576,5 [0-2875]	-	-
Caractéristiques cliniques psychopathologiques									
PANSS totale	60,5 ± 15,5 [37-96]	64,2 ± 11,5 [48-89]	0,43[a]	-	-	-	62,3 ± 13,6 [37-96]	-	-
PANSS positive	11,9 ± 4,6 [7-23]	14,7 ± 5,6 [7-25]	0,11[b]	-	-	-	13,2 ± 5,2 [7-25]	-	-
PANSS négative	17,7 ± 7,2 [9-32]	16,7 ± 4,1 [11-24]	0,96[b]	-	-	-	17,2 ± 5,8 [9-32]	-	-
PANSS générale	30,9 ± 7,4 [18-44]	32,8 ± 5,7 [23-42]	0,39[a]	-	-	-	31,8 ± 6,6 [18-44]	-	-
CGI sévérité	4,3 ± 1,2 [2-6]	4,4 ± 0,9 [3-6]	0,81[b]	-	-	-	4,3 ± 1,1 [2-6]	-	-
SNS totale	13,2 ± 6,4 [0-23]	12,5 ± 6,1 [1-22]	0,77[a]	-	-	-	12,9 ± 6,2 [0-23]	-	-
SNS - avolition/apathie	7,3 ± 4,6 [0-16]	7,8 ± 4,5 [1-18]	0,72[a]	-	-	-	7,5 ± 4,5 [0-18]	-	-
SNS - réduction expressivité	5,9 ± 3,1 [0-11]	4,7 ± 2,8 [0-8]	0,22[b]	-	-	-	5,3 ± 3,0 [0-11]	-	-
BNSS totale	24,4 ± 17,4 [2-57]	20,8 ± 11,2 [5-39]	0,47[a]	-	-	-	22,6 ± 14,6 [2-57]	-	-
BNSS - avolition/apathie	13,4 ± 9,9 [0-31]	13,2 ± 6,4 [5-26]	0,96[a]	-	-	-	13,3 ± 8,3 [0-31]	-	-

BNSS - réduction expressivité	10,0 ± 7,9 [0-25]	7,4 ± 6,1 [0-18]	0,40[b]	-	-	-	8,7 ± 7,1 [0-25]	-	-
IS	8,7 ± 2,4 [3,5-12]	8,8 ± 1,7 [6-12]		-	-	-	8,7 ± 2,1 [3,5-12]	-	-

SZ: patients atteints de schizophrénie; TVS: témoins volontaires sains; APA: activité physique adapté; ES: éducation à la santé; M : moyenne ; SD: déviation standard; n: nombre de participants; RG: Ricci-Gagnon; BREQ-2 : Behavioral Regulation in Exercise Questionnaire ; GPAQ : Global Physical Activity Questionnaire ; IMC : Indice de Masse Grasse ; PANSS: Positive And Negative Syndrome Scale; CGI : Clinical Global impressions ; SNS: Self-evaluation of Negative Symptoms; BNSS: Brief Negative Syndrome Scale; IS : Birchwood Insight Scale ; HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale ; ISP-25 : Inventaire de Soi Physique ; ESDV-5 : Échelle De Satisfaction de Vie ; MFI-20 : Multidimensional Fatigue Inventory ; BWP : Ryff's Psychological Well-Being Scale; Significativité à P < 0,05. Des t-tests indépendants ([a]test de Student ou [b]Mann-Whitney) pour les variables continues et des tests de khi^2 pour les variables catégorielles étaient utilisés pour évaluer les différences entre les groupes deux à deux.

II. Sorties d'étude et données manquantes

Parmi l'ensemble des 59 participants inclus dans l'étude, 31 SZ (16 SZ-APA et 15 SZ-ES) et 23 TVS (11 TVS-APA et 12 TVS-ES) ont complété les 16 semaines de protocole et ont effectué les deux sessions d'évaluations (session 1 et session 2) en pré- et post-intervention (Figure 19). Concernant les sorties prématurées d'étude, un SZ-APA est sorti de l'étude pour des raisons professionnelles après avoir effectué 12 séances, un deuxième SZ-APA a quitté l'étude par ambivalence avant même d'avoir participé à une séance, un SZ-ES a interrompu le protocole pour des raisons familiales après avoir effectué 6 séances et un autre SZ-ES a quitté l'étude après avoir effectué 10 séances pour motifs personnels. Concernant les TVS, seul un TVS-APA est sorti de l'étude après avoir effectué 2 séances pour des raisons personnelles.

Certaines données étaient manquantes à la session 1, notamment les valeurs du GPAQ score total et son sous-score durée de comportement sédentaire pour un SZ-APA. En effet, ce patient a décidé d'interrompre le protocole avant même d'effectuer la première séance en visioconférence, séance au cours de laquelle le niveau d'AP est évalué à travers le GPAQ. Egalement, les données d'indices de masse maigre/grasse étaient manquantes pour 6 participants à la session 1 en raison d'un problème de fonctionnement de l'impédancemètre (1 SZ-APA, 2 SZ-ES, 1 TVS-APA et 2 TVS-ES) et 2 patients (1 SZ-APA et 1 SZ-ES) n'avaient pas de donnée en session 2. À la session 2, d'autres données étaient manquantes notamment en ce qui concerne la VO2max. En effet, 2 SZ-APA et 2 SZ-ES n'avaient pas de valeur interprétable de VO2max à la session 2 soit en raison d'un problème de recueil des données cardiorespiratoires durant l'épreuve d'effort pour 3 d'entre eux soit en raison d'un refus de réalisation de l'épreuve d'effort pour un patient. Par ailleurs, certaines valeurs du bilan lipidique (HDLc et par défaut le cholestérol total) étaient manquantes à la session 2 chez 1 SZ-APA, 1 SZ-ES et 1 TVS-APA. Ces données manquantes n'ont pas permis d'inclure ces participants pour le calcul des VR et n'ont donc pas été prises en compte dans les analyses statistiques (ANCOVAs).

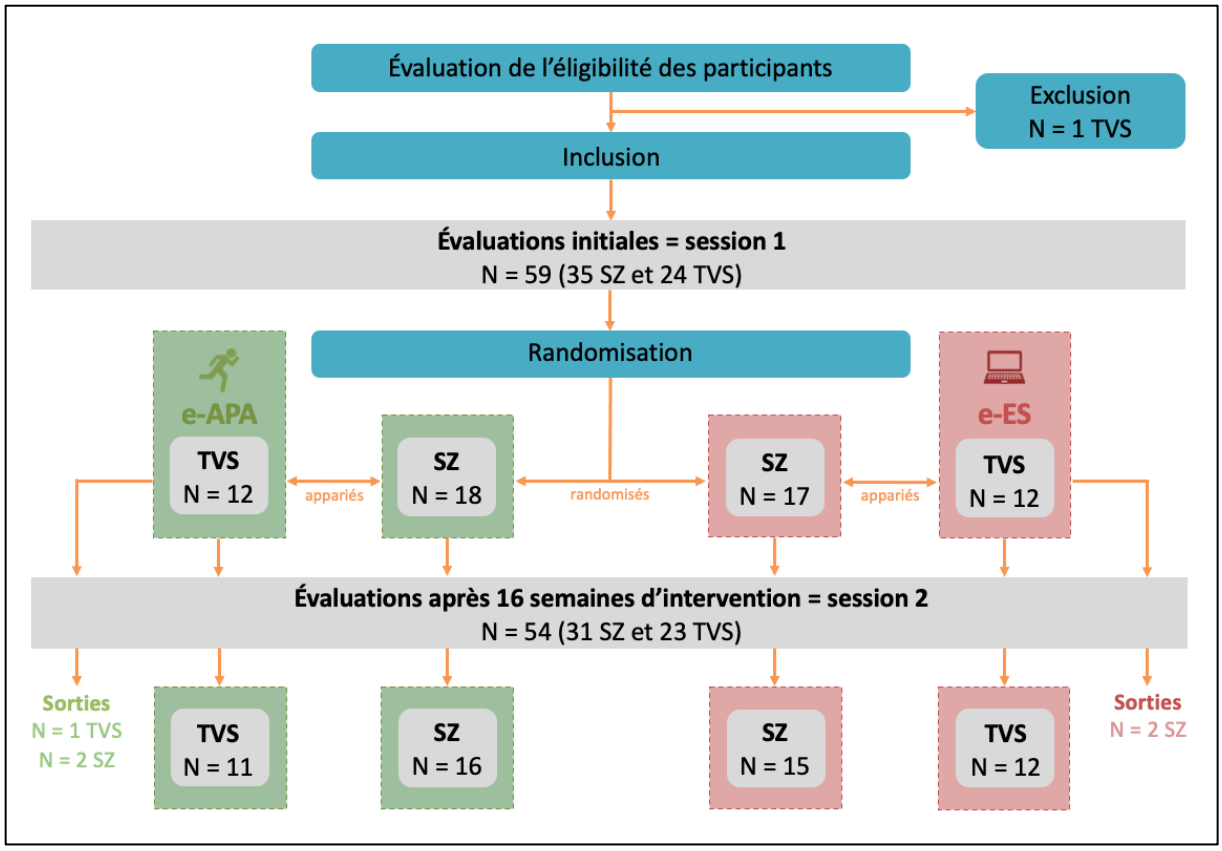


Figure 19 Organigramme de la population d'étude ayant complété l'intégralité du programme

III. Faisabilité et acceptabilité du protocole

Le taux de rétention était de 91,5% pour l'ensemble des participants (88,6% chez les SZ et 95,8% chez les TVS). Trente et un des 35 SZ inclus et 23 des 24 TVS inclus ont complété l'ensemble des évaluations prévues à la session 2. Les taux de rétention au sein de chacun des 4 groupes étaient répartis comme suit : 88,9% pour les SZ-APA, 88,2% pour les SZ-ES, 91,7% pour les TVS-APA et 100% pour les TVS-ES. Le taux d'abandon était donc de 8,5% pour l'ensemble des participants (11,4% chez les SZ et 4,2% chez les TVS).

Le taux de participation aux 32 séances d'intervention était de 99,7% pour l'ensemble des participants (99,7% chez les SZ et 99,7% chez les TVS). Un SZ-APA a effectué 29 des 32 séances et un TVS-APA a effectué 30 des 32 séances. Les taux de participation au sein de chacun des 4 groupes étaient répartis comme suit : 99,4% chez les SZ-APA, 100% chez les SZ-ES, 99,4% chez les TVS-APA et 100% chez les TVS-ES. Autrement dit, 96,3% des participants

(96,8% des SZ et 95,7% des TVS) ont effectué l'ensemble des 32 séances prévues dans le cadre du protocole.

Treize des 35 SZ (37,1%) inclus dans l'étude ont signalé la survenue d'au moins un effet indésirable non-grave (6 des 18 SZ-APA (33,3%) et 7 des 17 SZ-ES (41,2%) (Figure 20). Vingt trois évènements indésirables ont été rapportés au total et concernaient des épisodes infectieux, des douleurs musculo-tendineuses ou des céphalées et de l'anxiété. Aucun n'a été attribué à l'étude. Aucun TVS n'a rapporté d'évènement indésirable (EI).

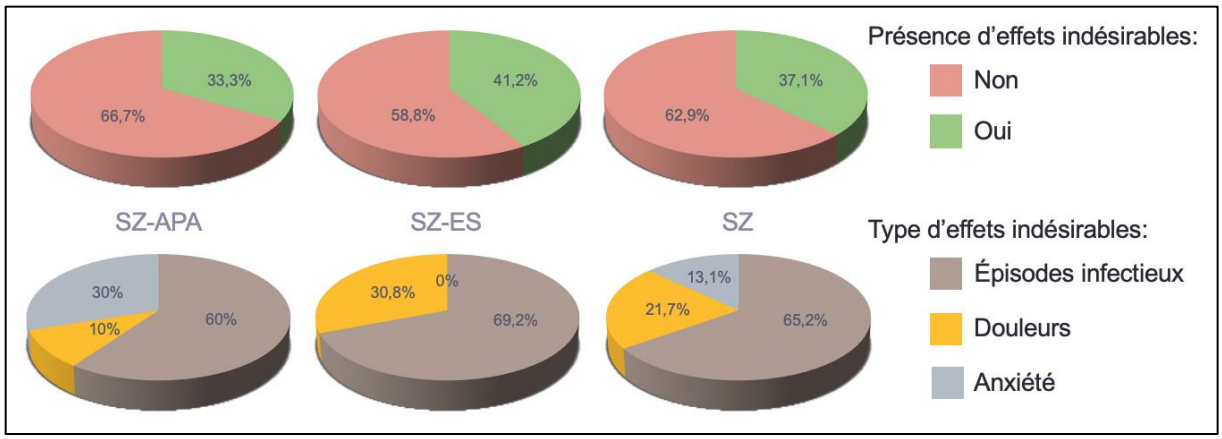


Figure 20 Répartition des évènements indésirables chez les patients

Les participants ont attribué la note moyenne de 4,9/5 à la qualité des interventions (4,9/5 pour les SZ-APA, 4,9/5 pour les SZ-ES, 5/5 pour les TVS-APA et 4,9/5 pour les TVS-ES). L'ensemble des participants (100%) recommandaient le protocole et 73,9% (80,7% des SZ et 69,6% des TVS) souhaitaient poursuivre les interventions (e-APA ou e-ES) en visioconférence au décours du protocole. 85,2% des participants ont exprimé le souhait de vouloir modifier leurs comportements à la fin du protocole (26 des 31 SZ (83,9%), 12 des 16 SZ-APA (75%) et 14 des 15 SZ-ES (93,3%) ; 20 des 23 TVS (87%), 9 des 11 TVS-APA (81,8%) et 11 des 12 TVS-ES (91,6%)). Les souhaits de modification de comportements se répartissaient comme suit chez les SZ: 34,8% d'entre eux souhaitaient modifier leurs habitudes alimentaires (22,7% des SZ-APA et 45,8% des SZ-ES), 43,5% souhaitaient implémenter davantage d'AP dans leur quotidien (54,6% des SZ-APA, 33,3% des SZ-ES), 10,9% souhaitaient être plus vigilants à leur forme physique et leur santé (22,7% SZ-APA et aucun des SZ-ES), 4,3% souhaitaient réduire leurs consommations de tabac (aucun des SZ-APA et 8,3% des SZ-ES), 2,2% souhaitaient réduire leurs consommations d'alcool (aucun des SZ-APA et 4,3% des SZ-ES) et enfin 4,3% souhaitaient

modifier leur hygiène de sommeil (aucun des SZ-APA et 8,3% des SZ-ES) (Figure 21). Chez les TVS, 34,3% d'entre eux souhaitaient modifier leurs habitudes alimentaires (18,2% des TVS-APA et 43,7% des TVS-ES), 42,9% souhaitaient implémenter davantage d'AP dans leur quotidien (81,8% des TVS-APA, 21,7% des TVS-ES), 2,86% souhaitaient être plus vigilants à leur forme physique et leur santé (aucun des TVS-APA et 4,3% des TVS-ES), 2,86% souhaitaient réduire leurs consommations de tabac (aucun des TVS-APA et 4,3% des TVS-ES), 2,86% souhaitaient réduire leurs consommations d'alcool (aucun des TVS-APA et 4,3% des TVS-ES) et enfin 14,3% souhaitaient modifier leur hygiène de sommeil (aucun des TVS-APA et 21,7% des TVS-ES).

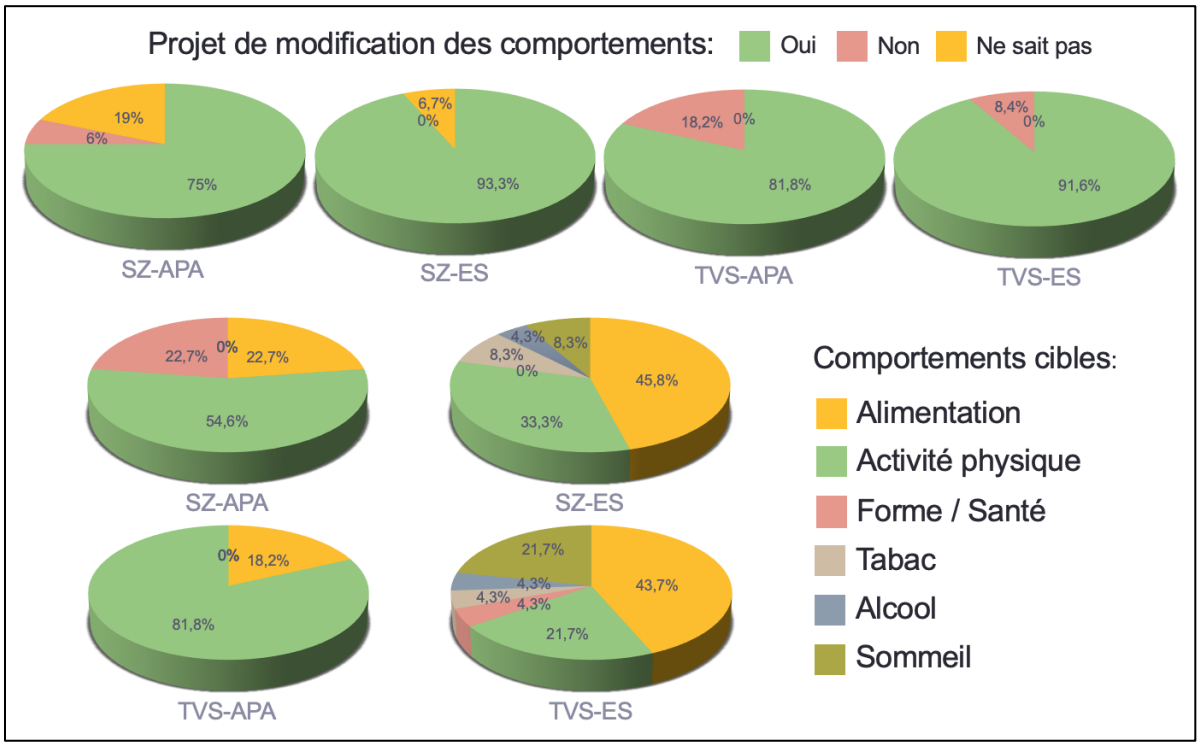


Figure 21 Répartition des souhaits de modifications de comportements et comportements cibles

IV. Résultats concernant les objectifs de l'étude

1. Objectif principal : capacité cardiorespiratoire chez les patients

L'ANCOVA a révélé un effet significatif de l'intervention chez les SZ (ANCOVA : P = 0,024) suggérant une différence significative de VR de la VO2max entre les SZ-APA et les SZ-

ES. Les SZ-APA présentaient une VR de VO2max de +7,3% comparée à une VR de -3,9% chez les SZ-ES (SZ-APA (n = 14) (moyenne ± DS) = +0,073 ± 0,094 et SZ-ES (n = 13) = -0,039 ± 0,10). Après 16 semaines de programme, seuls les SZ-APA augmentaient leur VO2max significativement contrairement aux SZ-ES (tests de t de Student appariés, ; SZ-APA : session 1 = 23,0 ± 5,9 et session 2 = 24,6 ± 6,5, P = 0,013 ; SZ-ES : session 1 = 27,7 ± 9,1 et session 2 = 26,8 ± 10,4, P = 0,34) (Figure 22).

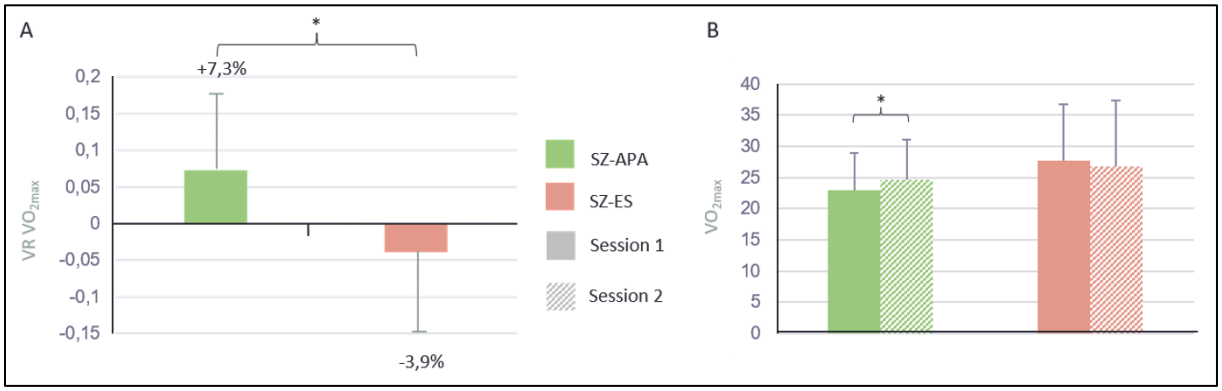


Figure 22 Effet de l'intervention sur la VO2max des patients. A. Différences intergroupes de la variation relative de la VO2max chez les patients (SZ-APA et SZ-ES). B. Différences intragroupes de VO2max chez les patients (SZ-APA et SZ-ES) entre la session 1 et la session 2

2. Objectifs secondaires

A. Chez les patients : autres composantes de la condition physique, niveau d'activité physique et motivation à pratiquer une activité physique, données physiologiques, biologiques et cliniques

a. Santé physique

Un effet significatif de l'intervention a été mis en évidence sur la VR du score du GPAQ durée de comportement sédentaire chez les SZ (ANCOVAs : P = 0,029). Une différence significative de VR du GPAQ comportement sédentaire a été mise en évidence entre les SZ-APA et les SZ-ES, les SZ-APA présentaient une VR de la durée de comportement sédentaire de -9,6% comparativement à +42% chez les SZ-ES (GPAQ durée de comportement sédentaire : SZ-APA (n = 16) = -0,096 ± 0,30 et SZ-ES (n = 15) = +0,42 ± 0,82) (Figure 23). Toutefois après 16 semaines de programme, les analyses intragroupes n'ont révélé aucun changement significatif

dans les deux groupes (tests de t de Student appariés ; SZ-APA : session 1 = 354,4 ± 149,1 et session 2 = 327,2 ± 175,8, P = 0,33 ; SZ-ES : session 1 = 310 ± 167,3 et session 2 = 388 ± 193,6, P = 0,060).

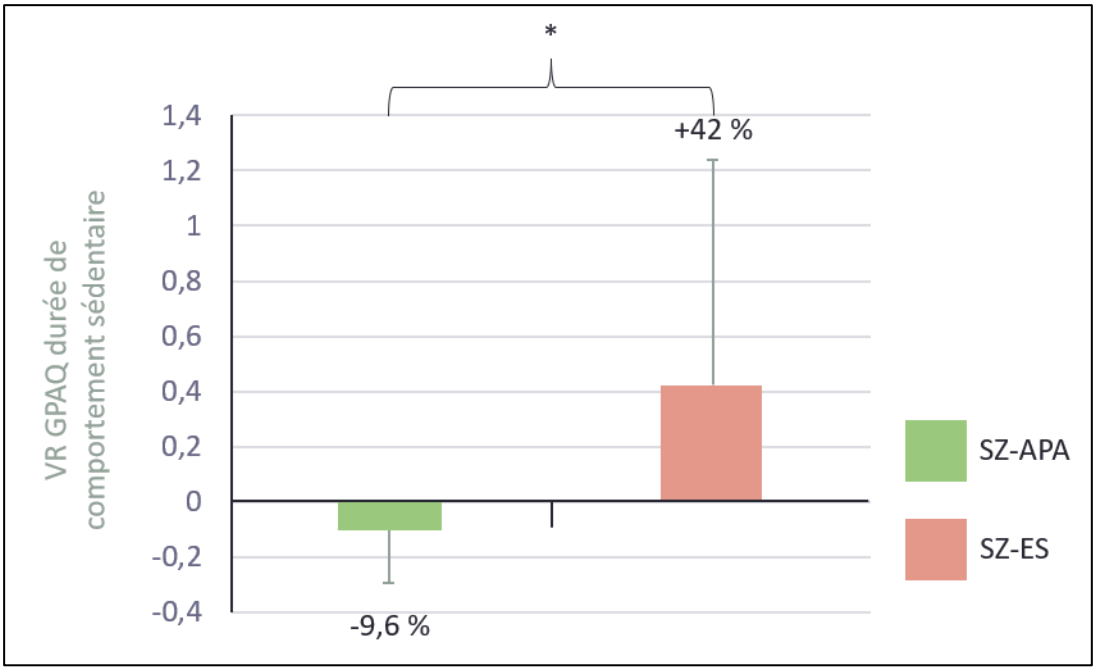


Figure 23 Différences intergroupes de la variation relative du sous-score du GPAQ durée de comportement sédentaire chez les patients (SZ-APA et SZ-ES)

D'autre part, une différence significative de l'intervention a également été mise en évidence sur la VR du LDLc entre les SZ-APA et les SZ-ES (ANCOVA : P = 0,043). Les SZ-APA présentaient une VR du LDLc de -4,4% comparativement aux SZ-ES qui présentaient une VR du LDLc de +3,1% (SZ-APA (n = 16) = -0,044 ± 0,13 et SZ-ES (n = 15) = +0,031 ± 0,11) (Figure 24). Toutefois, après les 16 semaines de programme, les analyses intragroupes n'ont révélé aucun changement significatif dans les deux groupes (tests de t de Student appariés ; SZ-APA : session 1 = 3,7 ± 1,0 et session 2 = 3,5 ± 0,9, P = 0,19 ; SZ-ES : session 1 = 3,5 ± 0,74 et session 2 = 3,6 ± 0,86, P = 0,30).

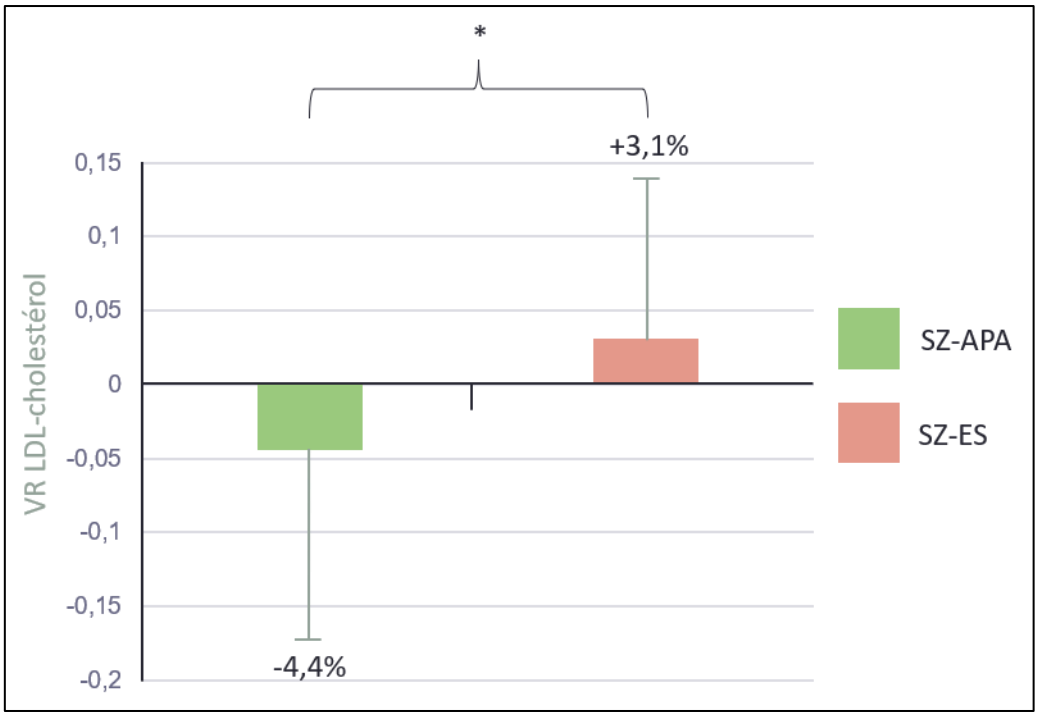


Figure 24 Différences intergroupes de la variation relative du LDL cholestérol chez les patients (SZ-APA et SZ-ES)

Aucun autre effet de l'intervention sur les VR des autres données de la condition physique, biologiques et physiologiques n'a été mis en évidence entre les SZ-APA et les SZ-ES.

Également, les tests de t appariés pour les analyses intragroupes n'ont révélé aucune différence significative avant et après les 16 semaines de programme au sein des deux groupes.

b. Santé mentale

Aucun effet significatif de l'intervention n'a été mis en évidence chez les SZ concernant la VR des données cliniques.

Toutefois, les tests de t appariés pour les analyses intragroupes ont révélé, pour les deux interventions, une réduction significative de la sévérité des symptômes psychotiques, reflétée par une diminution des scores aux échelles suivantes : PANSS totale, PANSS positive et PANSS symptomatologie générale (Tableau 10). En revanche, en ce qui concerne la sévérité des symptômes négatifs, seuls les SZ-APA présentaient une diminution significative des scores totaux de la SNS et de la BNSS ainsi que des sous-scores de la SNS avolition-apathie et de la BNSS réduction de l'expressivité comparativement aux SZ-ES (Figure 25).

Enfin, seuls les SZ-ES amélioraient significativement leur motivation à pratiquer une AP reflétée par une augmentation du score du BREQ-2 (Tableau 10). Les autres variables cliniques n'étaient pas statistiquement améliorées après les 16 semaines de programme dans les deux groupes.

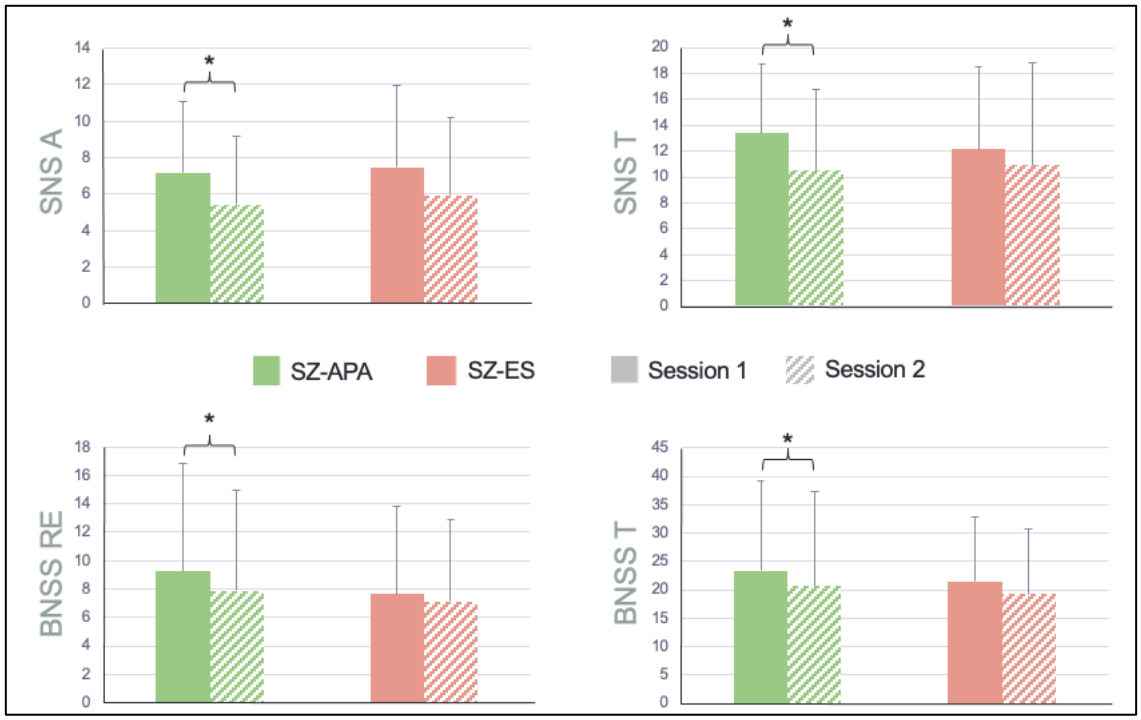


Figure 25 Différences intragroupes des symptômes négatifs chez les patients (SZ-APA et SZ-ES) entre la session 1 et la session 2

Tableau 10 Évolution des symptômes et de la motivation à pratiquer une activité physique chez les patients

	SZ-APA			SZ-ES		
M ± DS [Min-Max]	Session 1	Session 2	P-value	Session 1	Session 2	P-value
Nombre de participants, *n*	16	16	-	15	15	-
PANSS totale	60,8 ± 14,6 [44-96]	53,7 ± 15,3 [36-81]	**<0,001[a]**	64,0 ± 10,9 [48-89]	55,5 ± 12,1 [37-81]	**0,005[b]**
PANSS positive	12,3 ± 4,7 [7-23]	10,6 ± 3,9 [7-21]	**0,002[b]**	14,2 ± 5,3 [7-25]	11,4 ± 3,9 [7-18]	**0,005[a]**
PANSS générale	31,0 ± 6,6 [19-44]	27,0 ± 7,0 [18-41]	**0,001[a]**	32,9 ± 5,7 [23-42]	28,1 ± 6,1 [20-42]	**0,007[a]**
SNS totale	13,4 ± 5,4 [0-23]	10,5 ± 6,2 [0-23]	**0,011[a]**	12,1 ± 6,4 [1-22]	10,9 ± 7,9 [0-24]	0,29[a]
SNS - avolition/apathie	7,2 ± 3,9 [3-16]	5,4 ± 3,7 [0-15]	**0,0094[a]**	7,5 ± 4,5 [1-18]	5,9 ± 4,3 [0-15]	0,051[a]
BNSS totale	23,3 ± 15,9 [2-53]	20,6 ± 16,7 [2-39]	**0,006[a]**	21,5 ± 11,4 [5-39]	19,3 ± 11,4 [2-39]	0,12[b]
BNSS - réduction expressivité	9,3 ± 7,6 [0-25]	7,9 ± 7,0 [0-21]	**0,01[a]**	7,7 ± 6,2 [0-18]	7,1 ± 5,8 [0-14]	0,48[a]
BREQ-2	8,5 ± 6,1 [-8-18]	11,4 ± 4,4 [3-17]	0,060[a]	9,9 ± 5,9 [-3-17]	12,1 ± 5,0 [1-18]	**0,045[a]**

SZ: patients atteints de schizophrénie; APA: activité physique adapté; ES: éducation à la santé; M : moyenne ; SD: déviation standard; n: nombre de participants; PANSS: Positive And Negative Syndrome Scale; SNS: Self-evaluation of Negative Symptoms; BNSS: Brief Negative Syndrome Scale ; BREQ-2 : Behavioral Regulation in Exercise Questionnaire ; Significativité à P < 0,05. Des tests de t pour échantillons indépendants ([a]test de Student ou [b]Mann-Whitney) étaient utilisés pour évaluer les différences entre les deux groupes.

B. Chez l'ensemble des participants (patients et témoins) : variables de la santé physique et du bien être

a. Effet du diagnostic (SZ *vs* TVS)

Un effet significatif du diagnostic a été mis en évidence pour la VR de la VO2max (ANCOVA : P = 0,036), les TVS (APA et ES) présentaient une VR de la VO2max plus importante que celle des SZ (TVS (n = 22) = +0,085 ± 0,12 et SZ (n = 29) = +0,019 ± 0,11). En effet, après 16 semaines de programme, les TVS augmentaient leur VO2max significativement contrairement aux SZ (tests de t de Student appariés ; TVS : session 1 = 36,5 ± 12,4 et session 2 = 38,9 ± 11,9, P = 0,023 ; SZ : session 1 = 25,2 ± 7,8 et session 2 = 25,7 ± 8,6, P = 0,44) (Figure 26).

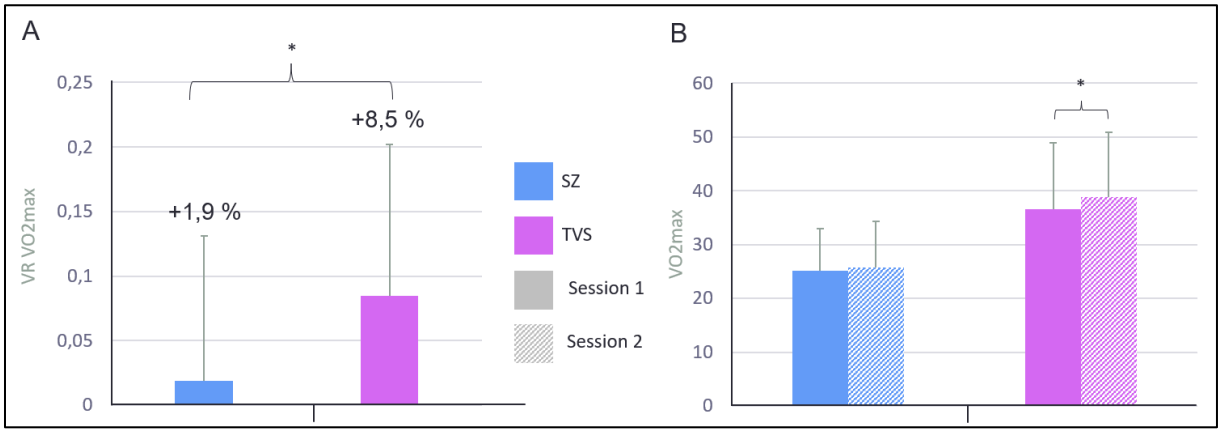


Figure 26 Effet du diagnostic sur la VO2max des participants. A. Différences intergroupes de la VR de la VO2max entre les SZ et les TVS. B. Différences intragroupes de VO2max chez les SZ et les TVS entre la session 1 et la session 2

Aucun autre effet de l'intervention sur les autres données n'a été révélé.

b. Effet de l'intervention (e-APA *vs* e-ES)

Également, un effet significatif de l'intervention a été démontré pour la VR de la VO2max (ANCOVA : P = 0,0033), les participants du groupe e-APA (SZ et TVS) présentaient une VR de la VO2max de +10% comparativement à celle des participants du groupe e-ES de -0,2% (e-APA (n = 25) = +0,10 ± 0,088 et e-ES (n= 25) = -0,0020 ± 0,12). En effet, après 16 semaines d'e-APA, seuls les participants du groupe e-APA augmentaient leur VO2max significativement contrairement aux participants du groupe e-ES (tests de t de Student appariés ; e-APA : session

1 = 27,4 ± 10,4 et session 2 = 30,1 ± 11,7, P < 0,0001 ; e-ES : session 1 = 33,5 ± 12,1 et session 2 = 33,3 ± 12,5, P = 0,90) (Figure 27).

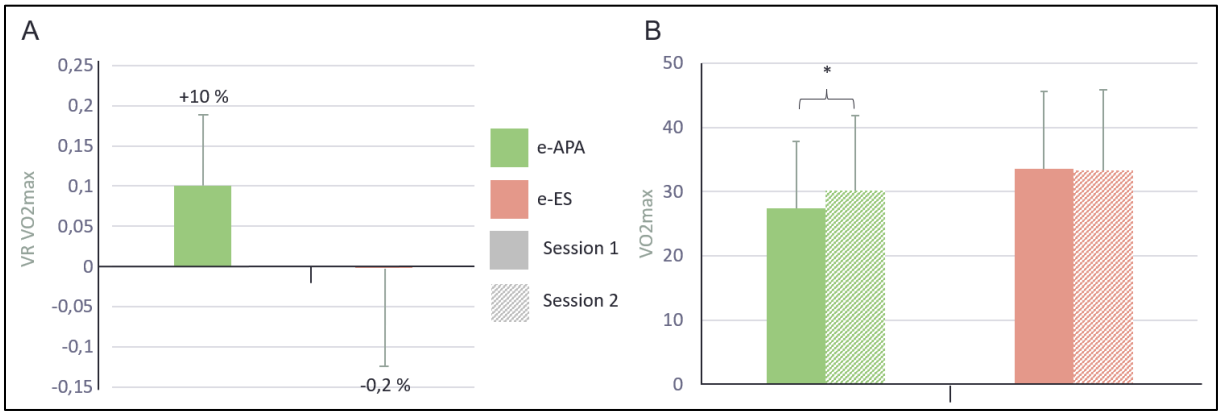


Figure 27 Effet de l'intervention sur la VO2max des participants. A. Différences intergroupes de la VR de la VO2max entre les participants du groupe e-APA et ceux du groupe e-ES. B. Différences intragroupes de VO2max chez les les participants du groupe e-APA et ceux du groupe e-ES entre la session 1 et la session 2

De même, un effet significatif de l'intervention a été révélé sur la VR du cholestérol total et du LDLc (ANCOVA : P = 0,039 et P = 0,033, respectivement), les participants du groupe e-APA présentaient des VR de -2% et -3,7% pour le cholestérol total et le LDLc, respectivement, en comparaison à une VR de +2,6% et +1,9% chez le groupe e-ES (cholestérol total : e-APA (n = 27) = -0,020 ± 0,11 et e-ES (n = 27) = +0,026 ± 0,10 ; LDL-cholestérol : e-APA (n = 26) = -0,037 ± 0,15 et e-ES (n = 27) = +0,019 ± 0,14) (Figure 28).Toutefois, après les 16 semaines de programme, les analyses intragroupes n'ont révélé aucun changement significatif dans les deux groupes (tests de t de Student appariés ; cholestérol total : e-APA : session 1 = 5,8 ± 1,2 et session 2 = 5,6 ± 1,1, P = 0,25 ; e-ES : session 1 = 5,1 ± 0,93 et session 2 = 5,3 ± 0,94, P = 0,25 ; LDL-cholestérol : e-APA : session 1 = 3,7 ± 1,1 et session 2 = 3,5 ± 0,93, P = 0,12 ; : e-ES : session 1 = 3,2 ± 0,78 et session 2 = 3,3 ± 0,84, P = 0,51).

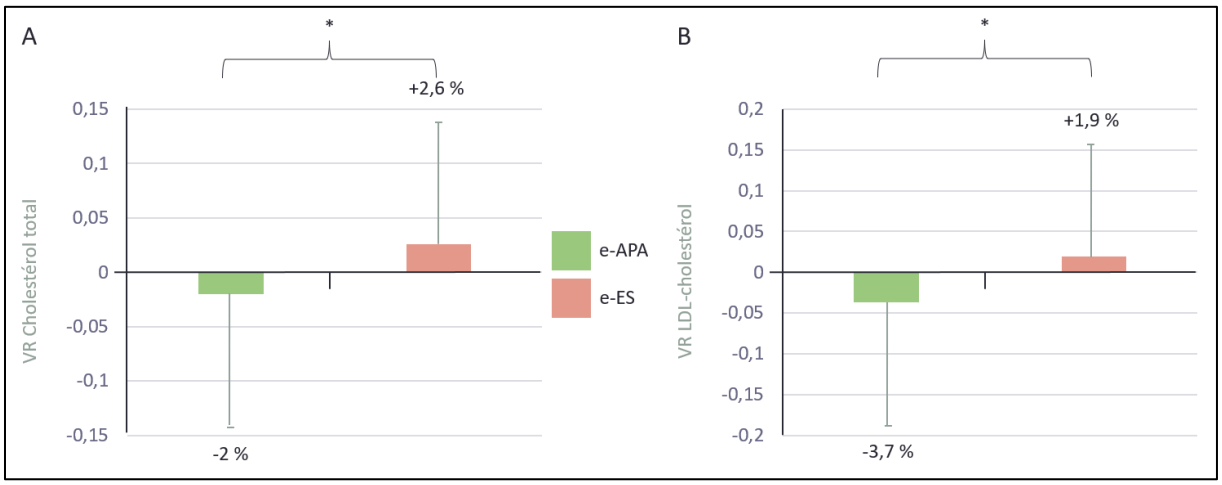


Figure 28 Différences intergroupes de la VR du A. cholestérol total et du B. LDL cholestérol entre les participants des groupes e-APA et e-ES

Aucun autre effet du diagnostic sur les autres données n'a été révélé.

c. Effet de l'interaction « diagnostic x intervention » (SZ-APA *vs* SZ-ES *vs* TVS-APA *vs* TVS-ES)

Un effet significatif de l'interaction « diagnostic x intervention » a été démontré pour le score du GPAQ durée de comportement sédentaire (ANCOVA : P = 0,032), les SZ-APA présentaient une VR du score de comportement sédentaire de -9,6% comparativement à +42% chez les SZ-ES (HDS de Tukey : P = 0,031 ; SZ-APA (n = 16) = -0,096 ± 0,30 et SZ-ES (n = 15) = 0,42 ± 0,82) (Figure 29). Toutefois, après les 16 semaines de programme, les analyses intragroupes n'ont révélé aucun changement significatif dans les deux groupes (tests de t de Student appariés ; SZ-APA : session 1 = 354,4 ± 149,1 et session 2 = 327,2 ± 175,8, P = 0,33 ; SZ-ES : session 1 = 310,0 ± 167,3 et session 2 = 388,0 ± 193,6, P = 0,060).

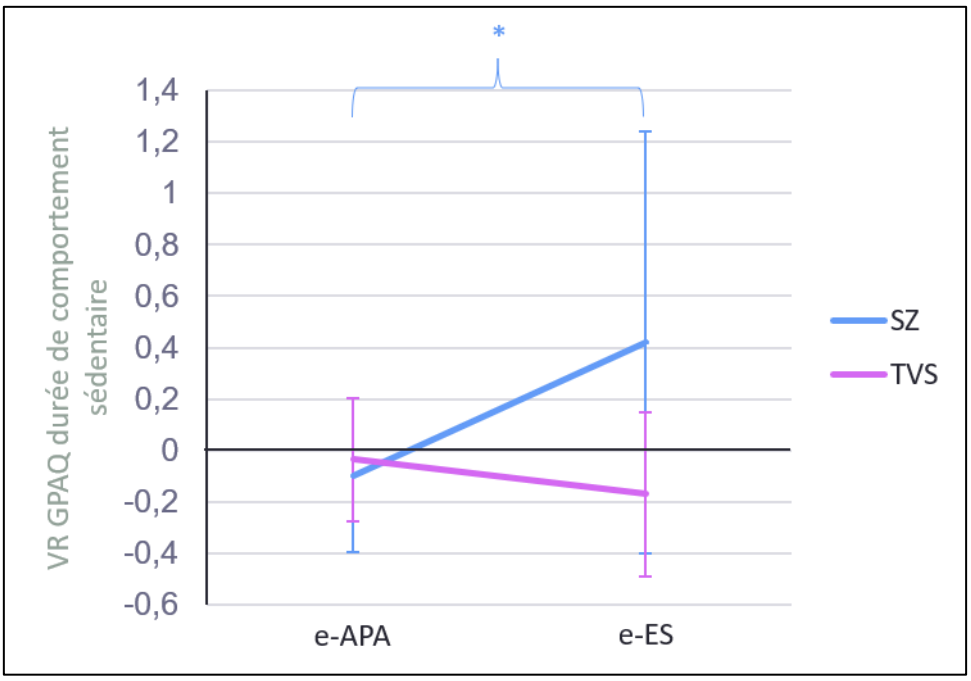


Figure 29 Effet de l'interaction diagnostic x intervention sur le sous-score du GPAQ durée de comportement sédentaire chez l'ensemble des participants

Aucun autre effet de l'interaction « diagnostic x intervention » n'a été révélé.

d. Liens entre santé physique et mentale

1. L'ensemble des données en session 1 :

- Concernant les données cliniques psychopathologiques, les analyses de corrélation ont révélé chez les SZ (SZ-APA et SZ-ES) des corrélations négatives significatives modérées entre la VO2max et la SNS totale (r = -0,39 ; p = 0,020), la SNS avolition-apathie (r = -0,34 ; p = 0,047) et la CGI sévérité (r = -0,50 ; p = 0,0021), suggérant que les patients qui présentaient une meilleure VO2max étaient ceux qui présentaient une plus faible sévérité de leurs symptômes négatifs et, plus particulièrement, de l'apathie. De même, les SZ qui présentaient une meilleure VO2max étaient ceux pour lesquels la gravité de leurs troubles, évaluée avec la CGI, était la plus faible (Figure 30) (Tableau 11).

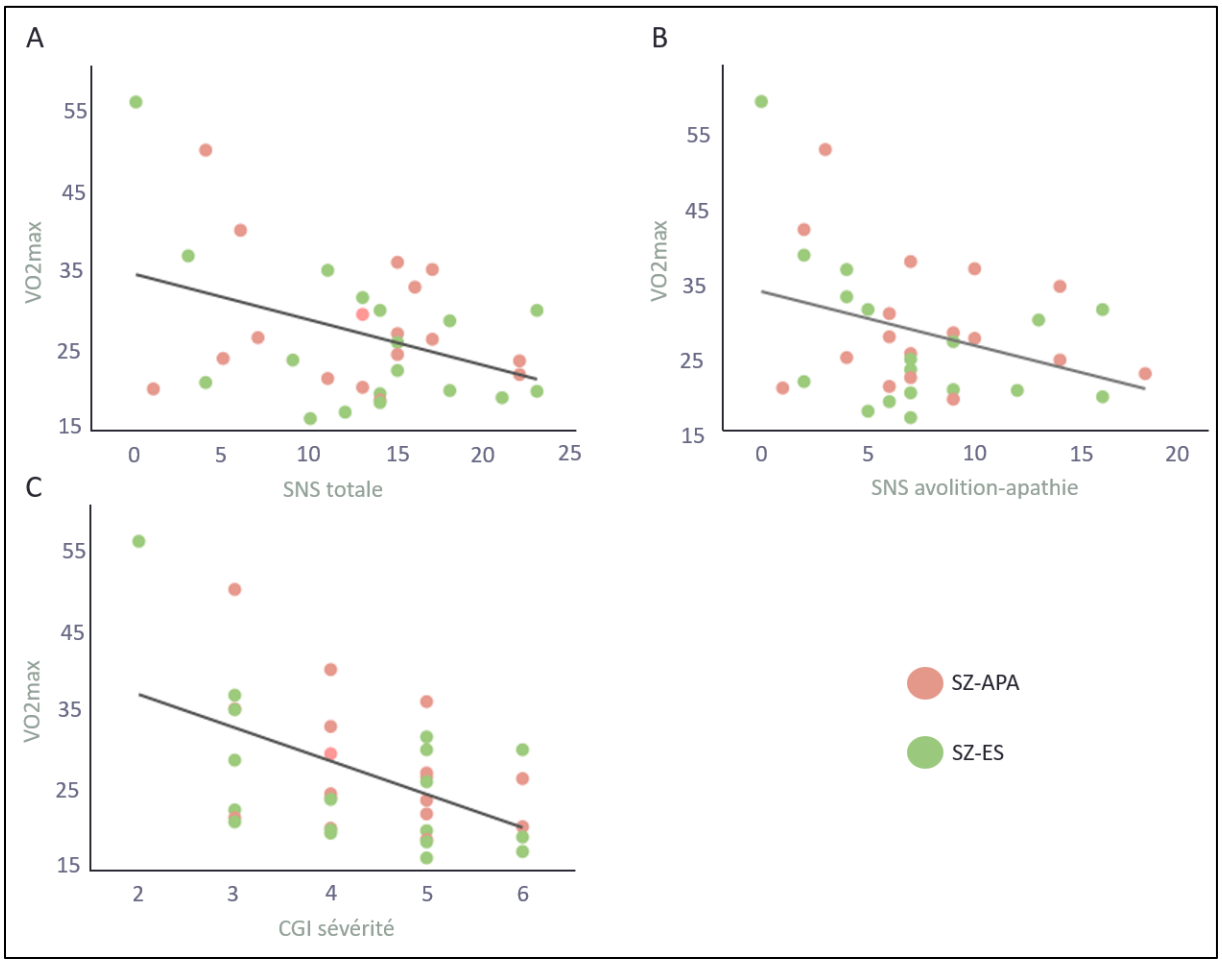


Figure 30 Corrélations entre la VO2max et les données psychopathologiques chez les patients à la session 1. A. Corrélations entre la VO2max et les symptômes négatifs (SNS totale) B. Corrélations entre la VO2max et la dimension avolition-apathie (SNS avolition-apathie) C. Corrélations entre la VO2max et l'impression clinique globale de la sévérité (CGI sévérité)

Tableau 11 Corrélations entre la VO2max et les variables cliniques et du bien-être chez les patients

Corrélations r (p)	VO2max	SNS-T	SNS-A	CGI-S	BREQ-2	MFI-20
SNS-T	-0,39 (**0,020**)					
SNS-A	-0,34 (**0,047**)	0,89 (**<0,001**)				
CGI-S	-0,50 (**0 ,002**)	0,52 (**0,001**)	0,45 (**0,007**)			
BREQ-2	0,40 (**0,018**)	-0,33 (0,054)	-0,38 (**0,027**)	-0,14 (0,42)		
MFI-20	-0,49 (**0,003**)	0,62 (**<0,001**)	0,62 (**<0,001**)	0,43 (**0,010**)	-0,29 (0,10)	
ISP-25	0,54 (**<0,001**)	-0,13 (0,46)	-0,039 (0,83)	-0,11 (0,53)	0,11 (0,55)	-0,37 (**0,031**)

- D'autre part concernant les données cliniques du bien-être, à la fois chez les SZ et les TVS (TVS-APA et TVS-ES), des corrélations positives significatives modérées à fortes entre la VO2max et l'ISP-25 (SZ : r = 0,54 ; p = 0,0007 ; TVS : r = 0,68; p = 0,0003) et des corrélations négatives significatives modérées à fortes entre la VO2max et la MFI-20 (SZ : r = -0,49; p = 0,0030 ; TVS : r = -0,67; p = 0,0003) ont été démontrées, suggérant que les participants qui présentaient une meilleure estime de soi et une fatigue générale moins marquée étaient ceux qui avaient une meilleure CCR. Egalement, une corrélation négative significative modérée entre la VO2max et la HADS chez les TVS a été mise en évidence (r = -0,43 ; p = 0,034), suggérant que les TVS qui présentaient une meilleure VO2max étaient ceux pour lesquels la symptomatologie anxio-dépressive était la moins marquée (Figure 31) (Tableau 11).

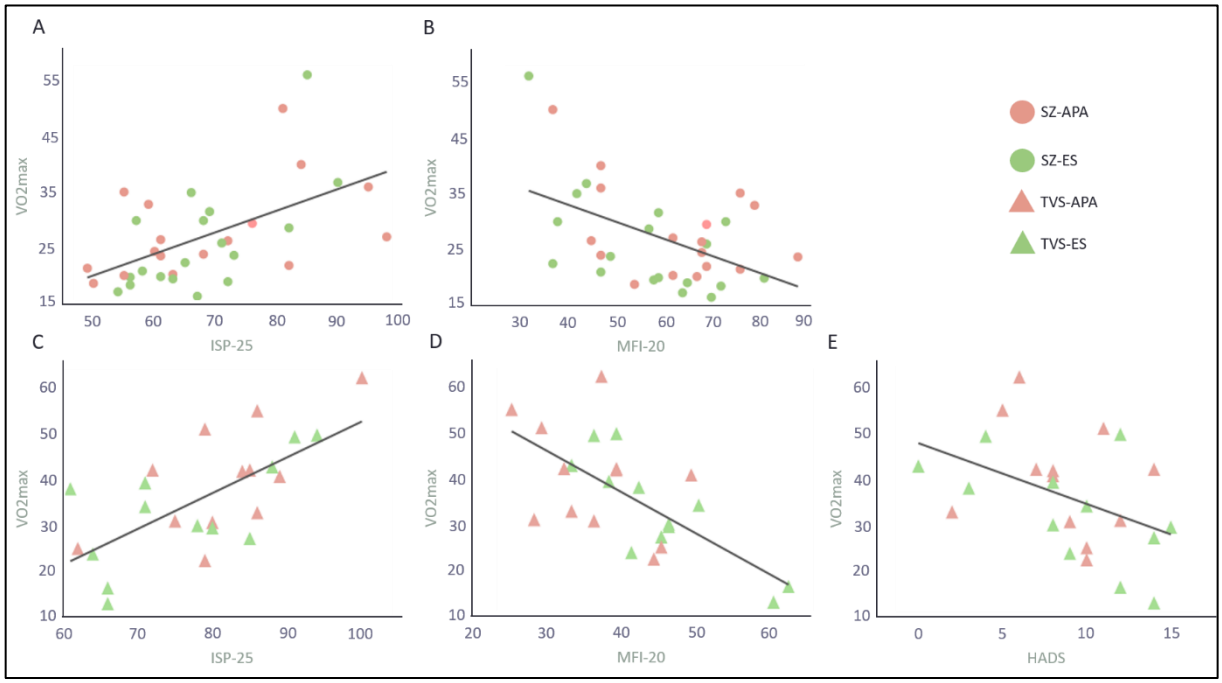


Figure 31 Corrélations entre la VO2max et les données cliniques du bien-être chez les patients et les témoins à la session 1. A. Corrélations entre la VO2max et l'estime de soi (ISP-25) chez les patients B. Corrélations entre la VO2max et la fatigue (MFI-20) chez les patients C. Corrélations entre la VO2max et l'estime de soi (ISP-25) chez les témoins D. Corrélations entre la VO2max et la fatigue (MFI-20) chez les témoins E. Corrélations entre la VO2max et l'anxiété et la dépression (HADS) chez les témoins

Également, concernant le niveau d'AP et la motivation à pratiquer une AP, les SZ (SZ-APA et SZ-ES) présentaient une corrélation positive significative modérée entre la VO2max et le BREQ-2 (SZ : r = 0,40 ; p = 0,018) alors que les TVS présentaient une corrélation positive significative modérée entre la VO2max et le GPAQ total (TVS : r = 0,47; p = 0,019), suggérant chez les SZ que la CCR était meilleure chez les patients présentant une plus grande motivation à pratiquer une AP alors que les TVS, une meilleure CCR était associée à un plus haut niveau d'AP (Figure 32) (Tableau 11).

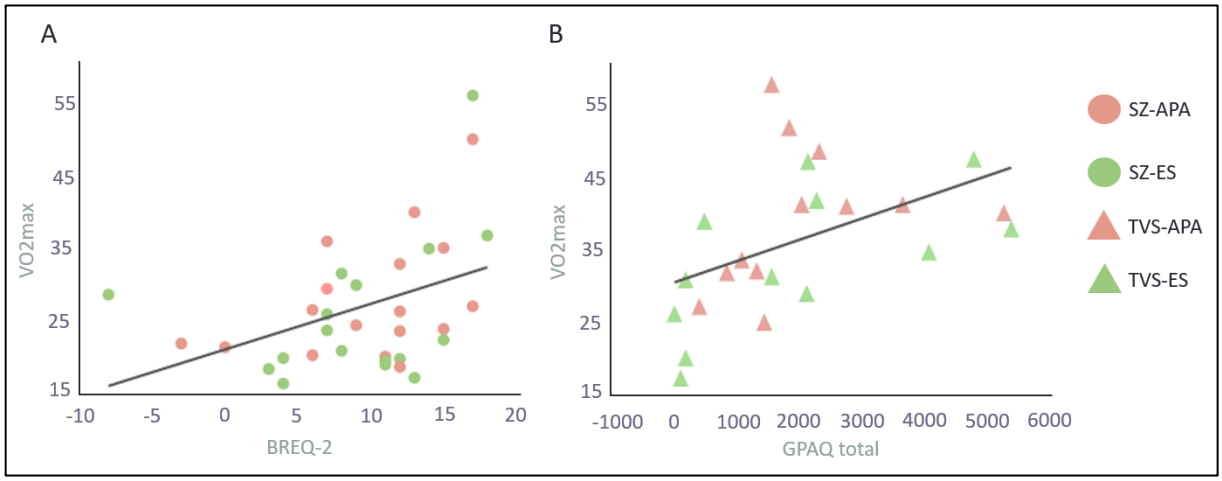


Figure 32 Corrélations entre la VO2max et la motivation à pratiquer une activité physique et le niveau d'activité physique à la session 1. A. Corrélations entre la VO2max et la motivation à pratiquer une activité physique (BREQ-2) chez les patients B. Corrélations entre la VO2max et le niveau d'activité physique (GPAQ total) chez les témoins

Enfin, chez les SZ, concernant les variables qui présentaient une corrélation significative avec la VO2max, nous avons analysé leurs relations entre-elles (Figure 33) (Tableau 11). Il apparaît que les SN, de même que la fatigue évaluée par la MFI-20, soient corrélés avec la plupart de ces variables.

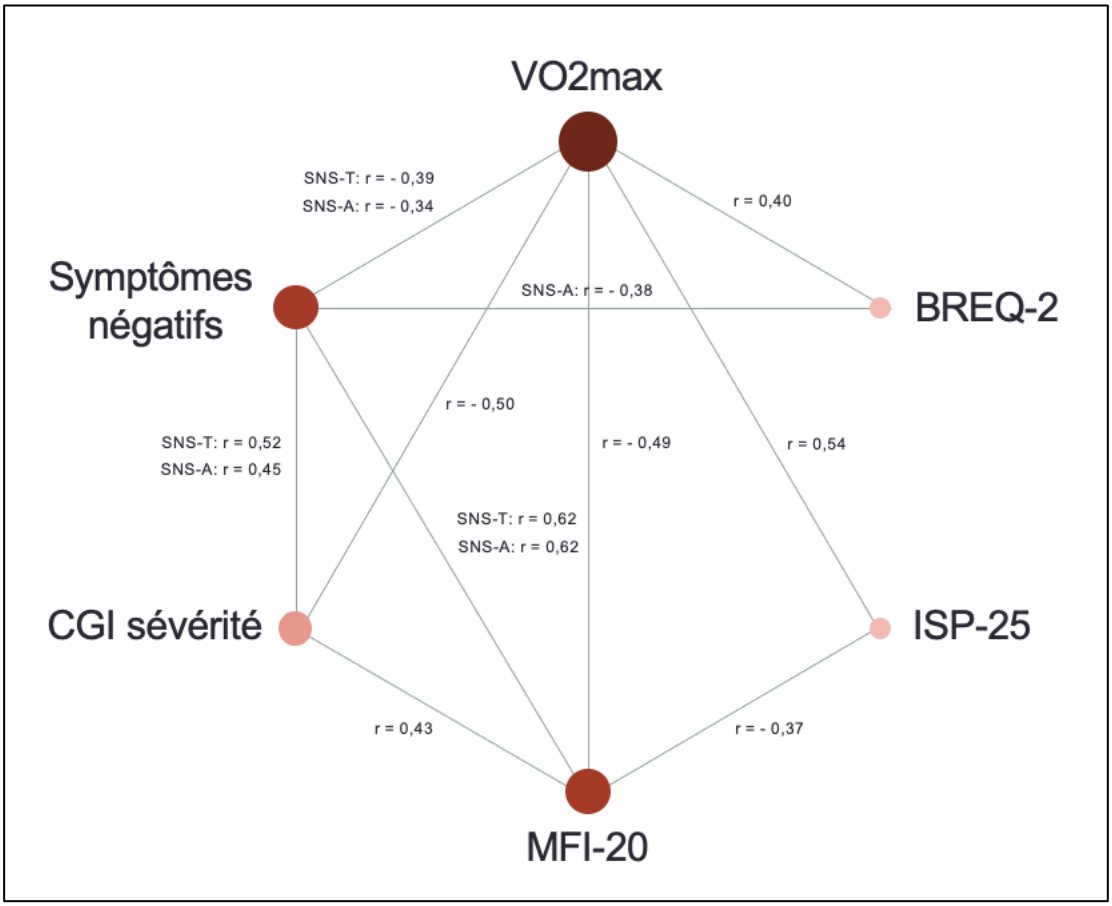


Figure 33 Modélisation des corrélations significatives entre la VO2max et les variables cliniques et du bien-être chez les patients

De même, chez les TVS, nous avons analysé les relations entre les variables qui étaient corrélées significativement avec la VO2max. Seul le score total de MFI-20 était corrélé positivement au score total de la HADS (r = 0,45 ; p = 0,028) mais également négativement au score total de l'ISP-25 (r = -0,44 ; p = 0,032). Une fois encore et chez les TVS également, la fatigue tient une place centrale dans la relation entre la CCR et le bien-être.

2. Les données en session 1 avec la VR de VO2max :

Aucune corrélation n'a été retrouvée entre la VR de la VO2max et les échelles cliniques psychopathologiques, du bien-être, du niveau d'AP et de la motivation à pratiquer une AP à la session 1 chez les SZ-APA et les TVS-APA.

3. L'ensemble des données en VR :

Aucune corrélation n'a été retrouvée entre la VR de la VO2max et la VR des échelles cliniques psychopathologiques, du bien-être, du niveau d'AP et de la motivation à pratiquer une AP chez les SZ-APA et les TVS-APA.

III. DISCUSSION

À notre connaissance, il s'agit du premier essai clinique multicentrique randomisé, contrôlé en ouvert évaluant l'impact d'un programme d'e-APA délivré à distance en temps réel en visioconférence chez des SZ comparativement à des TVS sur de multiples variables : (1) de condition physique, (2) de niveau d'AP et de motivation à pratiquer une AP, (3) physiologiques, (4) biologiques et (5) cliniques. À ces variables s'ajoutent des données d'imagerie cérébrale multimodale, de chronobiologie et de neurocognition que nous étudierons dans une deuxième phase d'analyse de données de ce projet, non présentées dans ce travail.

Nos résultats principaux concernent, d'une part, la mise en évidence d'une amélioration significative de la CCR chez les patients recevant l'intervention active (e-APA) reflétée par une augmentation de leur VO2max comparativement aux SZ recevant l'e-ES. D'autre part, un effet significatif de l'e-APA chez les SZ a été mis en évidence en termes de réduction des comportements sédentaires et de réduction du LDLc comparativement à l'e-ES. Sur le plan psychopathologique, l'ensemble des SZ ont réduit la sévérité de leur symptomatologie psychotique (symptomatologie positive, générale et totale) et ce indépendamment de l'intervention. En revanche, seule l'e-APA a permis de réduire la sévérité des symptômes négatifs chez les SZ (BNSS et SNS totales) et en particulier la dimension avolition-apathie (SNS) et réduction expressivité (BNSS) (Figure 34).

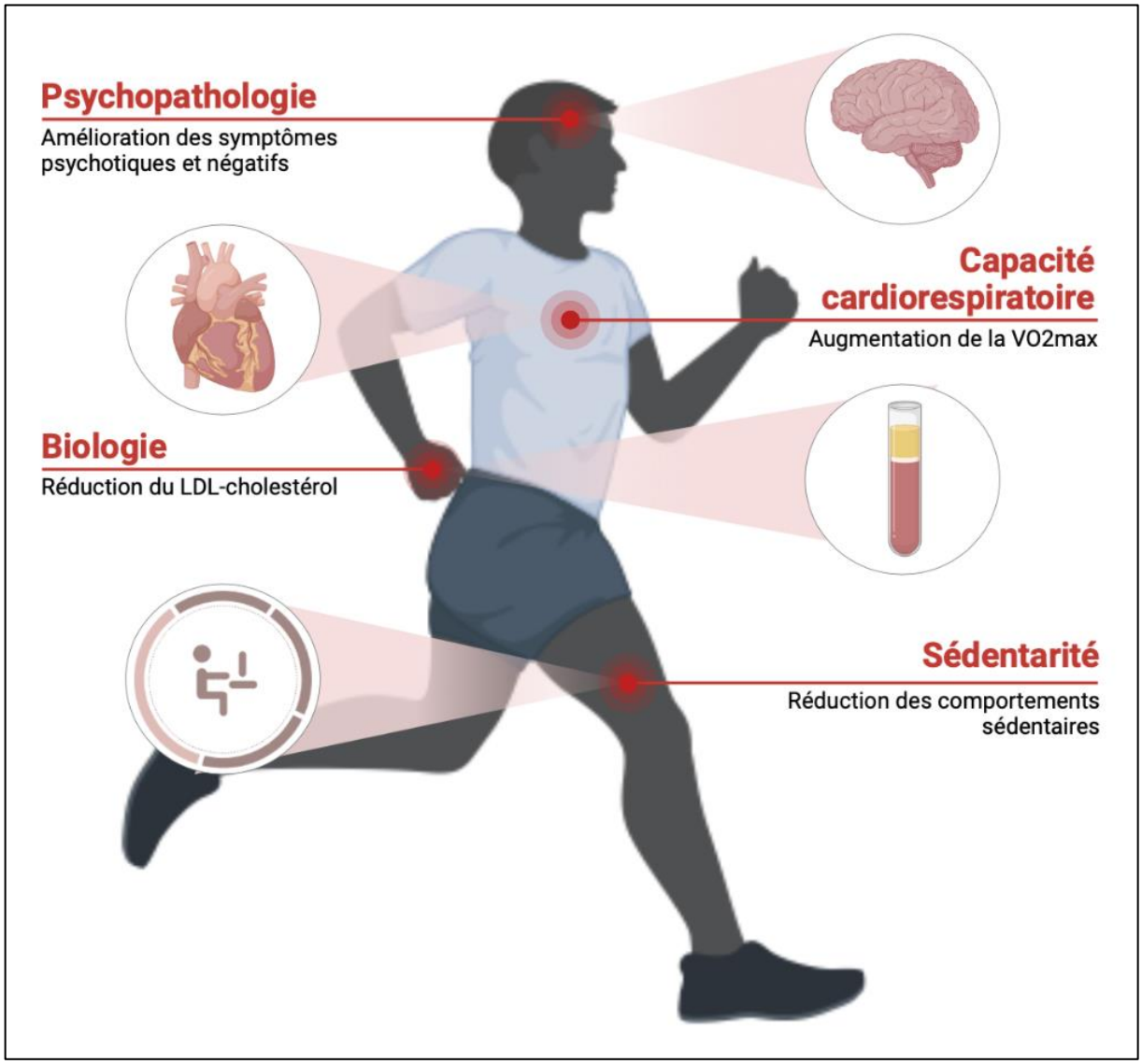


Figure 34 Bénéfices de l'e-APA chez les patients atteints de schizophrénie : synthèse des principaux résultats

I. Discussion des principaux résultats

1. Caractéristiques de la population

La population de SZ inclus dans notre protocole était représentative des caractéristiques des patients décrits dans la littérature dans la mesure où les patients présentaient une moins bonne condition physique, une plus faible motivation à pratiquer une AP, des paramètres physiologiques reflétant une dysautonomie cardiaque et un profil

lipidique pro-athérogène à l'origine d'une augmentation des FDRCV comparativement aux TVS.

En ce qui concerne la condition physique, les SZ présentaient une moins bonne CCR que les TVS reflétée par une valeur moyenne plus basse de leur VO2max de 9,08 mL/kg/min comparativement aux TVS, avec des valeurs moyennes à l'état de base chez les SZ de 27,2 mL/min/kg (hommes : 28,4 mL/min/kg et femmes : 24,7 mL/min/kg) et chez les TVS de 36,3 mL/min/kg (hommes : 42,4 mL/min/kg et femmes : 26,0 mL/min/kg). Comparativement à des valeurs moyennes de VO2max retrouvées en population en bonne santé pour un âge moyen identique (âge moyen chez les SZ hommes : 37,6 ans et chez les SZ femmes : 40,3 ans ; chez les TVS hommes : 37,9 ans et chez les TVS femmes : 43,3 ans), les SZ hommes et femmes avaient une VO2max considérée comme faible, alors que les TVS hommes avaient une VO2max considérée comme moyenne et les TVS femmes comme passable (Shvartz and Reibold, 1990). Vancampfort et al., (2017b) ont décrit que les SZ présentaient une différence moyenne de VO2max de 8,96 mL/kg/min comparativement à la population générale. Cependant, Scheewe et al., (2019) ont rapporté une différence moyenne de VO2max plus faible entre les SZ et les TVS de 4,3 mL/min/kg, avec des valeurs moyennes de 31,6 mL/min/kg et de 35,9 mL/min/kg, respectivement. De même, dans notre étude, les SZ présentaient une puissance musculaire maximale développée lors de l'épreuve d'effort plus faible que celle des TVS, laquelle était également décrite comme plus faible dans la littérature (Brobakken et al., 2022). Les SZ présentaient des composantes anthropométriques altérées dans le sens d'une moins bonne condition physique comparativement aux TVS avec un poids (88,7 kg *vs* 78,7 kg, respectivement), un IMC (29,3 kg/m2 *vs* 26,0 kg/m2, respectivement), un périmètre abdominal (103,4 cm *vs* 92,2 cm, respectivement) et un indice de masse grasse (27,8 % *vs* 21,4 %, respectivement) significativement plus élevés que ceux des TVS. Ces données sont également en accord avec la littérature (Shah et al., 2019; Smith et al., 2021).

Concernant le niveau d'AP, les SZ inclus dans notre étude présentaient un niveau d'AP comparable à celui des autres patients décrits dans la littérature puisqu'ils présentaient un score total au questionnaire du GPAQ de 1630,0 METmin/sem proche de 1679 METmin/sem décrit dans l'étude d'Abdul Rashid et al., (2019). Les niveaux d'AP des SZ et des TVS n'étaient pas significativement différents concernant la catégorie du score de RG (très actif/actif/inactif) ni même pour le score total du GPAQ. Ceci n'apparaît pas en accord avec la littérature puisque

selon la méta-analyse de Stubbs et al., (2016a) les SZ s'engagent moins dans une AP modérée (g = -0,45 ; IC95% = -0,79 à -0,1) et intense (g = -0,4 ; IC95% = -0,60 à -0,18) que des TVS. En revanche, nos résultats restent cohérents dans le cadre de notre étude puisque nous avons utilisé la catégorie du score de RG comme critère d'appariement des TVS avec les SZ. De fait, les TVS inclus dans le protocole PEPSY V@SI avaient un niveau d'AP probablement inférieur à celui des TVS d'autres populations plus habituelles. Enfin, le niveau de sédentarité (GPAQ durée de comportement sédentaire) chez les SZ inclus dans notre étude était inférieur à celui retrouvé habituellement chez cette population comme par exemple dans l'étude de Ang et al., (2019) (326,5 min/jour *vs* 454 min/jour, respectivement) et il était également significativement plus important chez les TVS comparativement aux SZ, ce qui n'est pas en accord avec la littérature mais qui peut s'expliquer par le fait que les TVS soient appariés aux SZ selon leur niveau d'AP. En effet, dans une méta-analyse de 13 études, le comportement sédentaire mesuré en heures par jour était significativement plus élevé chez les SZ (g = 1,13 ; IC95% = 1,47 à 4,1) que chez des TVS (Stubbs et al., 2016b).

Dans notre étude, les SZ présentaient des niveaux de motivation à pratiquer une AP inférieurs aux TVS (IAR = 9,4 *vs* 14,9, respectivement). Les SZ présentent bien souvent une motivation réduite à s'engager dans des AP et à maintenir un mode de vie actif (Soundy et al., 2015; Davy Vancampfort et al., 2015d; Vancampfort et al., 2013a). Plusieurs facteurs, inhérents à la pathologie, limitent la motivation des SZ à pratiquer une AP, à savoir la présence de symptômes négatifs et dépressifs (Bassilios et al., 2014; Davy Vancampfort et al., 2015a), un faible sentiment d'auto-efficacité et un manque de confiance (Bassilios et al., 2014; Vancampfort et al., 2011a) et des comorbidités somatiques associées à la maladie (par exemple, le SMet et les douleurs cliniques) (Stubbs et al., 2014; Vancampfort et al., 2011b).

D'autre part, les SZ présentaient une FCR significativement supérieure à celle des TVS, reflet d'une moins bonne condition physique. En effet, il a été décrit en population générale qu'une augmentation de la FCR de 5 battements par minute était associée à une augmentation significative de la progression de l'athérosclérose chez les personnes présentant une MCV (Caetano and Delgado Alves, 2015) et que l'augmentation de la FCR était associée à une mortalité due aux MCV plus importante (Fassbind et al., 2016; Greenland et al., 1999). D'autre part, les SZ présentaient une FCM significativement inférieure à celle des TVS. La fréquence cardiaque maximale théorique (FCMT) des SZ et des TVS n'était cependant pas différente.

Enfin, les SZ n'atteignaient pas leur FCMT lors de l'épreuve d'effort à la différence des TVS. Plusieurs hypothèses sont possibles pour tenter d'expliquer ces différences. Tout d'abord, il a été décrit que la schizophrénie elle-même était associée à un déséquilibre du système nerveux autonome responsable notamment de niveaux réduits de l'activité parasympathique à l'origine d'une élévation de la FCR et d'une réduction de la variabilité de la fréquence cardiaque des SZ (Bär, 2015; Clamor et al., 2016; Montaquila et al., 2015). D'autre part, les antipsychotiques, et notamment la clozapine, peuvent être responsables d'arythmie et de troubles du rythme cardiaque comme cela a été décrit dans la récente méta-analyse de Huhn et al., (2022). Enfin, les SZ présentent une prévalence plus importante de l'incompétence chronotrope à l'origine d'une réduction de leur condition physique (Herbsleb et al., 2018; Howell et al., 2019).

Également, les SZ présentaient des taux plus élevés de triglycérides comparativement aux TVS (1,7 mmol/l *vs* 1,1 mmol/L, respectivement) ainsi que des taux plus faibles de HDLc (1,2 mmol/L *vs* 1,5 mmol/L, respectivement) dans le sens d'un plus haut risque de dyslipidémie athérogène chez les SZ. Ces caractéristiques ont également et largement été détaillées dans la littérature (Onen and Taymur, 2021).

Dans notre population, la prévalence du tabagisme actif était également plus élevée chez les SZ (45,7%) que chez les TVS (8,3%). Ces valeurs semblent moins importantes que dans la plupart des études puisque la prévalence de tabagisme concerne 60 à 90% des SZ, soit 5,3 fois plus qu'en population générale (Dome et al., 2010).

Enfin et comme dans la plupart des études (Crossley et al., 2022), le niveau d'éducation des SZ était inférieur à celui des TVS, 12,6 *vs* 15 ans.

Concernant la comparabilité des SZ (SZ-APA et SZ-ES), il n'y avait aucune différence significative pour l'ensemble des caractéristiques détaillées plus haut. En revanche, en ce qui concerne les TVS, les participants ayant reçu l'e-APA présentaient un poids et une tension artérielle diastolique, des valeurs de triglycérides, de cholestérol total et de LDLc plus élevées dans le sens d'un moins bon état de santé. Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que les TVS étaient appariés aux SZ et que certains TVS qui avaient un moins bon état de santé n'ont souhaité participer au protocole que s'ils étaient affiliés au groupe e-APA et non au groupe e-ES.

2. Faisabilité et acceptabilité du protocole PEPSY V@SI

L'étude PEPSY V@Si est hautement faisable comme en reflètent les très faibles taux d'abandon des participants (8,5%), à la fois chez les SZ (11,4%) mais également chez les TVS (4,2%). Dans la littérature, les taux d'abandon moyen dans les protocoles d'AP en aérobie varient en fonction des études de 24 à 31% avec une moyenne de 26,7% (Vancampfort et al., 2016). En ce qui concerne les protocoles d'AP de haute intensité (HIIT), les taux d'abandon variaient de 10 à 50% (Martland et al., 2020). Il est important de préciser que les taux d'abandon dans les essais cliniques impliquant des SZ sont toujours relativement élevés et ce, quelle que soit l'intervention. A titre d'exemple, les essais sur les médicaments antipsychotiques révèlent souvent des taux d'abandon supérieurs à 50% (Martin et al., 2006), renforçant l'importance à accorder à la prise en compte des barrières psychologiques et physiques à la pratique d'AP (Tréhout and Dollfus, 2018). Il a été décrit que les facteurs pouvant améliorer la participation à de tels protocoles incluaient 1) la supervision des séances par des professionnels formés spécifiquement à l'AP ; 2) un soutien motivationnel ; et 3) l'utilisation de technologies électroniques pour identifier et cibler les barrières habituelles à la pratique d'une AP (Falkai et al., 2022; Stubbs et al., 2018). En effet, notre étude répondait à l'ensemble de ces facteurs. (1) Tout d'abord, les séances d'APA ont été supervisées en temps réel par des enseignants en APA, professionnels qualifiés ayant suivi un cursus universitaire spécifique. Les séances d'ES étaient quant à elles dispensées dans les mêmes conditions par des chercheurs, des neuropsychologues et un psychiatre impliqués dans le protocole PEPSY V@SI. (2) Par ailleurs, chaque séance débutait par une prise de contact et un échange verbal avec un retour sur la séance précédente et les attentes sur la séance à venir. De même, à la fin de chaque séance était réalisé un *debriefing* identique pour évaluer le ressenti du participant sur la séance écoulée et ses attentes pour les séances ultérieures permettant de renforcer la motivation des participants à poursuivre le protocole. En ce qui concerne le soutien motivationnel, certains auteurs insistent sur la nécessité d'implémenter aux programmes d'AP des approches motivationnelles formalisées et standardisées pour renforcer la participation des patients à de telles interventions, basées notamment le modèle transthéorique (Bassilios et al., 2015; Romain et al., 2021; Romain and Abdel-Baki, 2017) et la théorie de l'auto-détermination (Costa et al., 2018; Davy Vancampfort et al., 2015d;

Vancampfort et al., 2013a). (3) Enfin, les séances ont été dispensées en visioconférence en utilisant les technologies électroniques basées sur internet (e-APA et e-ES) ce qui a permis de faciliter la pratique de l'APA puisque les séances étaient réalisées au domicile des participants. Ceci a pu ainsi contribuer à réduire la fatigue et l'anxiété sociale induites notamment par les déplacements, l'utilisation des transports en commun ou la fréquentation de salles de sport souvent bondées et, par conséquent, réduire l'auto-stigmatisation et le manque de confiance en soi. Par ailleurs, dans le contexte sanitaire actuel en lien avec la pandémie de COVID-19, ces nouvelles technologies représentent un outil approprié et sécurisant permettant de lutter contre l'isolement social mais également de proposer des programmes d'AP accessibles et couvrant une plus longue période tout en limitant le risque de perdus de vue ou de sorties d'étude ; une durée prolongée des programmes étant un facteur limitant décrit dans la plupart des études (12 semaines d'intervention en moyenne et nombre important de sorties prématurées (Falkai et al., 2022)).

Les taux de participation étaient également élevés chez l'ensemble des participants (99,7%). Parmi eux, 96,3% (96,8% des SZ et 95,7% des TVS) ont effectué l'ensemble des 32 séances et ces valeurs élevées soulignent un investissement important des participants dans le protocole. Dans la littérature, les taux moyens de participation aux programmes d'AP en aérobie varient de 79 à 85% (D. Vancampfort et al., 2015). Ces taux sont réduits en moyenne à 65% pour les protocoles d'AP de type HIIT (Abdel-Baki et al., 2013; Martland et al., 2020; Romain et al., 2019). Dans notre étude, les taux de participations étaient élevés malgré la durée du protocole (16 semaines) et le volume soutenu des interventions, lesquels ont été préservés par l'utilisation de la visioconférence.

Par ailleurs, l'étude PEPSY V@Si était acceptable puisque les participants ont révélé une moyenne de satisfaction de 4,9/5. L'ensemble des participants recommandaient le protocole et 73,9% d'entre eux formulaient le souhait de pouvoir poursuivre les interventions en visioconférence au décours du protocole (80,7% des SZ et 69,6% des TVS). La participation au protocole a pu faire émerger des velléités de changements de comportement chez les participants (85,2%), à la fois chez les SZ (83,9%) et les TVS (87%) mais selon des *patterns* différents en fonction des interventions (e-APA *vs* e-ES). En effet, il est à noter que les participants ayant reçu l'e-ES étaient davantage motivés à changer leur comportement (93,3% chez les SZ-ES et 91,6% chez les TVS-ES) que les participants ayant reçu l'e-APA (75% chez les

SZ-APA et 81,8% chez les TVS-APA). De même, les participants ayant reçu l'e-APA souhaitaient essentiellement augmenter leur pratique d'AP et modifier leur hygiène alimentaire alors que les participants ayant reçu l'e-ES souhaitaient en plus modifier leur hygiène du sommeil, leur consommation de tabac et d'alcool.

Enfin, les évènements indésirables rapportés au cours des séances par les participants eux-mêmes ou par les enseignants en APA et/ou les chercheurs concernaient essentiellement des évènements infectieux en lien avec la saison (gastro-entérites aiguës, rhinopharyngites, syndromes grippaux) ou des manifestations anxieuses pour certains, sans lien donc avec les programmes d'intervention.

3. Bénéfices de l'e-APA sur la santé physique des participants

Notre résultat principal concerne la mise en évidence d'un effet bénéfique du programme d'e-APA sur la CCR des patients (SZ-APA), reflétée par une augmentation de leur VO2max comparativement aux patients du groupe ES. Les SZ-APA ont gagné significativement une moyenne de 1,6 mL/kg/min (VO2max S1 = 23,0 mL/kg/min *vs* VO2max S2 = 24,6 mL/kg/min), autrement dit un taux d'évolution (VR) de + 7,3% comparativement à une baisse de -3,9%, ce qui est en accord avec la littérature (Schmitt et al., 2018). Cependant, pour les études qui ont révélé un gain de VO2max, l'amélioration de la CCR retrouvée dans notre étude était inférieure à celle des autres études. Cette différence pourrait s'expliquer par le type d'AP proposé, notamment de l'AP en aérobie utilisée dans la plupart des études (sur tapis de course ou sur vélo ergométrique), de renforcement musculaire ou d'AP mixtes (Bredin et al., 2021; García-Garcés et al., 2021a). Ainsi, la méta-analyse de Vancampfort et al., (2015) rapporte une augmentation moyenne de VO2max de 4 à 4,5 mL/kg/min après 6 à 8 semaines d'AP. Kimhy et al., (2015) ont mis en évidence une amélioration moyenne de la VO2max de +18% chez les patients randomisés dans le groupe AP comparativement à une baisse de -0,5% chez les SZ dans le groupe contrôle. Deux autres études ont mis en évidence une augmentation de la VO2max plus proche de celle retrouvée dans notre étude. Curcic et al., (2017) ont mis en évidence une augmentation de la VO2max de 2,6 mL/kg/min chez les SZ suivant un programme d'AP de 12 semaines à raison de 4 séances par semaine. La méta-analyse des essais contrôlés randomisés de Vancampfort et al., (Davy Vancampfort et al., 2015b) a

démontré une augmentation moyenne de la VO2max de 2,79 mL/kg/min. Là également, ces différences pourraient s'expliquer par une possible relation dose-effet entre l'intensité de l'AP et les bénéfices attendus comme cela a été décrit en termes de réduction des TC chez les SZ (Shimada et al., 2022; Vidoni et al., 2015) ou dans la dépression (Pearce et al., 2022). En effet, Shimada et al., (2022) ont décrit que l'amélioration de la cognition globale chez les SZ inscrits dans des protocoles d'AP était observée uniquement dans les protocoles d'une durée supérieure à 90 minutes par semaine et de plus de 12 semaines au total. Par ailleurs, le protocole PEPSY V@SI a été conduit selon une intensité théorique de 60 à 75% de FCM des participants, mais les séances pouvaient varier en intensité chez un même participant et entre chaque participant. Dans la littérature et chez les SZ, un programme de plus haute intensité (HIIT) a pu améliorer la VO2max de 12% comparativement au groupe contrôle (Heggelund et al., 2011). Ce type de programme apparaissait plus efficace qu'un entraînement continu d'intensité modérée pour augmenter la variabilité de la fréquence cardiaque et réduire la FCR dans un report de cas (Herbsleb et al., 2014). Enfin, une diminution de la FCR et une augmentation de 38% de la VO2max ont été détectées après un programme de 14 semaines de HIIT (Abdel-Baki et al., 2013). Par ailleurs, certaines études n'ont quant à elles pas mis en évidence d'effet bénéfique de l'AP sur la CCR et ce, quelle que soit la modalité d'AP (Andersen et al., 2020; Massa et al., 2020; Scheewe et al., 2013). De plus, l'amélioration de la CCR chez les SZ-APA de notre protocole est cliniquement significative et pertinente puisque Kodama et al., (2009) ont précisé qu'en population générale, l'augmentation de la VO2max était associée à une diminution du risque de mortalité toutes causes confondues et de MCV. Nous pouvons donc nous attendre à ce que cette augmentation de VO2max, même minime, puisse avoir un impact bénéfique sur la santé physique des patients. Également, nous avons révélé chez l'ensemble des participants (SZ et TVS) un effet significatif de l'e-APA sur la CCR, reflétée par une VR de la VO2max de +10% comparativement à celle des participants du groupe e-ES de -0,2%. Après les 16 semaines d'e-APA, seuls les participants du groupe e-APA augmentaient leur VO2max significativement contrairement aux participants du groupe e-ES. De plus, nous avons mis en évidence un effet du diagnostic sur l'évolution de la CCR, reflétée par une augmentation de la VR de la VO2max de +8,5% chez les TVS comparativement aux SZ (+1,9%). Ces résultats suggèrent que les TVS ont davantage bénéficié des interventions (e-APA et e-ES) en ce qui concerne l'amélioration de la CCR. Concernant l'e-APA, 28,6 % des SZ-APA n'ont pas

augmenté leur VO2max après les 16 semaines d'intervention alors que 100 % des TVS-APA l'ont augmenté. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature (Szortyka et al., 2021) et pourrait être expliqués par l'existence chez certains SZ de dysfonctionnements cardiaques autonomes qui pourraient atténuer les bénéfices de l'AP (Herbsleb et al., 2018). D'autre part, il a été décrit que l'incompétence chronotrope retrouvée chez les SZ n'était pas améliorée par l'AP (Herbsleb et al., 2019). Ainsi, ces résultats suggèrent que les SZ présenteraient une moins bonne réponse à l'e-APA comparativement aux TVS en ce qui concerne l'amélioration de la CCR possiblement en lien avec le fait qu'ils se soient engagés moins efficacement dans l'APA (les SZ n'atteignent pas leur FCMT durant l'effort), mais qu'ils pourraient tout de même bénéficier de ce type d'intervention et par conséquent améliorer leur état de santé physique tout en réduisant le risque de développer une MCV.

Concernant les autres paramètres de la condition physique (force et puissance musculaire, composantes anthropométriques et composition corporelle), nous n'avons pas mis en évidence d'effet significatif de l'e-APA comparativement à l'e-ES chez les SZ. D'autre part, aucun changement significatif n'a été révélé en pré- et post-intervention dans les analyses intragroupes. Ces résultats sont en accord avec la littérature qui précise que les interventions en AP aérobie seules sont peu susceptibles d'induire des modifications des autres paramètres de la condition physique autre que la VO2max (Falkai et al., 2022; Schmitt et al., 2018; Stubbs et al., 2018), telles que la réduction du poids, de l'IMC ou encore de la composition corporelle (Firth et al., 2015; Krogh et al., 2014). En revanche, les protocoles d'AP de type HIIT seraient plus susceptibles d'entraîner davantage de bénéfices sur ces paramètres anthropométriques chez les sujets présentant des FDRCV et une obésité (Batacan et al., 2017; Wewege et al., 2017). Enfin, l'ajout d'interventions psychosociales, d'un régime alimentaire ou d'approches pharmacologiques spécifiques aux programmes d'AP semble être des approches prometteuses pour cibler une amélioration de ces composantes (Fernández-Abascal et al., 2021; Rocks et al., 2022; Schmitt et al., 2018; Vancampfort et al., 2021). Il en est de même chez les TVS, lesquels n'ont pas présenté d'amélioration de ces paramètres en réponse à l'e-APA.

Dans notre étude, nous avons mis en évidence un effet significatif de l'e-APA chez les SZ en termes de réduction de la sédentarité comparativement au groupe e-ES, reflétée par une réduction du score du GPAQ durée de comportement sédentaire de -9,6% chez les SZ-

APA alors que les SZ-ES présentaient une augmentation de ce score de +42%. Cependant, nous n'avons pas trouvé de différence significative en pré- et post-intervention dans nos analyses intragroupes dans les deux groupes. Par ailleurs, nous n'avons pas mis en évidence d'effet de l'e-APA chez les SZ sur le niveau d'AP évalué par le score total du GPAQ comparativement à l'e-ES mais une tendance à la significativité dans les analyses intragroupes chez les SZ-APA (p = 0,069). La réduction des comportements sédentaires décrite chez les SZ-APA est pertinente cliniquement puisqu'en population générale, la sédentarité est associée à un risque accru de développer une MCV, un diabète de type 2 et de mortalité prématurée toutes causes confondues et ce, même indépendamment des niveaux d'AP (Biswas et al., 2015). De même chez les patients souffrant de troubles mentaux graves, les études ont montré que des niveaux élevés de sédentarité étaient associés à un risque accru de SMet (Vancampfort et al., 2012), de niveaux élevés de protéine C-réactive (D. Vancampfort et al., 2015) et d'aggravation du fonctionnement cognitif (Stubbs et al., 2017b). Ainsi, bien que notre intervention ait été bénéfique sur la CCR et la sédentarité des SZ, l'e-APA seule ne semble pas être le moyen le plus efficace pour promouvoir l'augmentation du niveau global d'activité. Ceci pourrait être expliqué d'une part par le fait que les interventions aient été réalisées au domicile des participants (intervention délivrée en visioconférence), limitant ainsi les bénéfices attendus en termes d'augmentation des niveaux d'AP liés au travail ou aux déplacements tels qu'évalués par le GPAQ. D'autre part, il semble que parmi les interventions décrites dans la littérature ayant entraîné une amélioration significative du niveau d'AP, seules celles qui comprenaient à la fois de l'AP associée à des conseils de changement d'hygiène de vie aient été bénéfiques (Ashdown-Franks et al., 2018; Stubbs et al., 2017a).

Enfin, nous avons mis en évidence un effet bénéfique du programme d'e-APA sur le LDL-cholestérol chez les SZ reflété par une VR de -4,4% comparativement à l'intervention contrôle non-active (VR = +3,1%). Cependant, nos analyses intragroupes n'ont pas révélé de différence significative en pré- et post-intervention. Egalement, nous avons révélé chez l'ensemble des participants (SZ et TVS) un effet significatif de l'e-APA sur le cholestérol total et le LDL-cholestérol, reflétée par une VR du cholestérol total et du LDL-cholestérol de -2% et -3,7%, respectivement. Ces résultats sont intéressants puisqu'il a été décrit que les programmes d'AP en aérobie étaient peu susceptibles de modifier de tels paramètres biologiques. En effet, seule la méta-revue des méta-analyses de Vancampfort et al., (2019) a

rapporté des effets bénéfiques des interventions basées sur le mode de vie incluant la promotion de l'AP et des programmes d'AP sur les triglycérides, le cholestérol total et le LDL-cholestérol (SMD entre -0,35 et -0,37). Cependant, Scheewe et al., (2013) n'ont pas mis en évidence de bénéfice d'un programme d'AP de 6 mois sur le plan lipidique ni sur les paramètres du SMet. La plupart des équipes suggèrent que pour cibler une amélioration de ces paramètres cardiométaboliques, les interventions devraient combiner des programmes d'AP intégrant des exercices de plus haute intensité comme le HIIT, des approches diététiques et nutritionnelles et de l'éducation à la santé ou de la psychoéducation (Fernández-Abascal et al., 2021; Gurusamy et al., 2018).

4. Bénéfices de l'e-APA sur la santé mentale des patients et sur le bien-être chez l'ensemble des participants

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre l'e-APA et l'e-ES sur la symptomatologie psychopathologique et le bien-être chez les SZ ainsi que chez les TVS concernant le bien-être. En revanche, dans nos analyses intragroupes, à la fois l'e-APA et l'e-ES ont permis de réduire significativement la sévérité des symptômes psychotiques, des SP et de la symptomatologie générale évalués par la PANSS totale, positive et générale, respectivement. Ces résultats sont en accord avec la littérature puisqu'une méta-analyse comprenant 11 essais avec au moins 90 minutes d'AP d'intensité modérée à intense par semaine a montré une amélioration de l'ensemble des symptômes psychotiques (différence standard moyenne (SMD) = -0,72 ; IC95% = -1,14 à -0,29), des SP (SMD = -0,54 ; IC95% = -0,95 à -0,13) et des SN (SMD = -0,44 ; IC95% = -0,78 à -0,09) (Firth et al., 2015). De même, la méta-analyse de Dauwan et al., (2016) a mis en évidence des résultats similaires avec des effets bénéfiques de l'AP en termes d'amélioration de la symptomatologie totale, positive, négative et générale, de même que la qualité de vie, le fonctionnement global et les symptômes dépressifs. Il en va de même dans la méta-analyse de Bredin et al., (2021) qui a apporté des résultats similaires chez les SZ recevant de l'AP en aérobie à l'origine d'une réduction significative des sous-scores de la PANSS négative et de la PANSS générale. Les exercices de résistance n'apportaient quant à eux aucun bénéfice sur les symptômes évalués par la PANSS.

Par ailleurs dans notre étude, les SZ-ES ont également présenté une réduction significative de la sévérité de ces dimensions symptomatiques. La méta-analyse de Pape et al., (2022), comprenant 21 essais contrôlés randomisés sur 5907 patients, a montré que des interventions basées sur le mode de vie, tel que notre programme d'e-ES, pouvaient également améliorer la santé mentale des patients en réduisant la sévérité de la symptomatologie dépressive (*g* = 0,30 ; IC95% = 0,00 à 0,58) et de l'anxiété (*g* = 0,56 ; IC95% = 0,16 à 0,95), deux symptômes évalués indirectement par la PANSS.

D'autre part, résultats très intéressants, l'e-APA a permis de réduire significativement la sévérité globale des SN évalués par la SNS totale (-16,8%) et la BNSS totale (-13,1%), amélioration symptomatique non retrouvée chez les SZ-ES. De plus, l'e-APA a permis de réduire spécifiquement la sévérité de la dimension avolition-apathie (sous-item de la SNS) et la dimension réduction de l'expressivité (sous-item de la BNSS) non retrouvée chez les SZ-ES. A notre connaissance, aucune étude n'a jusqu'à présent mis en évidence une réduction de la sévérité de la symptomatologie négative évaluée par la BNSS et la SNS et, en particulier, sa dimension avolition-apathie. Les effets bénéfiques de notre programme d'e-APA sont cliniquement significatifs et pertinents chez les SZ puisqu'il a été décrit que les SN étaient associés à un faible taux de rémission, un mauvais fonctionnement au quotidien, une moins bonne qualité de vie et qu'ils étaient un prédicteur important d'une évolution défavorable de la maladie (Galderisi et al., 2021b; Marder and Galderisi, 2017). Parmi les interventions psychologiques et psychosociales évaluées dans le traitement des SN, la méta-analyse de Lutgens et al., (2017) a révélé que l'AP apportait des résultats bénéfiques (SMD regroupée = -0,36 ; IC95% = -0,71 à -0,01) aux côtés des thérapies comportementales et cognitives (SMD regroupée = -0,34 ; IC95% = -0,55 à -0,12), de l'entrainement basé sur les compétences (SMD regroupée = -0,44 ; IC95% = -0,77 à -0,10) et de la musicothérapie (SMD regroupée = -0,58 ; IC95% = -0,82 à -0,33). Enfin, Vogel et al., (2019) ont également décrit un effet significatif modéré sur les SN en faveur de tous les types d'interventions d'AP comparativement aux conditions contrôles (g = 0,43 ; IC95% = 0,196 à 0,671), avec des résultats plus marqués des approches dites corps-esprit (*mind-body*) qui consistent en l'intégration d'exercices comprenant des mouvements physiques contrôlés, des étirements complets du corps, des techniques de respiration et une composante de méditation. Cependant, l'hétérogénéité globale des études était élevée et n'a pas pu être réduite avec des analyses de modération ou

de sensibilité. De même, Sabe et al., (2020) ont mis en évidence des résultats similaires sur les SN avec là encore, une taille d'effet faible. Les conclusions étaient limitées par le fait que les études incluses n'avaient pas évalué les patients pour les SN prédominants ou les SN primaires. Ces différents résultats ont ainsi conduit les experts européens à attribuer un grade C de recommandation à l'AP dans le traitement des SN (Galderisi et al., 2021a). En effet, les experts n'ont pu recommander spécifiquement l'AP pour le traitement des SN, mais ils recommandent cependant d'envisager l'AP dans le cadre d'un ensemble de stratégies thérapeutiques visant également à améliorer la santé physique des SZ présentant des SN.

Enfin, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative de l'intervention (e-APA *vs* e-ES) sur la motivation à pratiquer une AP et ce, tant chez les SZ que chez les TVS. Cependant, les analyses intragroupes chez les SZ ont révélé une amélioration de la motivation chez les SZ-ES reflétée par une augmentation de l'indice d'autonomie relative de la BREQ-2 et une forte tendance à l'amélioration chez les SZ-APA (P = 0,060). Malgré la capacité de l'AP à promouvoir l'amélioration de la CCR et de la santé physique et mentale dans cette population comme l'avons précisé tout au long de notre travail, il existe peu d'interventions accessibles qui permettent de répondre au manque de motivation habituellement décrit chez les SZ et qui prennent en compte les barrières habituelles à la pratique d'AP rapportées par les patients (Farholm and Sørensen, 2016). Browne et al., (2021) ont conçu une intervention multicomposantes de marche de 24 semaines basée sur la théorie de la motivation (programme Physical Activity Can Enhance Life (PACE-Life) pour cibler les besoins psychologiques de base et la motivation autonome. Les auteurs ont mis en évidence une amélioration modérée de l'indice d'autonomie relative du BREQ-2 à 12 et 24 semaines ce qui conforte nos résultats. Egalement, le programme CHANGE, dont l'objectif était d'étudier l'effet d'une intervention intensive de 12 mois sur le mode de vie visant à créer une amélioration durable du profil de santé des SZ (sevrage tabagique, promotion de l'AP, amélioration des habitudes alimentaires saines, surveillance et traitement des comorbidités somatiques comme l'hypertension artérielle, le diabète ou les dyslipidémies), a intégré dans ses outils le modèle transthéorique (stades de changement), des entretiens motivationnels et l'utilisation d'une approche assertive (Jakobsen et al., 2017). Cependant, il semble que cette approche motivationnelle n'ait pas amélioré la motivation des participants à changer leur mode de vie. Une des limites principales évoquée par les auteurs concerne un biais de

sélection créé par une motivation déjà accrue à changer ses habitudes de vie, simplement en acceptant de participer à ce type d'essai clinique. D'autres programmes d'ES basés sur la promotion des changements du mode de vie ont été développés chez les patients souffrants de troubles mentaux graves (programme Lifestyle Interventions for severe mentally ill Outpatients in the Netherlands (LION) (Looijmans et al., 2017) ; programme STructured lifestyle Education for People WIth Schizophrenia (STEPWISE) (Holt et al., 2019)), mais aucun d'entre eux n'ont évalué les changements dans l'autodétermination à pratiquer une AP. Ainsi, nos résultats concernant le renforcement de la motivation à pratiquer une AP sont d'un intérêt majeur puisque nous avons par ailleurs rapporté l'existence d'une relation entre la motivation à pratiquer une AP et la CCR qui sera détaillée ci-après.

5. Liens entre la santé physique et mentale chez les patients et les volontaires sains

En ce qui concerne l'analyse des relations entre les paramètres de santé physique et mentale, nous avons mis en évidence à l'état de base (session 1), chez l'ensemble des SZ (SZ-APA et SZ-ES), des corrélations négatives significatives entre la VO2max et le score total de la SNS, le sous-score avolition-apathie de la SNS et la CGI sévérité, suggérant qu'une faible CCR était associée à des SN (et en particulier la dimension avolition-apathie) et une gravité de la maladie plus sévères. Egalement chez les SZ uniquement à l'état de base, nous avons mis en évidence l'existence d'une corrélation positive significative entre la VO2max et l'indice d'autonomie relative de la BREQ-2, suggérant que les patients qui avaient une meilleure CCR étaient ceux qui avaient un plus haut degré de motivation à pratiquer une AP. Ces résultats n'ont pas été retrouvés chez les TVS. Enfin dans notre population, la CCR, les SN (et plus particulièrement la dimension avolition-apathie) et la motivation à pratiquer une AP semblent étroitement liés.

Tout d'abord, l'association entre une faible CCR et des SN plus sévères a déjà été décrite dans la littérature en prenant en compte le sous-item PECC négative (PECC pour *psychosis evaluation tool for common use by caregivers)* (Vancampfort et al., 2013b) ou le sous-score PANSS négative (Scheewe et al., 2019). Maurus et al., (2022) n'ont quant à eux pas

mis en évidence de corrélation entre la CCR et la sévérité des SN évalués également par le sous-score PANSS négative. Les auteurs évoquent que cette absence de relation pourrait potentiellement être expliquée par le choix du sous-score de la PANSS négative pour évaluer les SN, lequel n'est pas conforme à la conceptualisation actuelle des SN puisque l'évaluation est basée uniquement sur l'observation du comportement et puisqu'elle inclut des manifestations cliniques qui ne sont pas des SN (Galderisi et al., 2021b). Le choix de cette échelle d'évaluation comporte des risques de ne pas mettre en évidence de corrélation entre la CCR et les SN (J. Firth et al., 2016; Jakobsen et al., 2018). De plus, un effet bidirectionnel entre la CCR et les SN est plausible cliniquement puisque les SZ qui présentent des SN sont moins actifs physiquement et ont donc une CCR inférieure.

Par ailleurs, bien que des études aient démontré une relation entre la motivation et le fonctionnement global, la cognition ou le devenir fonctionnel chez les SZ (Foussias et al., 2009; Gard et al., 2009; Nakagami et al., 2010; Strauss et al., 2014), aucune ne s'est intéressée à décrire la relation entre la CCR et la motivation à pratiquer une AP à travers l'utilisation du BREQ-2 comme cela a pu être décrit en population générale ou dans d'autres pathologies médicales et notamment dans la réhabilitation cardiaque chez des sujets âgés (Mikkelsen et al., 2022), chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde (Videm et al., 2022), ou chez les adolescents en surpoids (Riiser et al., 2014). Cependant chez les SZ, des niveaux plus élevés de motivation autonome ont été associés à une augmentation du niveau d'AP (Leas and McCabe, 2007; Lindamer et al., 2008; Andrew Soundy et al., 2014; Davy Vancampfort et al., 2015a; Vancampfort et al., 2013a). Ainsi, nos résultats apparaissent donc particulièrement intéressants et alimentent la littérature sur la nécessité d'associer aux programmes d'AP des stratégies de renforcement de la motivation afin d'optimiser les résultats attendus (Romain et al., 2020; Romain and Abdel-Baki, 2017).

Enfin, dans notre étude, nous avons également retrouvé une corrélation négative significative entre le score total du BREQ-2 et le sous-score de la SNS avolition-apathie ($r = -0,38$; $p = 0,027$) et une forte tendance pour le score total de la SNS ($r = -0,33$; $p = 0,054$). Cette relation, qui n'a jamais été décrite jusqu'à présent, paraît compréhensible puisque le manque de motivation représente un des principaux SN et que la dimension avolition-apathie se définit elle-même comme un faible engagement dans une activité en raison d'un manque d'intérêt et de motivation. Vancampfort et al., (2015a) et Vancampfort et al., (2013b) ont révélé

l'existence d'une corrélation négative significative entre le sous-score de régulation autonome du BREQ-2 et le sous-score PECC négative (*Psychosis Evaluation tool for Common use by Caregivers)*. Plus globalement, d'autres études ont rapporté que les SZ présentaient une plus faible motivation à s'engager dans des AP (Soundy et al., 2014; Vancampfort et al., 2013a) et que cette réduction de motivation était liée essentiellement à la présence de SN (Bassilios et al., 2014; Vancampfort et al., 2013a). Chez les SZ, la CCR serait davantage corrélée au fonctionnement cognitif plus qu'aux autres symptômes (Holmen et al., 2018; Kimhy et al., 2014).

A la fois chez les SZ et les TVS à l'état de base, nous avons mis en évidence une corrélation négative significative modérée à forte entre la VO2max et le score total de la MFI-20, suggérant qu'une meilleure CCR était associée à de plus faibles niveaux de fatigue. Egalement, nous avons retrouvé une corrélation positive significative entre la VO2max et le score total de l'ISP-25, suggérant qu'une meilleure CCR était associée à une meilleure estime de soi (Vancampfort et al., 2012; Yoon et al., 2016). Concernant la fatigue et la CCR, à notre connaissance, aucune étude n'a évalué l'existence de telles relations chez les SZ, ce qui rend nos résultats particulièrement pertinents. Seules quelques études ont évalué la relation entre la CCR et la fatigue évaluée par la MFI-20 chez des patients atteints de tumeurs ou de cancers essentiellement (Brooke et al., 2022; van Coevorden-van Loon et al., 2022). Une seule étude a évalué les propriétés psychométriques de la MFI-20 chez les SZ bien que la fatigue soit fréquemment rapportée dans cette population en lien notamment avec les SN ou la sédation liée aux antipsychotiques (Hedlund et al., 2015). Afin de mieux comprendre ce qui pourrait sous-tendre des relations entre CCR et fatigue chez les SZ, nous nous sommes également interrogés sur le rôle que pouvaient occuper les SN dans cette association. Nous avons mis en évidence une corrélation significative entre la MFI-20 et les SN (SNS totale, $r = 0,62$, $P < 0,001$) et notamment dans sa dimension avolition-apathie (SNS avolition-apathie, $r = 0,62$, $P < 0,001$; BNSS avolition-apathie, $r = 0,39$, $P = 0,019$) suggérant qu'un plus haut niveau de fatigue était lié à la sévérité des SN. Une fois encore, les SN et plus spécifiquement la dimension avolition-apathie, pourraient donc représenter une dimension centrale. Ainsi chez les SZ, la CCR, la fatigue et les SN seraient étroitement corrélés.

Chez les TVS uniquement à l'état de base, nous avons retrouvé une corrélation positive significative modérée entre la VO2max et le score total du GPAQ dans le sens où les TVS qui

avaient une meilleure CCR étaient ceux qui avaient un plus haut niveau d'AP. Ces résultats n'ont pas été retrouvés chez les SZ, ce qui pourrait signifier que chez les SZ, niveau d'AP et CCR seraient deux entités différentes qui pourraient évoluer indépendamment l'un de l'autre comme cela a été décrit par Engh et al., (2019).

A la fois chez les SZ et les TVS, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre les changements de VO2max en pré- et post-intervention et les variables de la santé mentale et du bien-être à l'état de base. De même, aucune corrélation n'a été mise en évidence entre le changement de VO2max et les changements des variables de santé mentale et de bien-être en suivi longitudinal. Cette absence de résultat ne nous a pas permis d'identifier des facteurs de réponse à l'AP chez nos patients. Néanmoins, très peu d'études ont évalué ces paramètres. A titre d'exemple, Bang-Kittilsen et al., (2021) ont mis en évidence une corrélation négative entre les changements de VO2max et ceux concernant les symptômes dépressifs chez des SZ recevant un programme de HIIT pendant 12 semaines. Pajonk et al., (2010) ont quant à eux mis en évidence une corrélation positive entre les changements de VO2max avec ceux du volume hippocampique et du fonctionnement cognitif après un programme d'AP de 3 mois. Les changements dans l'efficience cognitive ont également été décrits comme associés à l'évolution de la VO2max (Kimhy et al., 2015).

II. Forces et limites de l'étude

1. Forces

La première force de notre étude concerne son design. En effet, quatre groupes de participants ont été constitués soit par randomisation (SZ-APA et SZ-ES), soit par appariement (TVS-APA et TVS-ES) selon des critères d'âge, de genre et de niveau d'AP. Ces 4 groupes étaient comparés ensemble au cours d'un suivi longitudinal afin de mettre en évidence des effets différentiels de l'intervention (e-APA *vs* e-ES) et/ou du diagnostic (SZ *vs* TVS) sur de multiples variables, ce qui n'a encore jamais été analysé dans le même temps à notre connaissance, telles que des données de condition physique, de niveau et de motivation à pratiquer une AP, des données physiologiques, biologiques et cliniques (en plus des données d'imagerie

cérébrale multimodale, de rythmes circadiens, d'actimétrie et de neurocognition que je n'ai pas analysées dans ce travail). En effet, la plupart des autres études étaient composées de seulement deux groupes de participants (patients uniquement), l'un recevant l'intervention active (AP), l'autre une intervention contrôle non-active (liste d'attente, traitement habituel, jeux vidéo ou baby-foot) (Bang-Kittilsen et al., 2022; Tumiel et al., 2019). Pour seulement certaines d'entre elles, le groupe contrôle était constitué d'une intervention thérapeutique telle que de la remédiation cognitive (McGurk et al., 2021; Nuechterlein et al., 2022) ou différents types d'AP (Bredin et al., 2021; García-Garcés et al., 2021b). Enfin, une infime partie des études a intégré un groupe contrôle constitué de TVS (Andersen et al., 2018; Malchow et al., 2016; Thomas W. Scheewe et al., 2013; Svatkova et al., 2015; Szortyka et al., 2021).

Par ailleurs, l'étude PEPSY V@SI proposait un volume d'APA important qui couvrait une période de 16 semaines (32 séances au total) représentant une durée importante comparativement à la majeure partie des études qui couvraient une durée moyenne de 12 semaines (Falkai et al., 2022). Le maintien de l'investissement des participants sur cette durée a probablement été rendu possible grâce à l'utilisation des technologies électroniques (*cf* V.III. I.2. Faisabilité et acceptabilité du protocole PEPSY V@SI).

Une autre force de notre étude concerne son originalité par l'utilisation de la visioconférence. En effet, l'utilisation des technologies électroniques basées sur internet nous a permis de dispenser les deux interventions à un plus grand nombre de participants sans restriction géographique ou de contrainte liée à des déplacements puisque des participants domiciliés dans différents départements (Calvados, Cotentin, Eure, Manche, ou Seine-Maritime) ont pu être inclus dans l'étude. D'autre part, l'utilisation de ces technologies a permis d'inclure des participants aux caractéristiques socioprofessionnelles différentes, notamment en ce qui concerne leur activité professionnelle. En effet, bien que la majeure partie des SZ étaient sans emploi (74,3%), 95,8% des TVS exerçaient une profession au moment de leur participation au protocole. La planification des séances d'e-APA ou d'e-ES étant réalisée d'une séance à l'autre, les enseignants en APA et les chercheurs pouvaient apporter une certaine souplesse d'organisation dans le but de renforcer et maintenir l'investissement des participants dans l'étude. De même, comme détaillé plus haut, l'utilisation de la visioconférence pour dispenser de l'APA est faisable et acceptable comme en témoignent les taux élevés de rétention et de participation comparativement aux données

de la littérature sur les protocoles d'AP réalisés chez des SZ et plus globalement dans les essais cliniques contrôlés randomisés évaluant les bénéfices d'une intervention pharmacologique (Stubbs et al., 2018; D. Vancampfort et al., 2015; Vancampfort et al., 2016). Enfin, l'utilisation de la visioconférence s'est révélée d'autant plus pertinente durant les confinements successifs liés à la pandémie de COVID-19 survenue au cours du protocole. En effet durant cette période, les services de santé mentale dans de nombreuses régions du monde ont dû se réorganiser et ont rapidement adopté ces nouvelles technologies pour maintenir une prestation de soins efficace (Barnett et al., 2021; Lal et al., 2022; Pandarakalam, 2021). Aussi, la mise en évidence d'une augmentation de la VO2max chez les participants ayant reçu l'e-APA révèle que ce type d'interventions à distance serait d'une efficacité comparable à des programmes d'APA classiques dispensés en face-à-face comme cela a été décrit chez des séniors en bonne santé (Kuldavletova et al., 2021; Langeard et al., 2022).

Également, le choix du type d'intervention évaluée dans notre protocole en fait une force. Tout d'abord, bien qu'une des interventions était dite « active » (e-APA) et l'autre « inactive » (e-ES), chacune d'entre elle pouvait apporter des bénéfices cliniques tant sur le plan de la santé mentale que sur le plan de la santé physique des participants. Comme évoqué dans le cadre théorique de ce travail de thèse, les bénéfices de l'AP ne sont plus à démontrer chez les SZ. En revanche, très peu d'études ont évalué les bénéfices d'un programme d'APA dont les caractéristiques sont basées sur les capacités physiques et physiologiques de chacun des participants ainsi que sur leurs motivations et leurs attentes. En effet, la plupart des protocoles étudiés dans la littérature concernent des programmes standardisés d'exercices en aérobie (sur vélo ergométrique ou tapis de course), des exercices de renforcement musculaire, des activités mixtes, ou du HIIT (Bredin et al., 2021; Chalfoun et al., 2016). Les interventions d'APA proposées dans le cadre du protocole PEPSY V@Si étaient réalisées en milieu écologique, autrement dit en fonction du matériel et équipement à disposition du participant dans son environnement de vie usuel. De plus, chaque séance était adaptée aux attentes des participants et le contenu des séances pouvait varier d'une séance à l'autre tout en essayant de respecter une intensité moyenne des exercices situés entre 60 à 75% de la FCM des participants. Par ailleurs, bien que l'e-ES n'ait pas constitué une intervention « active » au même titre que l'e-APA, il n'en reste pas moins qu'elle puisse également entraîner des bienfaits en termes de changements de comportements comme cela a été décrit

dans les études évaluant les bénéfices d'un programme d'ES ou d'intervention sur le mode de vie. En effet, différents types d'interventions visant à améliorer la santé physique par l'adoption d'une hygiène de vie saine chez les SZ ont été évalués plus récemment dans la littérature et accordent une place importance à l'ES. À titre d'exemple, les résultats de la méta-revue de Vancampfort et al., (2019), recensant les données de 27 méta-analyses représentant 47 231 patients et comparant les effets d'interventions pharmacologiques et non pharmacologiques ciblant la perte de poids, a révélé que les interventions les plus efficaces concernaient celles proposant des conseils sur le mode de vie (SMD = -0,98), de l'AP (SMD = -0,96), de la psychoéducation (SMD = -0,77) et enfin des co-prescriptions pharmacologiques. En effet, un certain nombre de programmes d'ES visant à modifier les comportements ont été étudiés dans la littérature (Fernández-Abascal et al., 2021; Tumiel et al., 2019) tels que le programme STEPWISE (Gossage-Worrall et al., 2019; Holt et al., 2019), CHANGE (Jakobsen et al., 2017; Speyer et al., 2015), ou LION (Looijmans et al., 2017) et ont apporté des bénéfices essentiellement sur les mesures anthropométriques (poids, IMC, périmètre abdominal). Enfin, le caractère individualisé des interventions en visioconférence reproduisant des échanges en face-à-face entre le participant et les professionnels fait de notre protocole un atout majeur. En effet, les avantages d'une stratégie individuelle tels que des conseils personnalisés, la satisfaction des besoins spécifiques du patient et la mise en place d'un plan d'action sur mesure surpassent les avantages des séances de groupe en ce qui concerne les interventions basées sur le mode de vie ciblant l'amélioration de la santé physique (Vancampfort et al., 2019).

Une autre force de l'étude concerne le choix du critère d'évaluation principal la mesure de la VO2max étant décrite comme le *gold standard* de l'évaluation de la CCR. En effet, il s'agit d'un critère d'évaluation fiable, reproductible, objectif et détaché de tout biais d'évaluation. Falkai et al., (2022) insistent sur l'utilisation de la VO2max pour évaluer les bénéfices des programmes d'AP sur les CCR des participants. En effet, d'autres études utilisent des mesures environnementales pour évaluer la CCR comme le test de marche des 6 minutes qui est un test plus accessible en pratique clinique mais moins fiable sur le plan physiologique (Bernard et al., 2015; García-Garcés et al., 2021b; Szortyka et al., 2021).

Enfin, la qualité de l'évaluation des SN représente un atout majeur de notre étude. En effet, nous avons évalué ces symptômes à l'aide de trois échelles, deux hétéro-évaluations

(PANSS et BNSS) et une auto-évaluation (SNS) afin de respecter au mieux les recommandations en termes d'évaluation de cette dimension symptomatique (Galderisi et al., 2021b; Tréhout and Dollfus, 2018) mais également dans le but de mettre en évidence des effets différentiels de l'AP sur les deux sous-dimensions avolition-apathie et réduction de l'expressivité évalués uniquement par la BNSS et la SNS. La plupart des autres études, évaluant les bénéfices de l'AP sur les SN, utilisaient uniquement le sous-score de la PANSS négative (Bang-Kittilsen et al., 2022; Bredin et al., 2021; Maurus et al., 2022; Swora et al., 2022; Vogel et al., 2019) ou bien la Scale of the Assessment of Negative Symptoms (SANS) (Swora et al., 2022; Vogel et al., 2019). Cependant, ces deux échelles ne sont pas conformes à la conceptualisation actuelle des SN puisque l'évaluation est basée uniquement sur l'observation du comportement. Par ailleurs, il existe un chevauchement substantiel avec l'évaluation du fonctionnement. Ces échelles ont donc une mauvaise discrimination des symptômes négatifs secondaires et enfin elles incluent des manifestations cliniques qui ne sont pas des SN. Aucune des études sur l'AP n'a utilisé la BNSS ou la SNS pour évaluer les bénéfices des programmes d'AP sur les SN. Ces dernières sont cependant plus pertinentes parce qu'elles permettent une évaluation précise des 5 dimensions des SN telles que définies par la déclaration de consensus NIMH MATRICS et parce que l'évaluation de l'avolition et du retrait social est basée à la fois sur l'évaluation des comportements et des expériences internes. D'autre part, il nous a semblé intéressant d'utiliser l'échelle d'auto-évaluation SNS car il est décrit dans la théorie de l'auto-détermination que la motivation intrinsèque à pratiquer une AP est conditionnée par le plaisir et la satisfaction que l'AP procure à l'individu et que ces paramètres d'autosatisfaction sont justement évalués par cette échelle.

2. Limites

Certaines limites de notre étude sont toutefois à mentionner. Tout d'abord, et bien que cet argument puisse représenter une force de notre étude, le type d'AP proposé, autrement dit l'APA, peut présenter une première limite en termes de comparabilité intra- et inter-individuelle des séances. En effet, chaque séance était adaptée au jour le jour pour les participants en fonction de leur motivation, de leur forme physique et de leurs attentes. Cela signifie que pour un même participant, les séances d'e-APA pouvaient varier d'une séance à

l'autre en termes de type d'exercice, d'intensité, ou de progression (la fréquence, le volume et la durée restant comparable pour chaque séance). De même, des différences entre chaque participant ont pu être notées dans le sens où les séances d'e-APA n'étaient pas spécifiquement comparables d'un individu à l'autre pour les raisons évoquées ci-dessus. Les résultats mitigés de notre étude sur certaines variables pourraient être expliqués par un effet dose-réponse de l'AP sur certaines dimensions symptomatiques de la schizophrénie comme cela a été décrit pour les TC (Shimada et al., 2022; Vidoni et al., 2015) ou dans la dépression (Pearce et al., 2022).

Par ailleurs, le *design* de notre étude était un protocole en ouvert en groupes parallèles évaluant l'impact de deux groupes interventionnels, ce qui implique l'absence de double aveugle concernant les participants et les évaluateurs, comme cela est le cas dans la plupart des études évaluant les bénéfices d'interventions totalement différentes comme de l'AP, de l'ES ou de la remédiation cognitive à la différence des essais cliniques portant sur les médicaments. En effet, il est le plus souvent impossible dans les essais non-pharmacologiques de préserver un double aveugle pour des raisons éthiques ou pratiques (Boutron et al., 2007). Egalement, les évaluateurs n'étaient pas en aveugle de l'intervention lors de la passation des échelles d'hétéro-évaluation ce qui peut induire un biais d'évaluation. Dans le domaine de l'AP, la plupart des études conservent l'aveugle du clinicien (R. S. Kern et al., 2020; T. W. Scheewe et al., 2013; Wang et al., 2018). Cependant, afin de limiter ce biais prévisible, la majeure partie des patients ont été évalués par le même clinicien tout au long du protocole afin de limiter au maximum les biais de jugement.

Une autre limite concerne les faibles effectifs de notre population d'étude, notamment en ce qui concerne les TVS. En effet, ceci peut s'expliquer par le fait que les SZ ont été randomisés dans un premier temps et que les TVS ont été appariés aux SZ dans un second temps. Nous avons ainsi rencontré plus de difficulté à recruter les TVS que les SZ, de par les critères d'appariement et du fait de la lourdeur du protocole car tous les TVS étaient en activité professionnelle. Egalement, les périodes de restriction sanitaire et de confinement successifs liés à la pandémie de COVID-19, ont considérablement impacté le rythme de recrutement des participants à partir du mois de mars 2020. Sept des 35 SZ inclus dans l'étude (20%) (4 SZ-APA et 3 SZ-ES) et 14 des 24 TVS (58,3%) (8 TVS-APA et 6 TVS-ES) ont été concernés par ces restrictions durant leur participation au protocole. Nous n'avons pas analysé l'impact

de ces mesures sur le comportement des participants, à savoir l'augmentation ou la réduction de leur niveau d'AP ou de comportement sédentaire, les modifications de l'hygiène alimentaire, du sommeil, des consommations de substances psychoactives ou encore du niveau de stress et de dépression qui sont variables selon les individus (Kass et al., 2021; Matthews et al., 2022; Pouget et al., 2022) et pourraient avoir impacté l'ensemble des variables étudiées chez les participants. Toutefois, en aucun cas le COVID-19 n'a représenté un motif de sortie d'étude. Enfin, les financements de l'étude étaient couverts jusqu'au mois de juin 2021, cela ne nous a pas permis de recruter l'ensemble des TVS.

Enfin, une dernière limite concerne l'absence de période de *follow-up* au décours du protocole. En effet, comme le changement de mode de vie doit être permanent et durable pour que les participants puissent expérimenter des bénéfices issus des interventions, la plupart des auteurs indiquent que les interventions doivent durer au moins six mois (Fernández-Abascal et al., 2021; Sabe et al., 2020) et doivent fournir des suivis sous la forme de séances de rappel pour le contrôle comportemental de l'alimentation et de l'AP (Bonfioli et al., 2012; Hassan et al., 2019), que nous n'avons pas réalisé.

III. Conclusions

Nos résultats viennent confirmer les données existantes et précisent que les SZ présentent une moins bonne condition physique comparativement aux TVS et, en particulier, une CCR réduite. De plus, notre étude vient apporter des éléments de compréhension nouveaux permettant de mieux cerner les corrélats entre la santé mentale et la CCR chez les SZ, laquelle serait associée à la sévérité des SN et, en particulier, à la dimension avolition-apathie, mais également à la motivation à pratiquer une AP, à la fatigue et à l'estime de soi, relations qui n'ont encore jamais été décrites dans une étude similaire. Il apparaît ainsi que les SN occupent, d'une part, une place centrale dans le devenir fonctionnel des SZ en tant que facteur de mauvais pronostic, et que, d'autre part, ils puissent impacter directement la santé physique des patients et majorer le risque de MCV constitutionnellement plus élevé dans cette population. Ceci justifie ainsi la nécessité d'y accorder une attention particulière dans

l'évaluation et la prise en charge globale des SZ. Par ailleurs, nous avons montré que l'utilisation des technologies électroniques appliquées à l'APA était hautement faisable et acceptable chez les SZ. L'e-APA permettrait de cibler un plus grand nombre de participants en dépassant certaines barrières habituelles, d'autant plus marquées durant la pandémie de COVID-19 qui a considérablement impacté l'hygiène de vie des patients, limité leur possibilité de pratiquer une AP régulière à l'extérieur ou en groupe entraînant ainsi une sédentarisation des patients encore plus grande.

Les résultats principaux de notre étude démontrent que les SZ randomisés dans le groupe e-APA ont amélioré significativement leur CCR comparativement à ceux du groupe e-ES. De même, les SZ-APA ont présenté une réduction des comportements sédentaires et du LDL-cholestérol suggérant que l'e-APA peut améliorer les paramètres de la santé physique et réduire les FDRCV. Enfin, une réduction des symptômes psychotiques, positifs et généraux a été rapportée chez l'ensemble des SZ ayant participé au protocole mais, plus spécifiquement, l'e-APA a entraîné une réduction des SN et de la dimension avolition-apathie décrite comme peu accessible aux approches médicamenteuses usuelles, ce qui en fait un outil thérapeutique adjuvant novateur et prometteur. Cependant, l'amélioration de la CCR chez les SZ-APA n'était pas corrélée à l'amélioration des symptômes contrairement à ce que nous avions imaginé, ceci pouvant être expliqué par le faible effectif de notre population d'étude et un manque de puissance. D'autre part, nous n'avons pas mis en évidence de profil spécifique de patient pouvant davantage bénéficier de ce type d'intervention, suggérant que l'e-APA pourrait être proposée à la plupart des patients et ce, indépendamment de la sévérité de leur trouble. En revanche et comparativement aux TVS, la réponse cardiorespiratoire à l'e-APA semblerait atténuée chez les SZ, possiblement en lien avec la symptomatologie propre de la schizophrénie mais également en lien avec les dysfonctionnements autonomiques inhérentes à la schizophrénie ou encore en lien avec les effets des antipsychotiques.

Ainsi, la présente étude confirme les bienfaits de l'AP chez les SZ. Elle fournit par ailleurs un aperçu des bénéfices supplémentaires apportés par l'e-APA qui représente une approche thérapeutique originale et efficace dans cette population, laquelle nécessite d'être davantage déployée en pratique clinique courante. Elle permettrait de réduire les SN et améliorer la condition physique, tous deux étroitement liés au pronostic évolutif de la maladie, tant sur le plan physique que mental. Enfin, les bénéfices apportés par le programme

d’e-ES en termes d’amélioration de la motivation à pratiquer une AP suggèrent que les programmes d’APA devraient associer systématiquement de l’ES ou des stratégies motivationnelles spécifiques afin de renforcer les bénéfices apportés par de telles interventions.

VI. PERSPECTIVES DE THÈSE

I. PERSPECTIVES DE RECHERCHE

I. Poursuite des analyses de l'étude PEPSY V@SI

Je souhaite pouvoir partager les résultats de mon travail de thèse sous la forme de publications scientifiques, de communications orales et affichées dans des congrès nationaux et internationaux. Une publication sous la forme d'un article est actuellement en préparation.

Par ailleurs et dans la continuité de mon travail de thèse pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine soutenue en 2015 intitulé « Les déficits cognitifs dans la schizophrénie et leur prise en charge psychopharmacologique : état des lieux et perspectives » dans lequel je faisais état des limites des approches pharmacologiques actuelles dans l'amélioration des déficits cognitifs chez les SZ et où j'abordais brièvement la place de l'AP comme traitement adjonctif original et prometteur, je souhaite poursuivre les analyses des données cognitives issues de l'étude PEPSY V@SI dans la perspective d'évaluer les effets du programme d'e-APA sur cette dimension symptomatique et les confronter aux données de la littérature qui décrivent chez les SZ une amélioration des performances cognitives globales et plus spécifiquement dans le domaine de la cognition sociale, de la mémoire de travail et de l'attention (Firth et al., 2017b; Shimada et al., 2022), de l'apprentissage verbal et de la mémoire, du raisonnement et de la résolution de problèmes (Xu et al., 2022). Pris ensemble, l'AP est désormais une recommandation dans l'arsenal thérapeutique des TC (grade de recommandation B) (Vita et al., 2022) et les mécanismes neurobiologiques sous-jacents semblent solliciter des changements dans le volume total de substance grise et plus particulièrement de la région hippocampique, une augmentation de l'épaisseur corticale, une augmentation des niveaux périphériques du facteur de croissance neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) et une stimulation de la plasticité cérébrale (Firth et al., 2017a; Maurus et al., 2019). Cependant, la plupart de ces études concernaient de l'exercice physique en aérobie et aucune d'entre elle n'a évalué les bénéfices d'un programme d'APA sur la cognition.

D'autre part, les données recueillies dans le cadre du protocole PEPSY V@Si sont abondantes et n'ont pu être traitées dans leur intégralité dans ce travail de thèse. Au sein de notre équipe, nous avons le projet de poursuivre les analyses de ces données. Concernant l'imagerie anatomique, l'analyse de l'impact de l'e-APA sur la volumétrie hippocampique et de ses sous-champs est en cours afin de mieux comprendre les effets de cette intervention sur la plasticité cérébrale, représentant l'objectif principal de l'étude PEPSY V@SI. Une publication scientifique sous la forme d'un article est en préparation : Leroux E, **Tréhout M**, Bigot L, Turgis A, Reboursiere E, Vincent C, DeFlores R, Morello R, Guillin O, Quarck G, Herbinet A, Dollfus S. Effect of web-based adapted physical activity program (e-APA) on hippocampal volumes in patients with schizophrenia.

De même, les données en imagerie par tenseur de diffusion (DTI) sont en cours d'analyse afin d'évaluer l'impact de l'e-APA sur l'intégrité des fibres de substance blanche et un résumé pour une communication affichée dans un congrès national a été soumis : Masson L, Leroux E, Bigot L, Quarck G, Herbinet A, **Tréhout M**, Dollfus S. Schizophrénie : Liens entre activité physique, substance blanche et symptomatologie. 21e Congrès de l'Encéphale, Jan 2023, Paris, France. Les données de spectroscopie sont également en cours d'analyse afin de mieux cerner les mécanismes sous-tendant les effets de l'APA sur la plasticité hippocampique et préciser si une augmentation des métabolites hippocampiques comme le glutamate ou le N-acetyl aspartate pourraient expliquer les bénéfices observés sur le plan cérébral. Deux résumés ont été soumis pour des communications affichées, l'un dans un congrès international avec acte, l'autre dans un congrès national : Metivier L, Briend F, **Tréhout M**, Bigot L, Quarck G, Herbinet A, Leroux E, Dollfus S. Impact of adapted physical activity on hipocampal N-Acetyl Aspartate in patients with schizophrenia. 31th European Congress of Psychiatry, Mar 2023, Paris, France et Metivier L, Briend F, **Tréhout M**, Leroux E, Dollfus S. Quantification en spectroscopie par résonance magnétique du proton du N-Acetyl Aspartate et du complexe glutamate-glutamine hippocampique chez des patients souffrant de schizophrénie. 21e Congrès de l'Encéphale, Jan 2023, Paris, France. Par ailleurs, les données d'actimétrie ont également été analysées et ont donné lieu à une communication affichée sous la forme d'un poster dans deux congrès nationaux : Poupon A, **Tréhout M**, Leroux E, Bigot L, Quarck G, Dollfus S. Activité Physique Adaptée à distance et sédentarité dans la schizophrénie. 20e Congrès de l'Encéphale, Jan 2022, Paris, France et 5e Journée de Psychiatrie

Normande, Avr 2022, Rouen, Fance ; 9e édition du Forum du GDR, Nov 2021, Vanves, France. Enfin, une dernière communication affichée sous la forme d'un poster concernant les données d'imagerie cérébrale et particulièrement de débit sanguin cérébral a fait l'objet d'une communication affichée sous la forme d'un poster lors d'un congrès local : Mevel K, Leroux E, **Tréhout M**, Jego S, Naveau M, Delcroix N, Herbinet A, Moussay S, Quarck G, Dollfus S. Impact d'un programme d'activité physique sur le debit sanguine cérébral dans la schizophrénie. 4e Journée de Psychiatrie Normande, Mar 2019, Caen, France.

Mon implication et ma contribution dans le protocole PEPSY V@SI m'ont permis de souligner un certain nombre de points forts et de limites décrits plus haut. Basé sur ces constatations, des axes d'amélioration et des perspectives nouvelles ont ainsi émergé, de même que des questionnements supplémentaires. Nous nous sommes notamment questionnés sur l'impact que pouvait avoir le SMet sur la CCR des SZ, cependant, les faibles effectifs de nos sous-groupes de patients ne nous ont pas permis de procéder à ce type d'analyses. Il a pourtant été décrit dans la littérature que les SZ qui présentent un SMet présentent une moins bonne condition physique, laquelle est corrélée à la sévérité des SN (Jakobsen et al., 2017). De même, il ne nous a pas été possible d'explorer l'impact des traitements, et notamment la posologie et le type d'antipsychotique (la clozapine notamment au regard de sa mauvaise tolérance cardiométabolique) sur la CCR bien que certaines équipes aient pu évoquer ces aspects dans leurs travaux (Hirschbeck et al., 2022; D. D. Kim et al., 2018; Lappin et al., 2018). Même si cela n'a pas été décrit dans la partie matériels et méthodes ni dans nos résultats, nous avons tout de même recherché l'existence de différences de VO2max à la session 1 chez les patients recevant de la clozapine (SZ-CLO+) comparativement à ceux qui n'en recevaient pas (SZ-CLO-). Ces analyses complémentaires ont révélé que les SZ-CLO+ présentaient une VO2max inférieure aux SZ-CLO-. De même et chez l'ensemble des SZ, nous avons analysé les corrélations entre la VO2max et les doses d'antipsychotiques en équivalents chlorpromazine à la session 1 et avons noté une corrélation significative négative entre ces deux variables, suggérant que la dose du traitement pouvait impacter directement la CCR des SZ. Il serait donc intéressant de poursuivre ces analyses dans un travail ultérieur afin de mieux caractériser le profil des SZ qui pourraient davantage bénéficier des interventions en APA.

Enfin, nous avons le souhait de pouvoir partager le programme d'e-ES après autorisation des membres du consortium PEPSY V@SI, de le valider sous la forme d'un

programme d'ES ou de le déclarer sous la forme d'un programme d'Éducation Thérapeutique du Patient par l'Agence Régionale de Santé dans la perspective de pouvoir évaluer ses bénéfices et l'utiliser plus largement dans d'autres protocoles de recherche mais également en soins courants. Le projet serait, une fois le programme validé, de pouvoir créer un programme associant de manière simultanée de l'e-APA et de l'e-ES afin d'optimiser les bénéfices attendus par chacune de ces approches. La perspective de cette démarche serait de répondre aux attentes du 4e PNNS (2019-2023) qui insiste, dans son 3e Axe intitulé « Mieux prendre en charge les personnes en surpoids, dénutries ou atteintes de maladies chroniques » - Objectif 19 : « Développer l'offre et le recours à l'APA à des fins d'appui thérapeutique », sur la nécessité à moyen terme de favoriser le lien avec les actions d'ETP dans le cadre du parcours de soins des patients souffrant d'une ALD et de promouvoir les activités éducatives cibles conformément aux recommandations de la HAS.

II. Extension du protocole PEPSY V@SI

Dans la continuité du protocole PEPSY V@SI, j'ai pu constituer un dossier et adresser une lettre d'intention pour l'appel à projet Programme Hospitalier de Recherche Clinique-National en 2018 qui s'intitulait « EffetS Cardiorespiratoires et psychiques d'un programme d'Activité Physique adaptée à Distance (E-APA) chez des patients atteints de troubles schizophréniques : étude contrôlée, randomisée, multicentrique (ESCAPED) » dans le but d'augmenter les effectifs de la population d'étude et d'élargir la recherche de biomarqueurs de la réponse à l'APA. Cette étude se basait sur un *design* similaire à celui de l'étude PEPSY V@SI et avait pour objectifs d'évaluer les effets d'un programme de 16 semaines d'e-APA délivré en visioconférence en temps réel sur la CCR, les variables cliniques, cognitives, biologiques (et notamment des facteurs de croissance tels que le BDNF, l'IGF-1 et le VEGF), physiologiques et d'imagerie cérébrale (volumétrie hippocampique). Dix équipes de psychiatrie universitaire avaient répondu à l'appel (Paris SHU Sainte-Anne, Montpellier, Dijon, Rennes, Saint-Etienne, Rouen, Poitiers, Clermont-Ferrand, Nancy et Brest). Cependant, nous n'avons pas obtenu d'avis favorable à cette lettre d'intention, la remarque principale des

experts était liée au fait que ce PHRC-N nécessitait une étude pilote, ce qui est fait ce jour puisque l'étude PEPSY V@SI est désormais terminée.

Nous avons donc le projet de proposer à nouveau une candidature à ce type d'appel à projets nationaux ou interrégionaux dans la perspective de poursuivre les travaux initiés dans PEPSY V@SI et d'augmenter les effectifs de notre population d'étude.

III. Projet visant à améliorer le pronostic des troubles addictifs et mentaux par une médecine personnalisée

Ce projet qui s'inscrit dans le cadre d'une Fédération Hospitalo-Universitaire (FHU A^2M^2P), coordonnée par le Pr Sonia Dollfus et qui a vu le jour le 1er janvier 2021 pour une durée de 5 ans, a pour objectif d'améliorer le pronostic des troubles mentaux et addictifs par une médecine personnalisée. Elle fédère les services hospitalo-universitaires de psychiatrie et d'addictologie des CHU d'Amiens, de Caen et de Rouen, les unités de recherche labellisées sur ce même territoire et l'ensemble des services de psychiatrie sur la région Normandie pour développer de manière transversale des projets de soins et de recherche sur les pathologies fréquentes, invalidantes et dont leurs comorbidités sont particulièrement fréquentes. Le projet scientifique a pour objectif d'agir à tous les stades des troubles addictifs et mentaux et comporte plusieurs groupes de travail. Il aura comme objectifs : (1) de déterminer des biomarqueurs psychologiques, biologiques (génétiques et inflammatoires) et cérébraux (imagerie cérébrale multimodale) permettant un meilleur repérage des troubles débutants, un diagnostic et une prise en charge plus précoce ; (2) de démontrer l'efficacité de thérapeutiques innovantes adjuvantes aux psychotropes (méditation, activité physique adaptée, neurostimulation cérébrale, remédiation cognitive) ; (3) de développer des outils novateurs s'appuyant sur les nouvelles technologies numériques et l'e-santé (télémédecine, intelligence artificielle, *ecological momentary assessment* et *ecological momentary interventions*) ; (4) de développer une recherche translationnelle où approches cliniques et précliniques seront combinées pour étudier les mécanismes moléculaires et cellulaires des pathologies ; (5) et d'intégrer la dimension éthique et réglementaire des outils numériques et de l'intelligence artificielle dans le domaine de la santé mentale ainsi que ceux dans le

domaine de la recherche médicale. Le projet de soins sera mené en articulation avec le projet scientifique, et ce en lien avec le développement de structures de soins territoriales et régionales (Equipe Mobile de Soins Intensifs pour les jeunes développant une pathologie psychotique, Centre de Ressource de Psychotraumatologie, Centre Ressource de Réhabilitation, unités de soins pour les pathologies résistantes).

Les projets de la FHU se divisent en 6 sous-ensembles de travaux appelés « workpackages » (WP), dont 3 WP sont transversaux (4, 5 et 6) : WP1 : troubles du spectre psychotique et autistique ; WP2 : troubles anxieux et dépressifs ; WP3 : troubles addictifs et pathologies duelles ; WP4 phénotypes digitaux et nouvelles technologies ; WP5 : enjeux éthiques et réglementation de la recherche en santé mentale ; WP6 : enseignement et formation. Je suis pour ma part impliqué dans le WP1 qui regroupe des travaux et projets autour de 4 axes : la prévention et la détection précoce de la psychose ; les biomarqueurs de la réponse à une thérapeutique adjuvante aux antipsychotiques dont fait partie l' « Étude des effets cliniques et cérébraux de l'APA à distance (e-APA) chez des patients présentant des troubles psychotiques : étude PEPSY V@SI » ; le modèle multifactoriel de schizophrénie et l'impact des différentes thérapeutiques : une approche translationnelle ; l'approche génétique dans le trouble du spectre de l'autisme.

Mon implication dans cette FHU en tant qu'investigateur me permettra de poursuivre des travaux de recherche sur la thématique de l'AP dans le champ de la santé mentale comme cela va être le cas prochainement avec le lancement du projet ACTIMICE (développé ci-après) mais également de développer et promouvoir l'AP en pratique clinique courante.

IV. Étude de l'efficacité de l'activité physique seule ou combinée à un traitement antipsychotique dans un modèle animal de schizophrénie

Je suis impliqué en tant que partenaire dans un projet intitulé « Effets de l'activité physique combinée ou non à un traitement médicamenteux dans un modèle translationnel de schizophrénie (ACTIMICE) » coordonné par le Docteur Valentine BOUET, Maître de

Conférences, dont la candidature a reçu un avis favorable en mai 2022 dans le cadre des Réseaux d'Intérêts Normands « Emergent » / Agence Nationale de la Recherche. L'objectif de cette étude sera de transposer en pré-clinique chez la souris les travaux cliniques visant à étudier les effets de l'AP sur les symptômes cognitifs mais également sur les effets indésirables associés aux antipsychotiques. Ce projet propose d'utiliser un modèle pharmacologique de schizophrénie chez la souris (traitement chronique à la phencyclidine) et d'étudier l'impact de l'AP au niveau comportemental, cérébral, physiologique et moléculaire *ex-vivo* (électrophysiologie) et *post-mortem* (immunohistochimie). Il associe deux équipes de recherches hébergées au GIP Cyceron, l'équipe UMR-S 1075 COMETE et l'équipe UMR-S 1237 PhIND-Neuropresage.

V. Pistes pour de futurs projets de recherche

La mise en œuvre et l'analyse des données issues du protocole PEPSY V@SI m'ont permis de faire émerger des pistes nouvelles autour de projets de recherche futurs.

Tout d'abord en ce qui concerne la population d'étude, il serait intéressant de proposer un programme similaire à des sujets jeunes, à un stade évolutif précoce de leur maladie (PEP, PES). La littérature sur les effets bénéfiques de l'AP dans cette population de patients est beaucoup moins abondante que chez les SZ (Fernández-Abascal et al., 2021; Lavebratt et al., 2021; Midtgaard et al., 2021). La revue sélective de Romain et al., (2021) que j'ai eu le plaisir et l'honneur de pouvoir réviser, apporte des éléments d'informations complets sur cette question. Il apparaît que ces jeunes patients présentent des comorbidités et des besoins spécifiques en termes d'interventions précoces qui se basent sur le fait que l'évolution de la psychose au cours des premières années pourrait prédire de manière significative son issue à long terme. L'intervention précoce repose sur l'hypothèse de la période critique qui vient accentuer l'importance des premiers stades de la maladie et sur les données scientifiques sur les conséquences délétères de la mise en place retardée d'un traitement (durée de psychose non-traitée) (Iyer and Malla, 2014; Thibaudeau et al., 2021). Elle minimiserait le risque de rechute et maximiserait le potentiel de rétablissement dans les 2 à 5 premières années suivant le début de la maladie, représentant ainsi une source d'optimisme

pour les cliniciens et les chercheurs mais également pour les patients et leur famille. Comme il sera détaillé plus tard dans ce travail, nous avions élaboré en 2020 un protocole de soins intitulé « PEP APA : bénéfices d'un programme d'APA chez des patients pris en charge suite à un premier épisode psychotique » qui n'a cependant pas pu être réalisé en raison de la crise sanitaire.

D'autre part, il nous semble nécessaire d'élargir nos perspectives de recherches à d'autres troubles mentaux fréquents et invalidants et notamment chez les patients souffrant de troubles affectifs comme le trouble dépressif majeur ou le trouble bipolaire (Falkai et al., 2022). Même si l'AP occupe désormais une place centrale dans l'arsenal thérapeutique de première ligne des troubles dépressifs[26], très peu d'études ont été menées dans le trouble bipolaire tant sur le plan des bénéfices cliniques mais également sur le plan de son impact cérébral (Croatto et al., 2022; Sá Filho et al., 2020). Également, il pourrait être intéressant de réfléchir à l'élaboration de projets de recherche transdisciplinaire chez les patients souffrant de troubles des conduites alimentaires comme cela a pu être proposé dans la littérature (L. Kern et al., 2020; Rizk et al., 2020, 2019). La pratique problématique d'AP est fréquente chez les patients souffrant d'anorexie mentale et bien que l'AP puisse augmenter la résistance au traitement, paradoxalement, elle pourrait également améliorer la santé physique et mentale de ces patients. Enfin, des projets similaires à la frontière entre la psychiatrie et l'addictologie pourraient également être développés chez des patients souffrant de trouble de l'usage de l'alcool ou de troubles mentaux avec comorbidités addictives. En effet, il a été décrit que l'AP pouvait réduire le *craving* et les consommations d'alcool mais également prolonger les périodes de sevrage, améliorer la santé physique et mentale des consommateurs (Cabé et al., 2021). Dans cette perspective, nous avions élaboré en 2018 avec le Docteur Cabé, psychiatre-addictologue au CHU de Caen Normandie, un protocole de recherche clinique dans le cadre d'un appel à projet INNOV'ECLAIR émanant du CHU de Caen intitulé « Promotion de l'Activité Physique Adaptée en santé mentale » qui visait à étendre l'offre de soins, de recherche et de formation autour de l'APA à destination de patients suivis dans le Service de Psychiatrie Adulte

[26] Rapport de l'INSERM 2019 : https://www.inserm.fr/expertise-collective/activite-physique-prevention-et-traitement-maladies-chroniques/

et d'Addictologie du CHU de Caen Normandie. Pour des raisons organisationnelles, ce protocole n'avait malheureusement pas abouti.

Ces perspectives de recherche pourront être rendues possibles par l'établissement récent d'un certain nombre de partenariats scientifiques dans le cadre du rattachement de notre équipe de recherche en janvier 2022 au sein de l'équipe Physiopathologie et imagerie des troubles neurologiques (PhIND – U1237) implantée au GIP Cyceron et plus particulièrement de l'équipe Neuropresage dirigée par le Pr Gaëlle Chetelat. Cette équipe axe ses travaux de recherche autour de 4 thématiques : le sujet âgé et la maladie d'Alzheimer, l'impact du sommeil et de ses troubles sur les fonctions cérébrales, les dysfonctions cérébrales associées au trouble de l'usage d'alcool et la schizophrénie et les troubles affectifs. Parmi les différents sujets de recherche qui y sont développés, la thématique des facteurs liés au mode de vie comprenant l'AP permettra de faire le lien entre ces différentes populations d'étude. Enfin, d'autres partenariats entre les différentes spécialités médicales et les acteurs de l'APA en Normandie ont été créés au sein du CHU de Caen Normandie par la création en 2019 du Groupe de Recherche en Activité Physique Adaptée et Santé (GRAPAS) présenté ci-après.

VI. Le Groupe de Recherche en Activités Physiques Adaptées et Santé : une passerelle entre la recherche et la clinique

En 2018, à l'initiative du Dr Antoine Desvergée, médecin du service de Médecine Physique et Réadaptation et de l'Institut Régional de Médecin du sport du CHU de Caen Normandie et médecin du Comité Régional Olympique et Sportif de Normandie, le CHU a ouvert deux salles d'AP au sein même de l'établissement avec plusieurs ambitions : renforcer les interventions de prévention primaire, améliorer la qualité de vie et le bien-être de son personnel, la qualité de prise en charge de ses patients et la recherche universitaire sur la thématique de l'APA. L'une de 92m^2 dédiée aux cours collectifs pour les agents du CHU et les projets de recherche et l'autre de 88m^2 équipée de matériel d'AP similaire aux salles de fitness habituelles (Desvergée, 2021).

Dans cette continuité, le Dr Desvergée a créé en 2019 le Groupe de Recherche en Activités Physiques Adaptées et Santé (GRAPAS) puis la MSS du CHU de Caen Normandie

labélisée en 2020. Le GRAPAS, dont j'ai le plaisir de faire partie, est composé de représentants de la plupart des spécialités médicales (médecine du sport, médecine physique et de réadaptation, cardiologie, chirurgie vasculaire, nutrition, endocrinologie, pédiatrie, ORL, hématologie, gériatrie, algologie, psychiatrie, addictologie) mais également de paramédicaux et autres partenaires de l'APA (universitaires de l'UFR STAPS, kinésithérapeutes, etc…). L'objectif du GRAPAS et de faciliter et de promouvoir l'utilisation des deux salles d'AP implantées au CHU et de donner un avis consultatif sur des protocoles de soins et de recherche impliquant de l'APA. Il met à disposition des professionnels de santé des outils pratiques ou techniques, méthodologiques et scientifiques. A titre d'exemple, nous avons pu mettre en oeuvre en 2019 un projet de recherche intitulé « Impact d'un programme de danse tango argentin chez des patients atteints de troubles anxieux et de troubles de l'humeur » à l'initiative d'un étudiant en Master activité Physique Adaptée et Santé que j'ai co-construit avec le Dr Leconte, Maître de Conférences à l'UFR STAPS et dont l'objectif était de démontrer qu'un programme de 10 semaines de danse pouvait entraîner une réduction de la symptomatologie anxio-dépressive chez des patients que suivi en ambulatoire mais également d'évaluer les bénéfices du programme sur l'estime de soi, les émotions positives et négatives, la satisfaction de vie, la qualité du sommeil et la cognition sociale. Egalement, j'ai pu mettre en place en 2020 un protocole de soins intitulé « PEP-APA : bénéfices d'un programme d'APA chez des patients pris en charge suite à un premier épisode psychotique » en collaboration avec le Dr Charles Tesnières et le Dr Sophie Meunier-Cussac, psychiatrie responsable de l'Équipe Mobile de Soins Intensifs implantée dans le Service de Psychiatrie du CHU de Caen Normandie qui propose une détection, une évaluation et une intervention précoce auprès de jeunes adultes à haut risque de transition vers la psychose ou présentant un PEP (Lecardeur et al., 2018).

II. IMPLICATIONS CLINIQUES

En parallèle de mon implication dans le protocole de recherche PEPSY V@SI qui a donné lieu à la partie expérimentale de ce travail de thèse, je me suis particulièrement intéressé et impliqué ces dernières années au développement et à la promotion de cette approche thérapeutique en pratique clinique courante à travers différents projets.

I. Dispositifs Sport sur Ordonnance

En 2017, j'ai pu être invité à participer aux groupes de travail et aux réflexions concernant l'ouverture du dispositif Sport sur Ordonnance de la ville de Caen aux patients souffrant d'une affection psychiatrique de longue durée (ALD), autrement dit aux patients souffrant de psychoses chroniques (schizophrénies, troubles schizo-affectifs et troubles délirants persistants), de troubles de l'humeur récurrents ou persistants (troubles bipolaires, troubles dépressifs récurrents, troubles de l'humeur persistants et sévères), de déficiences intellectuelles et de troubles graves du développement durant l'enfance (retard mental, psychoses infantiles déficitaires, troubles envahissants du développement et troubles du spectre de l'autisme), de troubles névrotiques sévères et de troubles graves de la personnalité. Cette initiative, la première en France, a été lancée par le Pr Sonia Dollfus et le Dr Caroline Agostini, médecin psychiatre exerçant dans l'Établissement Public de Santé Mentale (EPSM) de Caen et présidente de l'association Sport en Tête, s'appuyant sur le constat que la priorité était donnée aux troubles mentaux dans le Contrat Local de Santé pour la période de 2014-2018. Un petit groupe de médecins prescripteurs dont j'ai fait partie ont pu expérimenter le dispositif entre les mois de mai et le mois août 2017, dispositif qui a ensuite été déployé en septembre 2017 à l'ensemble des médecins de Caen et son agglomération. Le bilan réalisé à un an de son lancement a montré que parmi les 115 patients toutes pathologies confondues qui en avaient bénéficié, 39 (soit 1/3 des bénéficiaires) avaient été orientés pour

une ALD psychiatrique. Les patients souffrant de troubles mentaux représentaient ainsi une majorité des bénéficiaires ce qui nous a conforté dans le fait que l'indication était pertinente. La ville de Caen a donc été une des premières municipalités à ouvrir l'accès à son dispositif de prescription de sport aux patients souffrant de troubles mentaux. Ce dispositif, entièrement gratuit pour les usagers, consiste en 30 séances dispensées par des enseignants en APA à raison de 2 séances de 60 minutes par semaine, le tout ponctué d'entretiens motivationnels en début, milieu et fin d'accompagnement afin de permettre aux bénéficiaires de maintenir leur motivation dans la pratique régulière de l'AP et d'être encadrés et accompagnés dans la poursuite d'une AP au décours du dispositif.

Sur la base de ces constats très encourageants et sur la faisabilité et l'accessibilité de tels dispositifs pour les usagers de la santé mentale à Caen, j'ai pu rencontrer la municipalité de la ville d'Hérouville Saint-Clair qui lançait à son tour leur dispositif appelé Prescri'Sport afin de discuter de l'intégration des patients souffrant de troubles mentaux, ce qui a été rendu possible. Ce dispositif consiste en 16 semaines d'AP à destination de patients souffrant d'une maladie chronique en ALD (essentiellement le diabète de type 2 et les troubles neurologiques comme la sclérose en plaque).

Dernièrement, le réseau intercommunal du dispositif Sport sur Ordonnance a été crée. Les communes de Caen, Hérouville Saint-Clair et Mondeville ont harmonisé les modalités de leur dispositif pour le rendre plus lisible et faciliter la prescription et l'accès des bénéficiaires avec un modèle unique d'ordonnance (Annexe 6). Enfin, les communes d'Ifs et de Ouistreham sont dans un dynamique similaire et s'apprêtent également à lancer leur dispositif.

II. L'activité physique adapté dans les services de psychiatrie, initiatives normandes

Depuis 2017, le Pr Sonia Dollfus puis moi-même répondons régulièrement à l'appel à projet Prévention et Promotion de la Santé soutenu par l'ARS Normandie que nous avons intitulé « Promotion de l'activité physique adaptée (APA) chez des patients souffrant de troubles psychiques (projet APAP) ». Les subventions obtenues dans ce cadre nous ont permis d'équiper une salle du service de psychiatrie en matériel d'AP et de *fitness*, mais également

de solliciter des intervenants extérieurs pour dispenser de l'APA aux patients hospitalisés et pris en charge en ambulatoire sur le secteur de psychiatrie universitaire. Depuis 2017, 76 patients ont pu bénéficier d'un programme collectif structuré de 12 séances (1 séance de 90 minutes par semaine) d'APA dispensées par un enseignant en APA de l'entreprise MOOVEN, notre principal partenaire pour l'étude PEPSY V@SI. L'objectif de ce programme était d'évaluer les bénéfices d'interventions collectives en AP par groupes de 6 patients sur la condition physique et la santé mentale. La dernière subvention que j'ai pu obtenir s'élève à 11028 euros et permettra la mise en place d'APA au sein du service de psychiatrie de manière pérenne à raison d'une séance de 90 minutes par semaine toute l'année en collaboration avec les professionnels de l'entreprise MOOVEN et de la MSS du CHU de Caen, mais également de poursuivre l'utilisation des technologies électroniques pour dispenser de l'APA à distance dans la continuité du protocole PEPSY V@SI. Ces projets mis en place au sein du service ont permis d'accueillir des étudiants en STAPS parcours Licence et Master Activité Physique Adaptée et Santé.

D'autres initiatives normandes concernent l'intégration depuis 2010 de modules d'AP et sportives au sein de l'Hôpital De Jour du secteur universitaire dirigé par le Docteur Larmurier-Montagne mais également l'ouverture en 2017 du service intersectoriel Sport-Santé à l'EPSM de Caen sous l'impulsion du Docteur Caroline Agostini. Des échanges entre ces services ont régulièrement lieu dans le cadre du Projet Médical Partagé entre nos différentes structures et permettent de mutualiser les moyens à disposition pour renforcer et promouvoir les prises en charge en APA. D'autres partenariats mobilisables autour de l'AP en Normandie témoignent de l'intérêt majeur porté à cette approche thérapeutique originale (Figure 35).

Figure 35 Principaux partenaires de l'activité physique adaptée en Normandie

VII. ANNEXES

Annexe 1

34

Outils d'évaluations symptomatiques et fonctionnels

Maxime Trehout et Sonia Dollfus

Les outils d'évaluation standardisés (ou échelles) sont nécessaires aussi bien en pratique clinique qu'en recherche. En pratique clinique, ils nous permettent de quantifier l'intensité des symptômes, mais surtout d'apprécier leur évolution avec une approche plus objective. En recherche, ils sont incontournables dans les essais thérapeutiques car ils donnent un cadre standard pour la définition des symptômes et leur quantification et permettent à différents cliniciens de cultures différentes d'évaluer de manière similaire tels ou tels symptômes.

On distingue deux types d'outils ; d'une part, les hétéro-évaluations, de loin les plus fréquentes, qui sont effectuées par des professionnels via un entretien dont la standardisation est variable d'un outil à l'autre ; d'autre part, des auto-évaluations qui permettent aux patients de faire leur propre évaluation. Ces derniers sont largement sous-utilisés par les cliniciens. Pourtant, ils ont un grand intérêt dans la détection et le repérage des symptômes et ils offrent la possibilité aux patients d'exprimer leur propre perception des symptômes. Quels que soient les outils, le clinicien doit cependant être attentif à utiliser des outils dont les traductions ont été validées par les auteurs d'origine et qui présentent de bonnes qualités psychométriques.

Dans le domaine des troubles schizophréniques, on distingue les échelles multidimensionnelles, qui permettent d'évaluer les différentes dimensions spécifiques et non spécifiques, et les échelles unidimensionnelles qui évaluent une seule dimension.

Échelles d'évaluation multidimensionnelles

Brief psychiatric rating scale *(BPRS)*

La BPRS [89] est une échelle de psychopathologie générale à dix-huit (ou seize) items côtés de 0 à 6 (ou de 1 à 7 selon la version), balayant l'ensemble de la symptomatologie. Largement utilisée dans les essais thérapeutiques, elle a été supplantée par la PANSS à partir des années 1990.

Les analyses factorielles ont permis de regrouper certains items pour évaluer différentes dimensions telles « délire-désorganisation », « anergie », « paranoïde » et « anxieux-dépressif » [90]. Les facteurs « anergie » et « délire », correspondant aux dimensions négative et positive, ont permis l'évaluation des neuroleptiques désinhibiteurs et réducteurs dans les années 1970. Le facteur « anergie » comprend le retrait émotionnel, le ralentissement moteur et l'émoussement affectif ; le facteur « délire » comprend la désorganisation conceptuelle, le comportement hallucinatoire et les pensées inhabituelles. De nombreuses études ont démontré les bonnes propriétés psychométriques de l'outil.

Psychiatric symptom assessment scale *(PSAS)*

L'échelle de symptômes psychiatriques (PSAS) mise au point par Bigelow et Berthot (1989) (*in* [29]) est en fait une version modifiée de la BPRS. Quatre items y ont été ajoutés (abandon/sans espoir, distractibilité, hyperactivité motrice, comportement hallucinatoire [subjectif]). Ces modifications ne semblent pas avoir convaincu les cliniciens qui restent fidèles à la version de base de la BPRS [89].

314186ASG_DOLFUS_P09_C34_CS6.indd 221 24/01/2019 09:35:22

Annexe 2

60

Activité physique adaptée et schizophrénie

Maxime Tréhout et Sonia Dollfus

Comparativement à la population générale, les patients atteints de schizophrénie présentent un risque plus élevé de morbi-mortalité cardiovasculaire, métabolique et respiratoire en lien avec des facteurs génétiques endogènes, mais également avec un style de vie sédentaire et des facteurs environnementaux délétères tels que le tabagisme, le surpoids et l'obésité, une mauvaise hygiène alimentaire et un faible niveau d'activité physique [15, 35].

L'introduction des traitements antipsychotiques a conduit à une amélioration significative du devenir des patients, essentiellement en réduisant la symptomatologie positive et en prévenant le risque de rechutes et d'hospitalisations. En revanche, leur efficacité spécifique sur les dimensions négative et cognitive reste bien trop insuffisante. La plupart des études ont révélé que les symptômes résiduels et le handicap persistant chez les patients atteints de schizophrénie seraient sous-tendus par les symptômes négatifs et les altérations cognitives. De plus, outre leur efficacité limitée sur certains symptômes, les antipsychotiques sont également responsables d'un certain nombre d'effets indésirables cardiovasculaires et métaboliques, justifiant la priorité à accorder à la surveillance et à la prise en charge somatique de ces patients [5]. Ainsi l'activité physique paraît-elle être une thérapeutique non médicamenteuse de choix car pouvant cibler à la fois les dimensions négative et cognitive de la maladie, mais également prévenir le risque de survenue de comorbidités cardiovasculaires et métaboliques.

Dans ce chapitre, nous évoquerons l'intérêt de l'activité physique chez les patients souffrant de schizophrénie, ses bénéfices cliniques comme thérapeutique adjuvante et les mécanismes physiopathologiques sous-jacents, à la fois sur le plan neurobiologique, cérébral et physiologique.

Intérêt de l'activité physique

Dans la population générale, un faible niveau d'activité physique, définie par les mouvements corporels produits par la contraction des muscles squelettiques entraînant une augmentation de la dépense énergétique au-dessus de la dépense de repos, est considéré par l'Organisation mondiale de la santé comme la quatrième cause de mortalité dans le monde. De plus, une faible condition physique est reconnue comme l'un des premiers facteurs de risque pour le syndrome métabolique et les maladies cardiovasculaires.

Les patients atteints de schizophrénie ne sont pas épargnés par ces méfaits. En effet, 70 à 75 % des patients ont un niveau d'activité physique inférieur aux 150 minutes par semaine recommandées par l'OMS, présentant ainsi un moins bon état de santé et des performances physiques et cardiorespiratoires altérées [32]. Ainsi l'espérance de vie des patients est réduite de 20 à 25 % comparativement aux témoins en bonne santé mentale, représentant en moyenne 15 à 20 années de vie perdues. Différentes explications complexes et multifactorielles peuvent être avancées pour tenter d'expliquer ces observations [13, 15] :

– les effets secondaires neurométaboliques des antipsychotiques atypiques (prise de poids, anomalies lipidiques, altérations de la régulation glycémique, symptômes extrapyramidaux) ;

– le style de vie sédentaire et les facteurs environnementaux néfastes (tabagisme élevé, surpoids et obésité, syndrome métabolique, diabète de type 2, mauvaise hygiène de vie et alimentaire, faible niveau d'activité physique) ;

314186ASG_DOLFUS_CS6_PC.indb 405 15/04/2019 16:00:03

Annexe 3

ACTIVITÉ PHYSIQUE & SCHIZOPHRÉNIE
LE SPORT SUR ORDONNANCE

Par rapport à la population générale, les personnes atteintes de schizophrénie sont plus concernées par :

- les troubles cardiovasculaires, respiratoires et métaboliques de part les effets indésirables de leurs traitements
- les facteurs de risques génétiques et environnementaux de la maladie : vie sédentaire, surpoids/obésité, tabagisme, hygiène alimentaire...

La pratique d'une activité physique régulière est donc particulièrement intéressante car elle permettrait de contrer les symptômes de la maladie et de prévenir la survenue des comorbidités associées. [1]

Les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour les 18-64 ans par semaine[2]

- Au moins 2H30 minutes d'activité d'endurance d'intensité modérée
- **30 minutes d'activité physique modérée 5X/semaine**
- Au moins **1H15** minutes d'activité d'endurance d'intensité soutenue, ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée et soutenue.

Cela englobe notamment les loisirs, les déplacements (marche, vélo), les activités professionnelles, les tâches ménagères, les sports ou l'exercice planifié. L'activité d'endurance devrait être pratiquée par périodes d'au moins 10 minutes.

Qu'est-ce que le sport sur ordonnance ? [3]

Le sport sur ordonnance est un dispositif* qui permet au médecin traitant de prescrire une activité physique aux personnes atteintes par une ALD (Affection de longue durée). Les bénéficiaires peuvent donc, après un bilan complet de la maladie, pratiquer une activité physique dans le cadre d'un traitement médical adapté, en étroite collaboration avec leur médecin et leur coach.

Actuellement, le sport sur ordonnance n'est pas remboursé par la sécurité sociale mais certaines mutuelles et collectivités locales le prennent en charge partiellement voire totalement.

* décret n° 2016-1990 du 30 décembre 2016, entré en application le 1er mars 2017

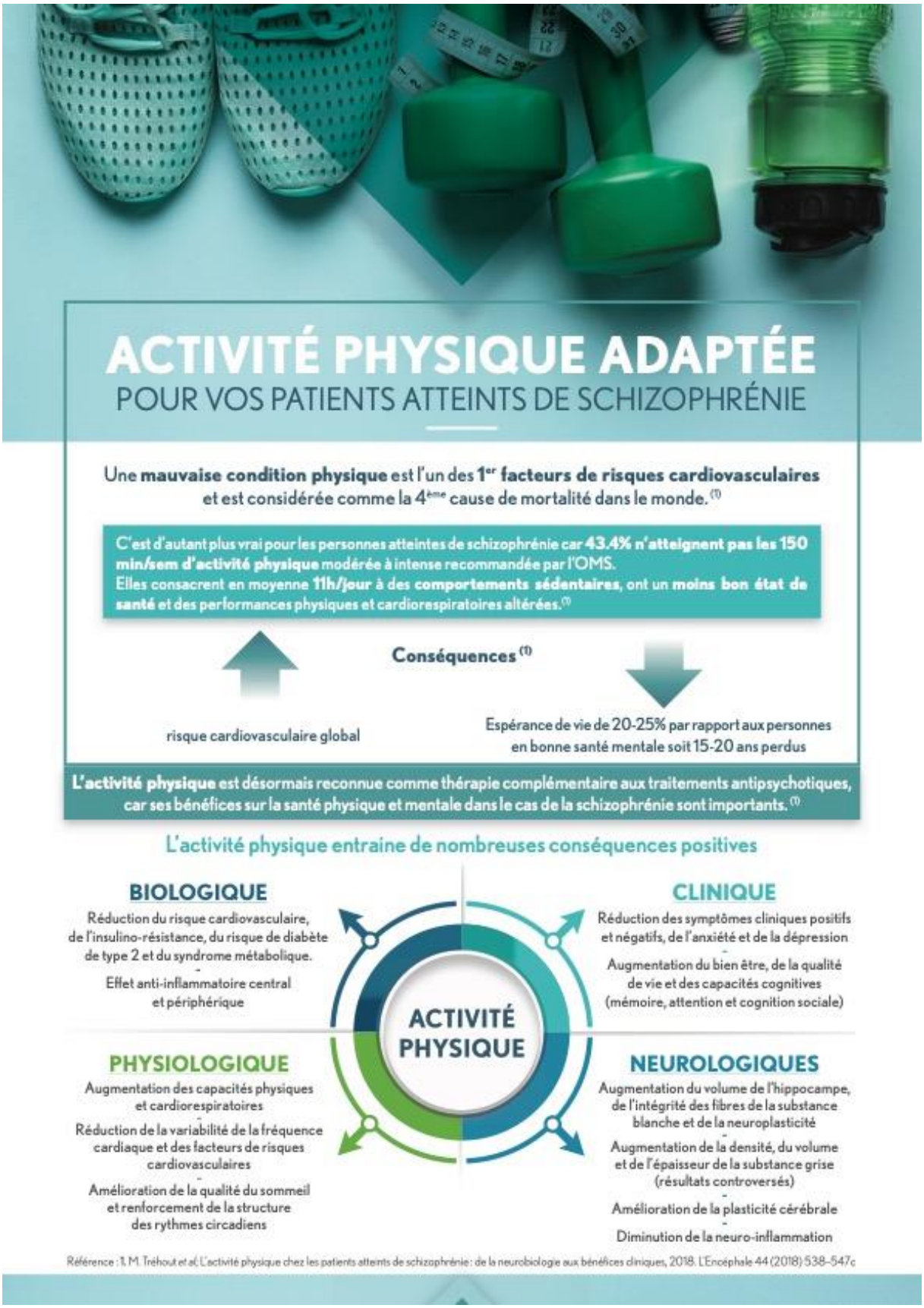
Références : 1. M. Tréhout et al; L'activité physique chez les patients atteints de schizophrénie : de la neurobiologie aux bénéfices cliniques, 2018. L'Encéphale 44 (2018) 538–547
2. OMS. Recommandations mondiales en matière d'activité physique pour la santé, 2010 3. Livre Blanc du sport sur ordonnance – Décret du 1er mars 2017. Sport-Ordonnance.fr

EM-30800 04/2020

JANSSEN-CILAG, S.A.S. au capital social de 2.956.660 Euros, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Nanterre sous le n° B 562 033 068, dont le siège social est au 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux.

janssen Neuroscience
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Annexe 4


ACTIVITÉ PHYSIQUE ADAPTÉE
POUR VOS PATIENTS ATTEINTS DE SCHIZOPHRÉNIE
Une mauvaise condition physique est l'un des 1er facteurs de risques cardiovasculaires et est considérée comme la 4ème cause de mortalité dans le monde. (1)
C'est d'autant plus vrai pour les personnes atteintes de schizophrénie car 43.4% n'atteignent pas les 150 min/sem d'activité physique modérée à intense recommandée par l'OMS.
Elles consacrent en moyenne 11h/jour à des comportements sédentaires, ont un moins bon état de santé et des performances physiques et cardiorespiratoires altérées. (1)
Conséquences (1)
risque cardiovasculaire global
Espérance de vie de 20-25% par rapport aux personnes en bonne santé mentale soit 15-20 ans perdus
L'activité physique est désormais reconnue comme thérapie complémentaire aux traitements antipsychotiques, car ses bénéfices sur la santé physique et mentale dans le cas de la schizophrénie sont importants. (1)
L'activité physique entraine de nombreuses conséquences positives
BIOLOGIQUE
Réduction du risque cardiovasculaire, de l'insulino-résistance, du risque de diabète de type 2 et du syndrome métabolique.
Effet anti-inflammatoire central et périphérique
CLINIQUE
Réduction des symptômes cliniques positifs et négatifs, de l'anxiété et de la dépression
Augmentation du bien être, de la qualité de vie et des capacités cognitives (mémoire, attention et cognition sociale)
ACTIVITÉ PHYSIQUE
PHYSIOLOGIQUE
Augmentation des capacités physiques et cardiorespiratoires
Réduction de la variabilité de la fréquence cardiaque et des facteurs de risques cardiovasculaires
Amélioration de la qualité du sommeil et renforcement de la structure des rythmes circadiens
NEUROLOGIQUES
Augmentation du volume de l'hippocampe, de l'intégrité des fibres de la substance blanche et de la neuroplasticité
Augmentation de la densité, du volume et de l'épaisseur de la substance grise (résultats controversés)
Amélioration de la plasticité cérébrale
Diminution de la neuro-inflammation
Référence : T. M. Tréhout et al, L'activité physique chez les patients atteints de schizophrénie : de la neurobiologie aux bénéfices cliniques, 2018. L'Encéphale 44 (2018) 538–547c

Annexe 5

Effects of a web-based adapted physical activity program (e-APA) on cardiorespiratory fitness and clinical symptoms in patients with schizophrenia

P.0814

M. Tréhout [1,2,3,4]; E. Leroux [2,4]; L. Bigot [5]; A. Herbinet [6]; E. Reboursière [7]; G. Quarck [3,8]; S. Dollfus [1,2,4,9]

[1] CHU de Caen Normandie, Service de Psychiatrie, Centre Esquirol, 14000 Caen, France; [2] Normandie Univ, UNICAEN, ISTS EA-7466, GIP CYCERON, 14000 Caen, France; [3] Normandie Univ, UNICAEN/INSERM, UMR 1075, COMETE, PFRS, 14000 Caen, France; [4] Fédération Hospitalo-Universitaire (FHU-A2M2P), G4, 14000 Caen, France; [5] MOOVEN, 14000 Caen, France; [6] MOOVEN, 34270 Saint-Mathieu-de-Treviers, France; [7] CHU de Caen Normandie, Service de Médecine du Sport, 14000 Caen, France; [8] Normandie Univ, UNICAEN, UFR STAPS, 14000 Caen, France; [9] Normandie Univ, UNICAEN, UFR Santé, 14000 Caen, France

trehout-m@chu-caen.fr

Background

- Increased mortality and reduced life expectancy have been described in patients with schizophrenia (SZ), essentially due to low cardiorespiratory fitness (CRF) and sedentary behavior (SB) [1].
- Although antipsychotic drugs can improve positive symptoms, their beneficial effects on negative symptoms remain limited [2].
- Emerging evidences suggest that physical activity (PA) could reduce symptoms severity and improve global health in SZ [3].
- No study has investigated the impact of adapted PA program delivered and supervised via web-based videoconferencing (e-APA). We present preliminary results of the PEPSY V@SI trial (ClinicalTrials.gov identifier: NCT03261817) [4].
- The objective of the present study is to demonstrate the benefit effects of e-APA on CRF and clinical symptoms in SZ, in particular negative symptoms with a focus on the apathy dimension well known to be related to SB.

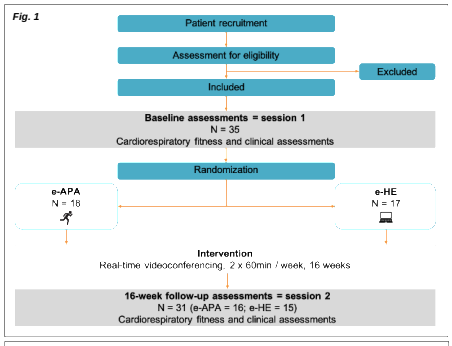
Methods

- Design: interventional, multicenter, randomized open-label trial (**Fig. 1**).
- Interventions:

e-APA: program individually supervised by qualified APA professional trainers from the Mooven company, conducted at moderate to vigorous intensity, based on patient's motivation and capacities.

health education program (e-HE): information on the main mental illnesses, the benefits of PA, healthy lifestyle, substances abuse and cardiovascular risk factors delivered in the same conditions as the active group.

- Endpoints: CRF (VO_{2max}) and clinical symptoms (Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS), Brief Negative Symptom Scale (BNSS) [5], Self-Evaluation of Negative Symptoms (SNS) [6] with apathy dimension sub-scores (**Fig. 2**) (A-BNSS and A-SNS respectively, represented by the sum of anhedonia, avolition and social withdrawal sub-scores) were evaluated at session 1 and session 2, SB were evaluated at session 1 (Ricci Gagnon (RG)).
- Statistical analysis:
  - Independent sample *t*-tests (VO_{2max}, RG score, clinical symptoms) at session 1.
  - One-way ANCOVAs (VO_{2max} relative variation (RV) / clinical symptoms difference = dependent variables; intervention = independent variable; RG score = covariable).
  - Paired sample *t*-tests for intra-group comparisons.
  - Pearson's correlations between VO_{2max}, RG score and symptoms at session 1; between changes in VO_{2max} and symptoms.

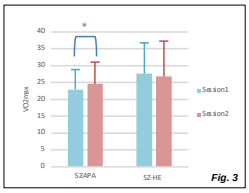


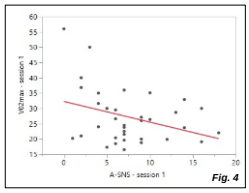
Results

- Characteristics of population presented in ***Tab. 1***.
- 31 of 35 SZ completed the study (88,6%).
- A significant intervention effect for VO_{2max} RV was found (ANCOVA, P = 0.0099), SZ-APA presented an increase of VO_{2max} compared to SZ-HE (paired sample *t*-test, P = 0.013) (**Fig. 3**).
- At session 1, there were negative correlations between VO_{2max} with SNS and apathy-SNS (A-SNS) (r = -0.39, P = 0.020 and r = -0.34, P = 0.047 respectively) (**Fig.4**); also RG score was correlated with negative symptoms (A-BNSS: r = -0.44, P = 0.0079; SNS: r = -0.53, P = 0.0011; A-SNS: r = -0.54, P < 0.001). negatively
- No correlation between VO_{2max} and clinical symptoms changes was found.

Tab. 1

Characteristics	SZ-APA (n = 18) Mean (SD)	SZ-HE (n = 17) Mean (SD)	P
Age, years	39,33 (12,98)	37,70 (8,49)	0,56
Genre, male (%)	13 (72,22)	10 (58,82)	0,40
Ricci Gagnon score	20,06 (7,34)	22,12 (6,68)	0,39
VO_{2max} ml/min/kg	22,95 (5,89)	27,67 (9,09)	0,119
PANSS score			
Total	60,5 (15,54)	64,18 (11,45)	0,43
Positive	11,89 (4,58)	14,65 (5,55)	0,12
Negative	17,72 (7,22)	16,71 (4,09)	0,62
General	30,89 (7,41)	32,82 (5,66)	0,39
SNS score			
Total	13,17 (6,44)	12,53 (6,07)	0,77
Apathy dimension	7,28 (4,57)	7,82 (4,49)	0,72
BNSS score			
Total	24,39 (17,37)	20,77 (11,17)	0,47
Apathy dimension	13,39 (9,93)	13,24 (6,39)	0,96





Conclusions

- ✓ e-APA is feasible in SZ because low drop-out rate and also improves CRF in SZ compared to e-HE.
- ✓ CRF changes in SZ-APA were not related with clinical changes. Nevertheless, negative symptoms and, more particularly the apathy dimension, are related with poor CRF supporting the interest to develop e-APA in patients with predominant negative symptoms.
- ✓ e-APA represent a promising adjunctive treatment because of its benefits on physical health in SZ.
- ✓ Further studies are necessary to better understand impact of e-APA on pathophysiological mechanisms in SZ and relationships with patient's negative symptoms.

References

[1] Kugathasan et al., Schizophr Res 2020. [2] Galderisi et al., Eur Psychiatry 2021. [3] Tréhout and Dollfus. Encéphale 2001. [4] Tréhout et al., Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2021. [5] Kirkpatrick et al., Schizophr Bull 2011. [6] Dollfus et al., Schizophr Bull 2016.

Funding

Funding: the PEPSY European project is co-funded by the Normandy Country Council, European Union in the framework of the ERDF-ESF operational program 2014-2020 (CRBN-FEDER n°15P04195). This work was also supported by the Fondation Pierre Deniker.

Annexe 6

Prescri' SPORT
CAEN - HÉROUVILLE SAINT-CLAIR - MONDEVILLE
RÉSEAU SPORT SUR ORDONNANCE

ORDONNANCE

LE PATIENT

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

.....

.....

.....

Date de naissance : .....

Poids : ..... Taille : .....

LE MÉDECIN

Nom : .....

Courriel : .....

Cachet du Médecin

☐ Je prescris une activité physique adaptée.

☐ Je certifie avoir examiné le patient ce jour et n'avoir décelé aucun signe clinique apparent contre indiquant la pratique d'une activité physique adaptée

LIMITATION FONCTIONNELLE :

☐ Absence de limitation : dispositif de Caen/Hérouville Saint-Clair / Mondeville

☐ Minime : dispositif de Caen/Hérouville Saint-Clair / Mondeville

☐ Modérée : dispositif d'Hérouville Saint-Clair / Mondeville

PRIORITÉ(S) DANS LES EXERCICES À TRAVAILLER :

☐ Force ☐ Equilibre/coordination ☐ Assouplissement/étirement ☐ Endurance

QUEL(S) OBJECTIF(S) FIXEZ-VOUS POUR VOTRE PATIENT ?

- ☐ Contrôler la tension artérielle
- ☐ Augmenter le périmètre de marche
- ☐ Améliorer l'endurance musculaire
- ☐ Intervenir en renforcement musculaire.
- ☐ Stabiliser le poids
- ☐ Contrôler le diabète
- ☐ Améliorer le bien-être
- ☐ Améliorer l'autonomie
- ☐ Rompre avec l'isolement
- ☐ Diminuer l'anxiété
- ☐ Améliorer le sommeil
- ☐ Diminuer les douleurs
- ☐ Augmenter l'amplitude articulaire
- ☐ Améliorer la souplesse
- ☐ Améliorer l'équilibre

AUTRES OBJECTIFS :

.....

.....

PRÉCAUTIONS :

.....

.....

.....

Mettre sous pli les informations complémentaires utiles à la mise en place d'une activité physique adaptée.

☐ Document remis au patient

La dispensation de l'activité physique adaptée ne peut pas donner lieu à une prise en charge financière par l'assurance maladie.

POUR PRENDRE RENDEZ-VOUS :

- CAEN ▸ **02 31 30 46 36**
- HÉROUVILLE SAINT-CLAIR ▸ **02 31 45 32 93**
- MONDEVILLE ▸ **07 85 65 80 70**

Date et signature

VIII. RÉFÉRENCES

Abboud, M., AlAnouti, F., Georgaki, E., Papandreou, D., 2021. Effect of Ketogenic Diet on Quality of Life in Adults with Chronic Disease: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Nutrients 13, 4463. https://doi.org/10.3390/nu13124463

Abdel-Baki, A., Brazzini-Poisson, V., Marois, F., Letendre, E., Karelis, A.D., 2013. Effects of aerobic interval training on metabolic complications and cardiorespiratory fitness in young adults with psychotic disorders: a pilot study. Schizophr. Res. 149, 112–115. https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.06.040

Abdul Rashid, N.A., Nurjono, M., Lee, J., 2019. Clinical determinants of physical activity and sedentary behaviour in individuals with schizophrenia. Asian J. Psychiatry 46, 62–67. https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.10.004

Abosi, O., Lopes, S., Schmitz, S., Fiedorowicz, J.G., 2018. Cardiometabolic effects of psychotropic medications. Horm. Mol. Biol. Clin. Investig. 36, 20170065. https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0065

Adamowicz, K., Kucharska-Mazur, J., 2020. Dietary Behaviors and Metabolic Syndrome in Schizophrenia Patients. J. Clin. Med. 9, E537. https://doi.org/10.3390/jcm9020537

Adamson, J., Lally, J., Gaughran, F., Krivoy, A., Allen, L., Stubbs, B., 2017. Correlates of vitamin D in psychotic disorders: A comprehensive systematic review. Psychiatry Res. 249, 78–85. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.12.052

Aleman, A., Lincoln, T.M., Bruggeman, R., Melle, I., Arends, J., Arango, C., Knegtering, H., 2017. Treatment of negative symptoms: Where do we stand, and where do we go? Schizophr. Res. 186, 55–62. https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.05.015

Ali, S.A., Mathur, N., Malhotra, A.K., Braga, R.J., 2019. Electroconvulsive Therapy and Schizophrenia: A Systematic Review. Mol. Neuropsychiatry 5, 75–83. https://doi.org/10.1159/000497376

Alvarez-Jimenez, M., Alcazar-Corcoles, M.A., Gonzalez-Blanch, C., Bendall, S., McGorry, P.D., Gleeson, J.F., 2015. Online social media: New data, new horizons in psychosis treatment. Schizophr. Res. 166, 345–346. https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.05.006

Andersen, E., Bang-Kittilsen, G., Bigseth, T.T., Egeland, J., Holmen, T.L., Martinsen, E.W., Stensrud, T., Engh, J.A., 2020. Effect of high-intensity interval training on cardiorespiratory fitness, physical activity and body composition in people with schizophrenia:

a randomized controlled trial. BMC Psychiatry 20, 425. https://doi.org/10.1186/s12888-020-02827-2

Andersen, E., Holmen, T.L., Egeland, J., Martinsen, E.W., Bigseth, T.T., Bang-Kittilsen, G., Anderssen, S.A., Hansen, B.H., Engh, J.A., 2018. Physical activity pattern and cardiorespiratory fitness in individuals with schizophrenia compared with a population-based sample. Schizophr. Res. 201, 98–104. https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.05.038

Andreassen, O.A., Djurovic, S., Thompson, W.K., Schork, A.J., Kendler, K.S., O'Donovan, M.C., Rujescu, D., Werge, T., van de Bunt, M., Morris, A.P., McCarthy, M.I., International Consortium for Blood Pressure GWAS, Diabetes Genetics Replication and Meta-analysis Consortium, Psychiatric Genomics Consortium Schizophrenia Working Group, Roddey, J.C., McEvoy, L.K., Desikan, R.S., Dale, A.M., 2013. Improved detection of common variants associated with schizophrenia by leveraging pleiotropy with cardiovascular-disease risk factors. Am. J. Hum. Genet. 92, 197–209. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.01.001

Andreou, D., Saetre, P., Fors, B.M., Nilsson, B.M., Kullberg, J., Jönsson, E.G., Ebeling Barbier, C., Agartz, I., 2020. Cardiac left ventricular ejection fraction in men and women with schizophrenia on long-term antipsychotic treatment. Schizophr. Res. 218, 226–232. https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.12.042

Ang, M.S., Nurjono, M., Lee, J., 2019. The effects of clinical illness severity and physical activity on health-related quality of life in schizophrenia. Qual. Life Res. Int. J. Qual. Life Asp. Treat. Care Rehabil. 28, 1509–1520. https://doi.org/10.1007/s11136-019-02126-8

Annamalai, A., Kosir, U., Tek, C., 2017. Prevalence of obesity and diabetes in patients with schizophrenia. World J. Diabetes 8, 390–396. https://doi.org/10.4239/wjd.v8.i8.390

Ashdown-Franks, G., Williams, J., Vancampfort, D., Firth, J., Schuch, F., Hubbard, K., Craig, T., Gaughran, F., Stubbs, B., 2018. Is it possible for people with severe mental illness to sit less and move more? A systematic review of interventions to increase physical activity or reduce sedentary behaviour. Schizophr. Res. 202, 3–16. https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.06.058

Aucoin, M., LaChance, L., Clouthier, S.N., Cooley, K., 2020. Dietary modification in the treatment of schizophrenia spectrum disorders: A systematic review. World J. Psychiatry 10, 187–201. https://doi.org/10.5498/wjp.v10.i8.187

Austin, S.F., Mors, O., Budtz-Jørgensen, E., Secher, R.G., Hjorthøj, C.R., Bertelsen, M., Jeppesen, P., Petersen, L., Thorup, A., Nordentoft, M., 2015. Long-term trajectories of positive and negative symptoms in first episode psychosis: A 10year follow-up study in the OPUS cohort. Schizophr. Res. 168, 84–91. https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.021

Bai, W., Liu, Z.H., Jiang, Y.Y., Zhang, Q.E., Rao, W.W., Cheung, T., Hall, B.J., Xiang, Y.T., 2021. Worldwide prevalence of suicidal ideation and suicide plan among people with schizophrenia: a meta-analysis and systematic review of epidemiological surveys. Transl. Psychiatry 11, 552. https://doi.org/10.1038/s41398-021-01671-6

Bai, Y.-M., Chen, J.-Y., Chen, T.-T., Lin, C.-Y., Chou, P., Su, T.-P., Lin, C.-C., 2009. Weight gain with clozapine: 8-year cohort naturalistic study among hospitalized Chinese schizophrenia patients. Schizophr. Res. 108, 122–126. https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.10.023

Bai, Y.M., Lin, C.-C., Chen, J.-Y., Chen, T.T., Su, T.-P., Chou, P., 2011. Association of weight gain and metabolic syndrome in patients taking clozapine: an 8-year cohort study. J. Clin. Psychiatry 72, 751–756. https://doi.org/10.4088/JCP.09m05402yel

Bailey, R., Bartlett, Y.K., Hassan, L., Armitage, C.J., Stockton-Powdrell, C., Machin, M., Lewis, S., Epton, T., 2022. Acceptability of reducing sedentariness using a mobile-phone application based on “if then” plans for people with psychosis: A focus-group study conducted in North West England, UK. Int. J. Soc. Psychiatry 68, 1100–1107. https://doi.org/10.1177/00207640221102733

Baleige, A., Besnard, J.-F., Meunier-Beillard, N., Demassiet, V., Monnier, A., Ouezini, A., Lambert, O., Charrel, C., Mazas, O., Oberlin, J., Roelandt, J.-L., Denis, F., 2019. A collaboration between service users and professionals for the development and evaluation of a new program for cardiovascular risk management in persons with a diagnosis of severe mental illness: French multicenter qualitative and feasibility studies. Int. J. Ment. Health Syst. 13, 74. https://doi.org/10.1186/s13033-019-0331-6

Bang-Kittilsen, G., Egeland, J., Holmen, T.L., Bigseth, T.T., Andersen, E., Mordal, J., Ulleberg, P., Engh, J.A., 2021. High-intensity interval training and active video gaming improve neurocognition in schizophrenia: a randomized controlled trial. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 271, 339–353. https://doi.org/10.1007/s00406-020-01200-4

Bang-Kittilsen, G., Engh, J.A., Holst, R., Holmen, T.L., Bigseth, T.T., Andersen, E., Mordal, J., Egeland, J., 2022. High-intensity interval training may reduce depressive symptoms in individuals with schizophrenia, putatively through improved VO2max: A randomized controlled trial. Front. Psychiatry 13, 921689. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.921689

Bär, K.-J., 2015. Cardiac Autonomic Dysfunction in Patients with Schizophrenia and Their Healthy Relatives – A Small Review. Front. Neurol. 6. https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00139

Barbin, J.-M., Camy, J., Communal, D., Perrin, C., Fodimibi, M., Vergnault, M., 2015. Référentiel d'activité et de compétences de l'enseignant en Activité Physique Adaptée.

Barnett, P., Goulding, L., Casetta, C., Jordan, H., Sheridan-Rains, L., Steare, T., Williams, J., Wood, L., Gaughran, F., Johnson, S., 2021. Implementation of Telemental Health Services Before COVID-19: Rapid Umbrella Review of Systematic Reviews. J. Med. Internet Res. 23, e26492. https://doi.org/10.2196/26492

Bassilios, B., Judd, F., Pattison, P., 2014. Why don't people diagnosed with schizophrenia spectrum disorders (SSDs) get enough exercise? Australas. Psychiatry Bull. R. Aust. N. Z. Coll. Psychiatr. 22, 71–77. https://doi.org/10.1177/1039856213510575

Bassilios, B., Judd, F., Pattison, P., Nicholas, A., Moeller-Saxone, K., 2015. Predictors of exercise in individuals with schizophrenia: A test of the transtheoretical model of behavior change. Clin. Schizophr. Relat. Psychoses 8, 173–182, 182A. https://doi.org/10.3371/CSRP.BAJU.030113

Batacan, R.B., Duncan, M.J., Dalbo, V.J., Tucker, P.S., Fenning, A.S., 2017. Effects of high-intensity interval training on cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. Br. J. Sports Med. 51, 494–503. https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-095841

Bedi, G., Carrillo, F., Cecchi, G.A., Slezak, D.F., Sigman, M., Mota, N.B., Ribeiro, S., Javitt, D.C., Copelli, M., Corcoran, C.M., 2015. Automated analysis of free speech predicts psychosis onset in high-risk youths. NPJ Schizophr. 1, 15030. https://doi.org/10.1038/npjschz.2015.30

Benros, M.E., Mortensen, P.B., 2020. Role of Infection, Autoimmunity, Atopic Disorders, and the Immune System in Schizophrenia: Evidence from Epidemiological and Genetic Studies. Curr. Top. Behav. Neurosci. 44, 141–159. https://doi.org/10.1007/7854_2019_93

Bernard, P., Romain, A.J., Vancampfort, D., Baillot, A., Esseul, E., Ninot, G., 2015. Six minutes walk test for individuals with schizophrenia. Disabil. Rehabil. 37, 921–927. https://doi.org/10.3109/09638288.2014.948136

Berry, A., Yung, A.R., Carr, M.J., Webb, R.T., Ashcroft, D.M., Firth, J., Drake, R.J., 2021. Prevalence of Major Cardiovascular Disease Events Among People Diagnosed With Schizophrenia Who Have Sleep Disturbance, Sedentary Behavior, or Muscular Weakness. Schizophr. Bull. Open 2, sgaa069. https://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgaa069

Birchwood, M., Smith, J., Drury, V., Healy, J., Macmillan, F., Slade, M., 1994. A self-report Insight Scale for psychosis: reliability, validity and sensitivity to change. Acta Psychiatr. Scand. 89, 62–67. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1994.tb01487.x

Birnbaum, M.L., Rizvi, A.F., Faber, K., Addington, J., Correll, C.U., Gerber, C., Lahti, A.C., Loewy, R.L., Mathalon, D.H., Nelson, L.A., Voineskos, A.N., Walker, E.F., Ward, E., Kane, J.M., 2018. Digital Trajectories to Care in First-Episode Psychosis. Psychiatr. Serv. Wash. DC 69, 1259–1263. https://doi.org/10.1176/appi.ps.201800180

Biswas, A., Oh, P.I., Faulkner, G.E., Bajaj, R.R., Silver, M.A., Mitchell, M.S., Alter, D.A., 2015. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. Ann. Intern. Med. 162, 123–132. https://doi.org/10.7326/M14-1651

Björk Brämberg, E., Torgerson, J., Norman Kjellström, A., Welin, P., Rusner, M., 2018. Access to primary and specialized somatic health care for persons with severe mental illness: a qualitative study of perceived barriers and facilitators in Swedish health care. BMC Fam. Pract. 19, 12. https://doi.org/10.1186/s12875-017-0687-0

Blokhin, I.O., Khorkova, O., Saveanu, R.V., Wahlestedt, C., 2020. Molecular mechanisms of psychiatric diseases. Neurobiol. Dis. 146, 105136. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105136

Bobes, J., Arango, C., Garcia-Garcia, M., Rejas, J., CLAMORS Study Collaborative Group, 2010. Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings from the CLAMORS study. J. Clin. Psychiatry 71, 280–286. https://doi.org/10.4088/JCP.08m04250yel

Bonfioli, E., Berti, L., Goss, C., Muraro, F., Burti, L., 2012. Health promotion lifestyle interventions for weight management in psychosis: a systematic review and meta-analysis of

randomised controlled trials. BMC Psychiatry 12, 78. https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-78

Bora, E., Yücel, M., Pantelis, C., 2010. Cognitive impairment in affective psychoses: a meta-analysis. Schizophr. Bull. 36, 112–125. https://doi.org/10.1093/schbul/sbp093

Bortolon, C., Macgregor, A., Capdevielle, D., Raffard, S., 2018. Apathy in schizophrenia: A review of neuropsychological and neuroanatomical studies. Neuropsychologia 118, 22–33. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.09.033

Bouaziz, N., Ayedi, I., Sidhom, O., Kallel, A., Rafrafi, R., Jomaa, R., Melki, W., Feki, M., Kaabechi, N., El Hechmi, Z., 2010. Plasma homocysteine in schizophrenia: determinants and clinical correlations in Tunisian patients free from antipsychotics. Psychiatry Res. 179, 24–29. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.04.008

Boutron, I., Guittet, L., Estellat, C., Moher, D., Hróbjartsson, A., Ravaud, P., 2007. Reporting methods of blinding in randomized trials assessing nonpharmacological treatments. PLoS Med. 4, e61. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040061

Bredin, S.S.D., Kaufman, K.L., Chow, M.I., Lang, D.J., Wu, N., Kim, D.D., Warburton, D.E.R., 2021. Effects of Aerobic, Resistance, and Combined Exercise Training on Psychiatric Symptom Severity and Related Health Measures in Adults Living With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front. Cardiovasc. Med. 8, 753117. https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.753117

Brobakken, M.F., Nygård, M., Güzey, I.C., Morken, G., Reitan, S.K., Heggelund, J., Wang, E., Vedul-Kjelsaas, E., 2019. Aerobic interval training in standard treatment of out-patients with schizophrenia: a randomized controlled trial. Acta Psychiatr. Scand. 140, 498–507. https://doi.org/10.1111/acps.13105

Brobakken, M.F., Nygård, M., Wang, E., 2022. Physical Health Impairment and Exercise as Medicine in Severe Mental Disorders: A Narrative Review. Sports Med. - Open 8, 115. https://doi.org/10.1186/s40798-022-00490-3

Brokmeier, L.L., Firth, J., Vancampfort, D., Smith, L., Deenik, J., Rosenbaum, S., Stubbs, B., Schuch, F.B., 2020. Does physical activity reduce the risk of psychosis? A systematic review and meta-analysis of prospective studies. Psychiatry Res. 284, 112675. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112675

Brooke, H.L., Mazzoni, A.-S., Buffart, L.M., Berntsen, S., Nordin, K., Demmelmaier, I., 2022. Patterns and determinants of adherence to resistance and endurance training during cancer treatment in the Phys-Can RCT. BMC Sports Sci. Med. Rehabil. 14, 155. https://doi.org/10.1186/s13102-022-00548-5

Brown, S., Kim, M., Mitchell, C., Inskip, H., 2010. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci. 196, 116–121. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.067512

Browne, J., Battaglini, C., Jarskog, L.F., Sheeran, P., Abrantes, A.M., McDermott, J., Elliott, T., Gonzalez, O., Penn, D.L., 2021. Targeting Physical Health in Schizophrenia: Results from the Physical Activity Can Enhance Life (PACE-Life) 24-Week Open Trial. Ment. Health Phys. Act. 20, 100393. https://doi.org/10.1016/j.mhpa.2021.100393

Brunelin, J., Mondino, M., Haesebaert, J., Attal, J., Benoit, M., Chupin, M., Dollfus, S., El-Hage, W., Galvao, F., Jardri, R., Llorca, P.M., Magaud, L., Plaze, M., Schott-Pethelaz, A.M., Suaud-Chagny, M.-F., Szekely, D., Fakra, E., Poulet, E., 2021. Examining transcranial random noise stimulation as an add-on treatment for persistent symptoms in schizophrenia (STIM'Zo): a study protocol for a multicentre, double-blind, randomized sham-controlled clinical trial. Trials 22, 964. https://doi.org/10.1186/s13063-021-05928-9

Bucci, P., Galderisi, S., 2017. Categorizing and assessing negative symptoms. Curr. Opin. Psychiatry 30, 201–208. https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000322

Cabé, Lanièpce, Pitel, 2021. Physical activity: A promising adjunctive treatment for severe alcohol use disorder. Addict. Behav. 113. https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106667

Caetano, J., Delgado Alves, J., 2015. Heart rate and cardiovascular protection. Eur. J. Intern. Med. 26, 217–222. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.02.009

Cai, L., Chen, T., Yang, J., Zhou, K., Yan, X., Chen, W., Sun, L., Li, L., Qin, S., Wang, P., Yang, P., Cui, D., Burmeister, M., He, L., Jia, W., Wan, C., 2015. Serum trace element differences between Schizophrenia patients and controls in the Han Chinese population. Sci. Rep. 5, 15013. https://doi.org/10.1038/srep15013

Caravaggio, F., Fervaha, G., Menon, M., Remington, G., Graff-Guerrero, A., Gerretsen, P., 2018. The neural correlates of apathy in schizophrenia: An exploratory investigation. Neuropsychologia 118, 34–39. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.10.027

Carli, M., Kolachalam, S., Longoni, B., Pintaudi, A., Baldini, M., Aringhieri, S., Fasciani, I., Annibale, P., Maggio, R., Scarselli, M., 2021. Atypical Antipsychotics and Metabolic Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Differences. Pharm. Basel Switz. 14, 238. https://doi.org/10.3390/ph14030238

Carney, R., Cotter, J., Bradshaw, T., Firth, J., Yung, A.R., 2016. Cardiometabolic risk factors in young people at ultra-high risk for psychosis: A systematic review and meta-analysis. Schizophr. Res. 170, 290–300. https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.01.010

Caspersen, C.J., Powell, K.E., Christenson, G.M., 1985. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. Public Health Rep. Wash. DC 1974 100, 126–131.

Cassidy, R.M., Yang, F., Kapczinski, F., Passos, I.C., 2018. Risk Factors for Suicidality in Patients With Schizophrenia: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of 96 Studies. Schizophr. Bull. 44, 787–797. https://doi.org/10.1093/schbul/sbx131

Cha, H.Y., Yang, S.J., 2020. Anti-Inflammatory Diets and Schizophrenia. Clin. Nutr. Res. 9, 241–257. https://doi.org/10.7762/cnr.2020.9.4.241

Chalfoun, C., Karelis, A.D., Stip, E., Abdel-Baki, A., 2016. Running for your life: A review of physical activity and cardiovascular disease risk reduction in individuals with schizophrenia. J. Sports Sci. 34, 1500–1515. https://doi.org/10.1080/02640414.2015.1119875

Chang, S.-C., Goh, K.K., Lu, M.-L., 2021. Metabolic disturbances associated with antipsychotic drug treatment in patients with schizophrenia: State-of-the-art and future perspectives. World J. Psychiatry 11, 696–710. https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i10.696

Charlson, F.J., Ferrari, A.J., Santomauro, D.F., Diminic, S., Stockings, E., Scott, J.G., McGrath, J.J., Whiteford, H.A., 2018. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. Schizophr. Bull. 44, 1195–1203. https://doi.org/10.1093/schbul/sby058

Chase, T.N., 2011. Apathy in neuropsychiatric disease: diagnosis, pathophysiology, and treatment. Neurotox. Res. 19, 266–278. https://doi.org/10.1007/s12640-010-9196-9

Chen, A., Park, T.Y., Li, K.J., DeLisi, L.E., 2020. Antipsychotics and the microbiota. Curr. Opin. Psychiatry 33, 225–230. https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000594

Chen, Y.-L., Pan, C.-H., Chang, C.-K., Chen, P.-H., Chang, H.-M., Tai, M.-H., Su, S.-S., Tsai, S.-Y., Chen, C.-C., Kuo, C.-J., 2020. Physical Illnesses Before Diagnosed as Schizophrenia: A

Nationwide Case-Control Study. Schizophr. Bull. 46, 785–794. https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa009

Cheng, S.-L., Sun, H.-F., Yeh, M.-L., 2017. Effects of an 8-Week Aerobic Dance Program on Health-Related Fitness in Patients With Schizophrenia. J. Nurs. Res. JNR 25, 429–435. https://doi.org/10.1097/JNR.0000000000000200

Cherak, S.J., Fiest, K.M., VanderSluis, L., Basualdo-Hammond, C., Lorenzetti, D.L., Buhler, S., Stadnyk, J., Driedger, L., Hards, L., Gramlich, L., Fenton, T.R., 2020. Nutrition interventions in populations with mental health conditions: a scoping review. Appl. Physiol. Nutr. Metab. Physiol. Appl. Nutr. Metab. 45, 687–697. https://doi.org/10.1139/apnm-2019-0683

Chong, H.Y., Teoh, S.L., Wu, D.B.-C., Kotirum, S., Chiou, C.-F., Chaiyakunapruk, N., 2016. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 12, 357–373. https://doi.org/10.2147/NDT.S96649

Clamor, A., Lincoln, T.M., Thayer, J.F., Koenig, J., 2016. Resting vagal activity in schizophrenia: meta-analysis of heart rate variability as a potential endophenotype. Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci. 208, 9–16. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.160762

Cooper, S.J., Reynolds, G.P., With expert co-authors (in alphabetical order):, Barnes, T., England, E., Haddad, P.M., Heald, A., Holt, R., Lingford-Hughes, A., Osborn, D., McGowan, O., Patel, M.X., Paton, C., Reid, P., Shiers, D., Smith, J., 2016. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. J. Psychopharmacol. Oxf. Engl. 30, 717–748. https://doi.org/10.1177/0269881116645254

Corcoran, C.M., Carrillo, F., Fernández-Slezak, D., Bedi, G., Klim, C., Javitt, D.C., Bearden, C.E., Cecchi, G.A., 2018. Prediction of psychosis across protocols and risk cohorts using automated language analysis. World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc. WPA 17, 67–75. https://doi.org/10.1002/wps.20491

Cordes, J., Bechdolf, A., Engelke, C., Kahl, K.G., Balijepalli, C., Lösch, C., Klosterkötter, J., Wagner, M., Maier, W., Heinz, A., de Millas, W., Gaebel, W., Winterer, G., Janssen, B., Schmidt-Kraepelin, C., Schneider, F., Lambert, M., Juckel, G., Wobrock, T., Riedel, M., Moebus, S., 2017. Prevalence of metabolic syndrome in female and male patients at risk of psychosis. Schizophr. Res. 181, 38–42. https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.09.012

Cornier, M.-A., Dabelea, D., Hernandez, T.L., Lindstrom, R.C., Steig, A.J., Stob, N.R., Van Pelt, R.E., Wang, H., Eckel, R.H., 2008. The metabolic syndrome. Endocr. Rev. 29, 777–822. https://doi.org/10.1210/er.2008-0024

Correll, C.U., Manu, P., Olshanskiy, V., Napolitano, B., Kane, J.M., Malhotra, A.K., 2009. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. JAMA 302, 1765–1773. https://doi.org/10.1001/jama.2009.1549

Correll, C.U., Schooler, N.R., 2020. Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 16, 519–534. https://doi.org/10.2147/NDT.S225643

Correll, C.U., Solmi, M., Veronese, N., Bortolato, B., Rosson, S., Santonastaso, P., Thapa-Chhetri, N., Fornaro, M., Gallicchio, D., Collantoni, E., Pigato, G., Favaro, A., Monaco, F., Kohler, C., Vancampfort, D., Ward, P.B., Gaughran, F., Carvalho, A.F., Stubbs, B., 2017. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. World Psychiatry 16, 163–180. https://doi.org/10.1002/wps.20420

Costa, R., Bastos, T., Probst, M., Seabra, A., Vilhena, E., Corredeira, R., 2018. Autonomous motivation and quality of life as predictors of physical activity in patients with schizophrenia. Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 22, 184–190. https://doi.org/10.1080/13651501.2018.1435821

Craig, T.K., Rus-Calafell, M., Ward, T., Leff, J.P., Huckvale, M., Howarth, E., Emsley, R., Garety, P.A., 2018. AVATAR therapy for auditory verbal hallucinations in people with psychosis: a single-blind, randomised controlled trial. Lancet Psychiatry 5, 31–40. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30427-3

Crawford, A., Serhal, E., 2020. Digital Health Equity and COVID-19: The Innovation Curve Cannot Reinforce the Social Gradient of Health. J. Med. Internet Res. 22, e19361. https://doi.org/10.2196/19361

Crawford, M.J., Jayakumar, S., Lemmey, S.J., Zalewska, K., Patel, M.X., Cooper, S.J., Shiers, D., 2014. Assessment and treatment of physical health problems among people with schizophrenia: national cross-sectional study. Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci. 205, 473–477. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.142521

Croatto, G., Vancampfort, D., Miola, A., Olivola, M., Fiedorowicz, J.G., Firth, J., Alexinschi, O., Gaina, M.A., Makkai, V., Soares, F.C., Cavaliere, L., Vianello, G., Stubbs, B., Fusar-Poli, P., Carvalho, A.F., Vieta, E., Cortese, S., Shin, J.I., Correll, C.U., Solmi, M., 2022. The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions on physical health outcomes in people with mood disorders across the lifespan: An umbrella review of the evidence from randomised controlled trials. Mol. Psychiatry. https://doi.org/10.1038/s41380-022-01770-w

Crossley, N.A., Alliende, L.M., Czepielewski, L.S., Aceituno, D., Castañeda, C.P., Diaz, C., Iruretagoyena, B., Mena, Carlos, Mena, Cristian, Ramirez-Mahaluf, J.P., Tepper, A., Vasquez, J., Fonseca, L., Machado, V., Hernández, C.E., Vargas-Upegui, C., Gomez-Cruz, G., Kobayashi-Romero, L.F., Moncada-Habib, T., Arango, C., Barch, D.M., Carter, C., Correll, C.U., Freimer, N.B., McGuire, P., Evans-Lacko, S., Undurraga, E., Bressan, R., Gama, C.S., Lopez-Jaramillo, C., de la Fuente-Sandoval, C., Gonzalez-Valderrama, A., Undurraga, J., Gadelha, A., 2022. The enduring gap in educational attainment in schizophrenia according to the past 50 years of published research: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry 9, 565–573. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00121-3

Crump, C., Sundquist, K., Winkleby, M.A., Sundquist, J., 2013a. Mental disorders and risk of accidental death. Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci. 203, 297–302. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.123992

Crump, C., Sundquist, K., Winkleby, M.A., Sundquist, J., 2013b. Mental disorders and vulnerability to homicidal death: Swedish nationwide cohort study. BMJ 346, f557. https://doi.org/10.1136/bmj.f557

Crump, C., Winkleby, M.A., Sundquist, K., Sundquist, J., 2013c. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. Am. J. Psychiatry 170, 324–333. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12050599

Cullen, A.E., Rai, S., Vaghani, M.S., Mondelli, V., McGuire, P., 2020. Cortisol Responses to Naturally Occurring Psychosocial Stressors Across the Psychosis Spectrum: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front. Psychiatry 11, 513. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00513

Cunningham, J.A., Gulliver, A., Farrer, L., Bennett, K., Carron-Arthur, B., 2014. Internet interventions for mental health and addictions: current findings and future directions. Curr. Psychiatry Rep. 16, 521. https://doi.org/10.1007/s11920-014-0521-5

Curcic, D., Stojmenovic, T., Djukic-Dejanovic, S., Dikic, N., Vesic-Vukasinovic, M., Radivojevic, N., Andjelkovic, M., Borovcanin, M., Djokic, G., 2017. Positive impact of prescribed physical activity on symptoms of schizophrenia: randomized clinical trial. Psychiatr. Danub. 29, 459–465. https://doi.org/10.24869/psyd.2017.459

Dauwan, M., Begemann, M.J.H., Heringa, S.M., Sommer, I.E., 2016. Exercise Improves Clinical Symptoms, Quality of Life, Global Functioning, and Depression in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. Schizophr. Bull. 42, 588–599. https://doi.org/10.1093/schbul/sbv164

Davidson, T., Vainshelboim, B., Kokkinos, P., Myers, J., Ross, R., 2018. Cardiorespiratory fitness versus physical activity as predictors of all-cause mortality in men. Am. Heart J. 196, 156–162. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.08.022

De Hert, Marc, Correll, C.U., Bobes, J., Cetkovich-Bakmas, M., Cohen, D., Asai, I., Detraux, J., Gautam, S., Möller, H.-J., Ndetei, D.M., Newcomer, J.W., Uwakwe, R., Leucht, S., 2011a. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. World Psychiatry 10, 52–77. https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00014.x

De Hert, M., Dekker, J.M., Wood, D., Kahl, K.G., Holt, R.I.G., Möller, H.-J., 2009. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr. 24, 412–424. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2009.01.005

De Hert, Marc, Detraux, J., van Winkel, R., Yu, W., Correll, C.U., 2011b. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. Nat. Rev. Endocrinol. 8, 114–126. https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.156

De Hert, M., Vancampfort, D., Correll, C.U., Mercken, V., Peuskens, J., Sweers, K., van Winkel, R., Mitchell, A.J., 2011. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci. 199, 99–105. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.084665

de Lima, T.R., Silva, D.A.S., de Castro, J.A.C., Christofaro, D.G.D., 2017. Handgrip strength and associated sociodemographic and lifestyle factors: A systematic review of the

adult population. J. Bodyw. Mov. Ther. 21, 401–413. https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2016.08.017

Deenik, J., Tenback, D.E., van Driel, H.F., Tak, E.C.P.M., Hendriksen, I.J.M., van Harten, P.N., 2018. Less Medication Use in Inpatients With Severe Mental Illness Receiving a Multidisciplinary Lifestyle Enhancing Treatment. The MULTI Study III. Front. Psychiatry 9, 707. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00707

Delacrétaz, A., Vandenberghe, F., Gholam-Rezaee, M., Saigi Morgui, N., Glatard, A., Thonney, J., Solida-Tozzi, A., Kolly, S., Gallo, S.F., Baumann, P., Berney, S., Zulauff, S.V., Aubry, J.-M., Hasler, R., Ebbing, K., von Gunten, A., Conus, P., Eap, C.B., 2018. Early changes of blood lipid levels during psychotropic drug treatment as predictors of long-term lipid changes and of new onset dyslipidemia. J. Clin. Lipidol. 12, 219–229. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.10.002

Delorme, T.C., Srivastava, L.K., Cermakian, N., 2020. Are Circadian Disturbances a Core Pathophysiological Component of Schizophrenia? J. Biol. Rhythms 35, 325–339. https://doi.org/10.1177/0748730420929448

Desvergée, A., 2021. [The sport and health centre, integrating physical activity within a university hospital]. Rev. Infirm. 70, 25–26. https://doi.org/10.1016/j.revinf.2021.08.009

Dickens, A.M., Sen, P., Kempton, M.J., Barrantes-Vidal, N., Iyegbe, C., Nordentoft, M., Pollak, T., Riecher-Rössler, A., Ruhrmann, S., Sachs, G., Bressan, R., Krebs, M.-O., Amminger, G.P., de Haan, L., van der Gaag, M., Valmaggia, L., Hyötyläinen, T., EU-GEI High Risk Study Group, Orešič, M., McGuire, P., 2021. Dysregulated Lipid Metabolism Precedes Onset of Psychosis. Biol. Psychiatry 89, 288–297. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.07.012

Dickerson, F.B., Brown, C.H., Kreyenbuhl, J.A., Fang, L., Goldberg, R.W., Wohlheiter, K., Dixon, L.B., 2006. Obesity among individuals with serious mental illness. Acta Psychiatr. Scand. 113, 306–313. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00637.x

Diener, 1985. Validation canadienne-française du “Satisfaction with lifescale.”

Dipasquale, S., Pariante, C.M., Dazzan, P., Aguglia, E., McGuire, P., Mondelli, V., 2013. The dietary pattern of patients with schizophrenia: a systematic review. J. Psychiatr. Res. 47, 197–207. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.10.005

Dollfus, S., 2019. Les schizophrénie, Lavoisier Medecine Science. ed.

Dollfus, S., Delouche, C., Hervochon, C., Mach, C., Bourgeois, V., Rotharmel, M., Tréhout, M., Vandevelde, A., Guillin, O., Morello, R., 2019. Specificity and sensitivity of the Self-assessment of Negative Symptoms (SNS) in patients with schizophrenia. Schizophr. Res. 211, 51–55. https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.07.012

Dollfus, S., Lyne, J., 2017. Negative symptoms: History of the concept and their position in diagnosis of schizophrenia. Schizophr. Res. 186, 3–7. https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.06.024

Dollfus, S., Mach, C., Morello, R., 2016. Self-Evaluation of Negative Symptoms: A Novel Tool to Assess Negative Symptoms. Schizophr. Bull. 42, 571–578. https://doi.org/10.1093/schbul/sbv161

Dome, P., Lazary, J., Kalapos, M.P., Rihmer, Z., 2010. Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. Neurosci. Biobehav. Rev. 34, 295–342. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.07.013

Donker, T., Blankers, M., Hedman, E., Ljótsson, B., Petrie, K., Christensen, H., 2015. Economic evaluations of Internet interventions for mental health: a systematic review. Psychol. Med. 45, 3357–3376. https://doi.org/10.1017/S0033291715001427

Dubad, M., Winsper, C., Meyer, C., Livanou, M., Marwaha, S., 2018. A systematic review of the psychometric properties, usability and clinical impacts of mobile mood-monitoring applications in young people. Psychol. Med. 48, 208–228. https://doi.org/10.1017/S0033291717001659

Dubath, C., Gholam-Rezaee, M., Sjaarda, J., Levier, A., Saigi-Morgui, N., Delacrétaz, A., Glatard, A., Panczak, R., Correll, C.U., Solida, A., Plessen, K.J., von Gunten, A., Kutalik, Z., Conus, P., Eap, C.B., 2021. Correction: Socio-economic position as a moderator of cardiometabolic outcomes in patients receiving psychotropic treatment associated with weight gain: results from a prospective 12-month inception cohort study and a large population-based cohort. Transl. Psychiatry 11, 512. https://doi.org/10.1038/s41398-021-01520-6

Ebrahimi, A., Poursharifi, H., Dolatshahi, B., Rezaee, O., Hassanabadi, H.R., Naeem, F., 2021. The Cognitive Model of Negative Symptoms in Schizophrenia: A Hierarchical Component Model With PLS-SEM. Front. Psychiatry 12, 707291. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.707291

Ee, C., Lake, J., Firth, J., Hargraves, F., de Manincor, M., Meade, T., Marx, W., Sarris, J., 2020. An integrative collaborative care model for people with mental illness and physical comorbidities. Int. J. Ment. Health Syst. 14, 83. https://doi.org/10.1186/s13033-020-00410-6

Ellis, K.J., 2000. Human body composition: in vivo methods. Physiol. Rev. 80, 649–680. https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.2.649

Emul, M., Kalelioglu, T., 2015. Etiology of cardiovascular disease in patients with schizophrenia: current perspectives. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2493. https://doi.org/10.2147/NDT.S50006

Engh, J.A., Egeland, J., Andreassen, O.A., Bang-Kittilsen, G., Bigseth, T.T., Holmen, T.L., Martinsen, E.W., Mordal, J., Andersen, E., 2019. Objectively Assessed Daily Steps-Not Light Intensity Physical Activity, Moderate-to-Vigorous Physical Activity and Sedentary Time-Is Associated With Cardiorespiratory Fitness in Patients With Schizophrenia. Front. Psychiatry 10, 82. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00082

Escudero, I., Johnstone, M., 2014. Genetics of schizophrenia. Curr. Psychiatry Rep. 16, 502. https://doi.org/10.1007/s11920-014-0502-8

Faerden, A., Finset, A., Friis, S., Agartz, I., Barrett, E.A., Nesvåg, R., Andreassen, O.A., Marder, S.R., Melle, I., 2010. Apathy in first episode psychosis patients: one year follow up. Schizophr. Res. 116, 20–26. https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.10.014

Falkai, P., Schmitt, A., Rosenbeiger, C.P., Maurus, I., Hattenkofer, L., Hasan, A., Malchow, B., Heim-Ohmayer, P., Halle, M., Heitkamp, M., 2022. Aerobic exercise in severe mental illness: requirements from the perspective of sports medicine. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 272, 643–677. https://doi.org/10.1007/s00406-021-01360-x

Fan, Z., Wu, Y., Shen, J., Ji, T., Zhan, R., 2013. Schizophrenia and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of thirteen cohort studies. J. Psychiatr. Res. 47, 1549–1556. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.07.011

Farholm, A., Sørensen, M., 2016. Motivation for physical activity and exercise in severe mental illness: A systematic review of intervention studies. Int. J. Ment. Health Nurs. 25, 194–205. https://doi.org/10.1111/inm.12214

Fassbind, M., Yerly, P., Nanchen, D., 2016. [Resting heart rate: how to use it for cardiovascular prevention?]. Rev. Med. Suisse 12, 454, 456–459.

Fekadu, A., Medhin, G., Kebede, D., Alem, A., Cleare, A.J., Prince, M., Hanlon, C., Shibre, T., 2015. Excess mortality in severe mental illness: 10-year population-based cohort study in rural Ethiopia. Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci. 206, 289–296. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.149112

Ferguson, B., 2014. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription 9th Ed. 2014. J. Can. Chiropr. Assoc. 58, 328.

Fernández-Abascal, B., Suárez-Pinilla, P., Cobo-Corrales, C., Crespo-Facorro, B., Suárez-Pinilla, M., 2021. In- and outpatient lifestyle interventions on diet and exercise and their effect on physical and psychological health: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials in patients with schizophrenia spectrum disorders and first episode of psychosis. Neurosci. Biobehav. Rev. 125, 535–568. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.005

Ferreira, V., Grajales, D., Valverde, Á.M., 2020. Adipose tissue as a target for second-generation (atypical) antipsychotics: A molecular view. Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids 1865, 158534. https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2019.158534

Firth, J., Carney, R., Stubbs, B., Teasdale, S.B., Vancampfort, D., Ward, P.B., Berk, M., Sarris, J., 2018a. Nutritional Deficiencies and Clinical Correlates in First-Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. Schizophr. Bull. 44, 1275–1292. https://doi.org/10.1093/schbul/sbx162

Firth, J., Cotter, J., Carney, R., Yung, A.R., 2017a. The pro-cognitive mechanisms of physical exercise in people with schizophrenia. Br. J. Pharmacol. 174, 3161–3172. https://doi.org/10.1111/bph.13772

Firth, J., Cotter, J., Elliott, R., French, P., Yung, A.R., 2015. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients. Psychol. Med. 45, 1343–1361. https://doi.org/10.1017/S0033291714003110

Firth, Joseph, Cotter, J., Torous, J., Bucci, S., Firth, J.A., Yung, A.R., 2016. Mobile Phone Ownership and Endorsement of "mHealth" Among People With Psychosis: A Meta-analysis of Cross-sectional Studies. Schizophr. Bull. 42, 448–455. https://doi.org/10.1093/schbul/sbv132

Firth, J., Rosenbaum, S., Stubbs, B., Gorczynski, P., Yung, A.R., Vancampfort, D., 2016. Motivating factors and barriers towards exercise in severe mental illness: a systematic review

and meta-analysis. Psychol. Med. 46, 2869–2881. https://doi.org/10.1017/S0033291716001732

Firth, J., Siddiqi, N., Koyanagi, A., Siskind, D., Rosenbaum, S., Galletly, C., Allan, S., Caneo, C., Carney, R., Carvalho, A.F., Chatterton, M.L., Correll, C.U., Curtis, J., Gaughran, F., Heald, A., Hoare, E., Jackson, S.E., Kisely, S., Lovell, K., Maj, M., McGorry, P.D., Mihalopoulos, C., Myles, H., O'Donoghue, B., Pillinger, T., Sarris, J., Schuch, F.B., Shiers, D., Smith, L., Solmi, M., Suetani, S., Taylor, J., Teasdale, S.B., Thornicroft, G., Torous, J., Usherwood, T., Vancampfort, D., Veronese, N., Ward, P.B., Yung, A.R., Killackey, E., Stubbs, B., 2019a. The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness. Lancet Psychiatry 6, 675–712. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30132-4

Firth, J., Solmi, M., Wootton, R.E., Vancampfort, D., Schuch, F.B., Hoare, E., Gilbody, S., Torous, J., Teasdale, S.B., Jackson, S.E., Smith, L., Eaton, M., Jacka, F.N., Veronese, N., Marx, W., Ashdown-Franks, G., Siskind, D., Sarris, J., Rosenbaum, S., Carvalho, A.F., Stubbs, B., 2020. A meta-review of "lifestyle psychiatry": the role of exercise, smoking, diet and sleep in the prevention and treatment of mental disorders. World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc. WPA 19, 360–380. https://doi.org/10.1002/wps.20773

Firth, J., Stubbs, B., Rosenbaum, S., Vancampfort, D., Malchow, B., Schuch, F., Elliott, R., Nuechterlein, K.H., Yung, A.R., 2017b. Aerobic Exercise Improves Cognitive Functioning in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Schizophr. Bull. 43, 546–556. https://doi.org/10.1093/schbul/sbw115

Firth, J., Stubbs, B., Teasdale, S.B., Ward, P.B., Veronese, N., Shivappa, N., Hebert, J.R., Berk, M., Yung, A.R., Sarris, J., 2018b. Diet as a hot topic in psychiatry: a population-scale study of nutritional intake and inflammatory potential in severe mental illness. World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc. WPA 17, 365–367. https://doi.org/10.1002/wps.20571

Firth, J., Stubbs, B., Vancampfort, D., Schuch, F.B., Rosenbaum, S., Ward, P.B., Firth, J.A., Sarris, J., Yung, A.R., 2018c. The Validity and Value of Self-reported Physical Activity and Accelerometry in People With Schizophrenia: A Population-Scale Study of the UK Biobank. Schizophr. Bull. 44, 1293–1300. https://doi.org/10.1093/schbul/sbx149

Firth, J., Teasdale, S.B., Allott, K., Siskind, D., Marx, W., Cotter, J., Veronese, N., Schuch, F., Smith, L., Solmi, M., Carvalho, A.F., Vancampfort, D., Berk, M., Stubbs, B., Sarris, J., 2019b. The efficacy and safety of nutrient supplements in the treatment of mental disorders: a meta-

review of meta-analyses of randomized controlled trials. World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc. WPA 18, 308–324. https://doi.org/10.1002/wps.20672

Firth, J., Torous, J., 2015. Smartphone Apps for Schizophrenia: A Systematic Review. JMIR MHealth UHealth 3, e102. https://doi.org/10.2196/mhealth.4930

Firth, J., Veronese, N., Cotter, J., Shivappa, N., Hebert, J.R., Ee, C., Smith, L., Stubbs, B., Jackson, S.E., Sarris, J., 2019c. What Is the Role of Dietary Inflammation in Severe Mental Illness? A Review of Observational and Experimental Findings. Front. Psychiatry 10, 350. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00350

Fond, G., Boyer, L., Andrianarisoa, M., Godin, O., Brunel, L., Bulzacka, E., Coulon, N., Llorca, P.M., Berna, F., Aouizerate, B., Capdevielle, D., D'Amato, T., Dubertret, C., Dubreucq, J., Faget, C., Gabayet, F., Mallet, J., Misdrahi, D., Rey, R., Richieri, R., Roux, P., Passerieux, C., Schandrin, A., Tronche, A.M., Vidailhet, P., Leboyer, M., Schürhoff, F., FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group, 2018. Risk factors for increased duration of untreated psychosis. Results from the FACE-SZ dataset. Schizophr. Res. 195, 529–533. https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.08.058

Fond, G., Young, A.H., Godin, O., Messiaen, M., Lançon, C., Auquier, P., Boyer, L., 2020. Improving diet for psychiatric patients : High potential benefits and evidence for safety. J. Affect. Disord. 265, 567–569. https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.092

Fond, G.B., Lagier, J.-C., Honore, S., Lancon, C., Korchia, T., Sunhary De Verville, P.-L., Llorca, P.-M., Auquier, P., Guedj, E., Boyer, L., 2020. Microbiota-Orientated Treatments for Major Depression and Schizophrenia. Nutrients 12, E1024. https://doi.org/10.3390/nu12041024

Forray, C., Buller, R., 2017. Challenges and opportunities for the development of new antipsychotic drugs. Biochem. Pharmacol. 143, 10–24. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.05.009

Foussias, G., Agid, O., Fervaha, G., Remington, G., 2014. Negative symptoms of schizophrenia: clinical features, relevance to real world functioning and specificity versus other CNS disorders. Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol. 24, 693–709. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.10.017

Foussias, G., Mann, S., Zakzanis, K.K., van Reekum, R., Remington, G., 2009. Motivational deficits as the central link to functioning in schizophrenia: a pilot study. Schizophr. Res. 115, 333–337. https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.09.020

Fox, Corbin, 1989. Indice de Soi Physique.

Franck, N., 2021. [Psychiatric rehabilitation in schizophrenia]. Rev. Prat. 71, 52–57.

Freyberg, Z., Aslanoglou, D., Shah, R., Ballon, J.S., 2017. Intrinsic and Antipsychotic Drug-Induced Metabolic Dysfunction in Schizophrenia. Front. Neurosci. 11, 432. https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00432

Fusar-Poli, P., Papanastasiou, E., Stahl, D., Rocchetti, M., Carpenter, W., Shergill, S., McGuire, P., 2015. Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. Schizophr. Bull. 41, 892–899. https://doi.org/10.1093/schbul/sbu170

Gage, S.H., Davey Smith, G., Munafò, M.R., 2016. Schizophrenia and neighbourhood deprivation. Transl. Psychiatry 6, e979. https://doi.org/10.1038/tp.2016.244

Galderisi, S., Kaiser, S., Bitter, I., Nordentoft, M., Mucci, A., Sabé, M., Giordano, G.M., Nielsen, M.Ø., Glenthøj, L.B., Pezzella, P., Falkai, P., Dollfus, S., Gaebel, W., 2021a. EPA guidance on treatment of negative symptoms in schizophrenia. Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr. 64, e21. https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.13

Galderisi, S., Mucci, A., Dollfus, S., Nordentoft, M., Falkai, P., Kaiser, S., Giordano, G.M., Vandevelde, A., Nielsen, M.Ø., Glenthøj, L.B., Sabé, M., Pezzella, P., Bitter, I., Gaebel, W., 2021b. EPA guidance on assessment of negative symptoms in schizophrenia. Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr. 64, e23. https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.11

Garber, C.E., Blissmer, B., Deschenes, M.R., Franklin, B.A., Lamonte, M.J., Lee, I.-M., Nieman, D.C., Swain, D.P., American College of Sports Medicine, 2011. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. Med. Sci. Sports Exerc. 43, 1334–1359. https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318213fefb

García-Garcés, L., Lacamara Cano, S., Cebolla Meliá, Y., Sánchez-López, M.I., Marqués Azcona, D., Lisón, J.F., Peyró-Gregori, L., 2021a. Comparison of three different exercise training modalities (aerobic, strength and mixed) in patients with schizophrenia: study protocol for a

multicentre randomised wait-list controlled trial. BMJ Open 11, e046216. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046216

García-Garcés, L., Sánchez-López, M.I., Cano, S.L., Meliá, Y.C., Marqués-Azcona, D., Biviá-Roig, G., Lisón, J.F., Peyró-Gregori, L., 2021b. The short and long-term effects of aerobic, strength, or mixed exercise programs on schizophrenia symptomatology. Sci. Rep. 11, 24300. https://doi.org/10.1038/s41598-021-03761-3

García-Miss, M. del R., Pérez-Mutul, J., López-Canul, B., Solís-Rodríguez, F., Puga-Machado, L., Oxté-Cabrera, A., Gurubel-Maldonado, J., Arankowsky-Sandoval, G., 2010. Folate, homocysteine, interleukin-6, and tumor necrosis factor alfa levels, but not the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, are risk factors for schizophrenia. J. Psychiatr. Res. 44, 441–446. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.10.011

Gard, D.E., Fisher, M., Garrett, C., Genevsky, A., Vinogradov, S., 2009. Motivation and its relationship to neurocognition, social cognition, and functional outcome in schizophrenia. Schizophr. Res. 115, 74–81. https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.08.015

Gardner-Sood, P., Lally, J., Smith, S., Atakan, Z., Ismail, K., Greenwood, K.E., Keen, A., O'Brien, C., Onagbesan, O., Fung, C., Papanastasiou, E., Eberherd, J., Patel, A., Ohlsen, R., Stahl, D., David, A., Hopkins, D., Murray, R.M., Gaughran, F., IMPaCT Team, 2015. Cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in people with established psychotic illnesses: baseline data from the IMPaCT RCT study--Corrigendum. Psychol. Med. 45, 2631. https://doi.org/10.1017/S0033291715001154

GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Lond. Engl. 390, 1211–1259. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2

GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Lond. Engl. 392, 1789–1858. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7

Ghaderi, A., Banafshe, H.R., Mirhosseini, N., Moradi, M., Karimi, M.-A., Mehrzad, F., Bahmani, F., Asemi, Z., 2019. Clinical and metabolic response to vitamin D plus probiotic in schizophrenia patients. BMC Psychiatry 19, 77. https://doi.org/10.1186/s12888-019-2059-x

Goff, D.C., Bottiglieri, T., Arning, E., Shih, V., Freudenreich, O., Evins, A.E., Henderson, D.C., Baer, L., Coyle, J., 2004. Folate, homocysteine, and negative symptoms in schizophrenia. Am. J. Psychiatry 161, 1705–1708. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.9.1705

Goldberg, S.B., Lam, S.U., Simonsson, O., Torous, J., Sun, S., 2022. Mobile phone-based interventions for mental health: A systematic meta-review of 14 meta-analyses of randomized controlled trials. PLOS Digit. Health 1, e0000002. https://doi.org/10.1371/journal.pdig.0000002

Gomes, E., Bastos, T., Probst, M., Ribeiro, J.C., Silva, G., Corredeira, R., 2016. Reliability and validity of 6MWT for outpatients with schizophrenia: A preliminary study. Psychiatry Res. 237, 37–42. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.01.066

González-Rodríguez, A., Labad, J., Seeman, M.V., 2020. Schizophrenia and cancer. Curr. Opin. Support. Palliat. Care 14, 232–238. https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000512

Gossage-Worrall, R., Hind, D., Barnard-Kelly, K.D., Shiers, D., Etherington, A., Swaby, L., Holt, R.I.G., STEPWISE Research Group, 2019. STructured lifestyle education for people WIth SchizophrEnia (STEPWISE): mixed methods process evaluation of a group-based lifestyle education programme to support weight loss in people with schizophrenia. BMC Psychiatry 19, 358. https://doi.org/10.1186/s12888-019-2282-5

Granholm, E., Holden, J.L., Mikhael, T., Link, P.C., Swendsen, J., Depp, C., Moore, R.C., Harvey, P.D., 2020. What Do People With Schizophrenia Do All Day? Ecological Momentary Assessment of Real-World Functioning in Schizophrenia. Schizophr. Bull. 46, 242–251. https://doi.org/10.1093/schbul/sbz070

Green, M.F., Kern, R.S., Heaton, R.K., 2004. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. Schizophr. Res. 72, 41–51. https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.009

Green, M.F., Nuechterlein, K.H., 1999. Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? Schizophr. Bull. 25, 309–319. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033380

Greenland, P., Daviglus, M.L., Dyer, A.R., Liu, K., Huang, C.F., Goldberger, J.J., Stamler, J., 1999. Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. Am. J. Epidemiol. 149, 853–862. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009901

Guan, J., Cai, J.J., Ji, G., Sham, P.C., 2019. Commonality in dysregulated expression of gene sets in cortical brains of individuals with autism, schizophrenia, and bipolar disorder. Transl. Psychiatry 9, 152. https://doi.org/10.1038/s41398-019-0488-4

Gurusamy, J., Gandhi, S., Damodharan, D., Ganesan, V., Palaniappan, M., 2018. Exercise, diet and educational interventions for metabolic syndrome in persons with schizophrenia: A systematic review. Asian J. Psychiatry 36, 73–85. https://doi.org/10.1016/j.ajp.2018.06.018

Guttesen, L.L., Albert, N., Nordentoft, M., Hjorthøj, C., 2021. Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation for auditory hallucinations in schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. J. Psychiatr. Res. 143, 163–175. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.09.001

Guy, 1976. Clinical Global Impression scale. Natl. Inst. Ment. Health.

Haddad, P.M., Correll, C.U., 2018. The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses. Ther. Adv. Psychopharmacol. 8, 303–318. https://doi.org/10.1177/2045125318781475

Haesebaert, F., El Oussoul, S., Pavard, A., Fabre, D., Cellard, C., Magaud, L., Subtil, F., Damiolini, E., Fakra, E., Haesebaert, J., 2021. PLAN-e-PSY, a mobile application to improve case management and patient's functioning in first episode psychosis: protocol for an open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. BMJ Open 11, e050433. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-050433

Hagi, K., Nosaka, T., Dickinson, D., Lindenmayer, J.P., Lee, J., Friedman, J., Boyer, L., Han, M., Abdul-Rashid, N.A., Correll, C.U., 2021. Association Between Cardiovascular Risk Factors and Cognitive Impairment in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry 78, 510–518. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0015

Hartmann, M.N., Hager, O.M., Reimann, A.V., Chumbley, J.R., Kirschner, M., Seifritz, E., Tobler, P.N., Kaiser, S., 2015. Apathy but not diminished expression in schizophrenia is

associated with discounting of monetary rewards by physical effort. Schizophr. Bull. 41, 503–512. https://doi.org/10.1093/schbul/sbu102

Harvey, P.D., Strassnig, M., 2012. Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia: cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status. World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc. WPA 11, 73–79. https://doi.org/10.1016/j.wpsyc.2012.05.004

Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthoj, B., Gattaz, W.F., Thibaut, F., Möller, H.-J., WFSBP Task force on Treatment Guidelines for Schizophrenia, 2013. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry 14, 2–44. https://doi.org/10.3109/15622975.2012.739708

Hassan, S., Ross, J., Marston, L., Osborn, D., Walters, K., 2019. Factors prospectively associated with physical activity and dietary related outcomes in people with severe mental illness: A systematic review of longitudinal studies. Psychiatry Res. 273, 181–191. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.12.115

Hedlund, L., Gyllensten, A.L., Hansson, L., 2015. A psychometric study of the multidimensional fatigue inventory to assess fatigue in patients with schizophrenia spectrum disorders. Community Ment. Health J. 51, 377–382. https://doi.org/10.1007/s10597-014-9746-3

Heggelund, J., Hoff, J., Helgerud, J., Nilsberg, G.E., Morken, G., 2011. Reduced peak oxygen uptake and implications for cardiovascular health and quality of life in patients with schizophrenia. BMC Psychiatry 11, 188. https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-188

Heinrichs, D.W., Buchanan, R.W., 1988. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. Am. J. Psychiatry 145, 11–18. https://doi.org/10.1176/ajp.145.1.11

Henderson, D.C., Vincenzi, B., Andrea, N.V., Ulloa, M., Copeland, P.M., 2015. Pathophysiological mechanisms of increased cardiometabolic risk in people with schizophrenia and other severe mental illnesses. Lancet Psychiatry 2, 452–464. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00115-7

Hennekens, C.H., Andreotti, F., 2013. Leading avoidable cause of premature deaths worldwide: case for obesity. Am. J. Med. 126, 97–98. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.06.018

Hennekens, C.H., Hennekens, A.R., Hollar, D., Casey, D.E., 2005. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. Am. Heart J. 150, 1115–1121. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.02.007

Henstra, M.J., Rhebergen, D., Stek, M.L., Swart, K.M.A., van Dijk, S.C., Zillikens, M.C., Oliai Araghi, S., de Groot, L.C.M.G.M., van Schoor, N.M., van der Velde, N., 2019. The association between apathy, decline in physical performance, and falls in older persons. Aging Clin. Exp. Res. 31, 1491–1499. https://doi.org/10.1007/s40520-018-1096-5

Herbsleb, M., Keller-Varady, K., Wobrock, T., Hasan, A., Schmitt, A., Falkai, P., Gabriel, H.H.W., Bär, K.-J., Malchow, B., 2019. The Influence of Continuous Exercising on Chronotropic Incompetence in Multi-Episode Schizophrenia. Front. Psychiatry 10, 90. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00090

Herbsleb, M., MÃ¼hlhaus, T., BÃ¤r, K.-J., 2014. Differential Cardiac Effects of Aerobic Interval Training Versus Moderate Continuous Training in a Patient with Schizophrenia: A Case Report. Front. Psychiatry 5. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2014.00119

Herbsleb, M., Schumann, A., Malchow, B., Puta, C., Schulze, P.C., Gabriel, H.W., Bär, K.-J., 2018. Chronotropic incompetence of the heart is associated with exercise intolerance in patients with schizophrenia. Schizophr. Res. 197, 162–169. https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.020

Hermesh, H., Shiloh, R., Epstein, Y., Manaim, H., Weizman, A., Munitz, H., 2000. Heat intolerance in patients with chronic schizophrenia maintained with antipsychotic drugs. Am. J. Psychiatry 157, 1327–1329. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.8.1327

Hidese, S., Matsuo, J., Ishida, I., Hiraishi, M., Teraishi, T., Ota, M., Hattori, K., Kunugi, H., 2018. Relationship of Handgrip Strength and Body Mass Index With Cognitive Function in Patients With Schizophrenia. Front. Psychiatry 9, 156. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00156

Hirschbeck, A., Leao, D.S., Wagner, E., Hasan, A., Roeh, A., 2022. Psychiatric medication and physical performance parameters - Are there implications for treatment? Front. Psychiatry 13, 985983. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.985983

Hjorthøj, C., Stürup, A.E., McGrath, J.J., Nordentoft, M., 2017. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry 4, 295–301. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30078-0

Holmen, T.L., Egeland, J., Andersen, E., Bigseth, T.T., Engh, J.A., 2018. The association between cardio-respiratory fitness and cognition in schizophrenia. Schizophr. Res. 193, 418–422. https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.07.015

Holmen, T.L., Egeland, J., Andersen, E., Mordal, J., Andreassen, O.A., Ueland, T., Bigseth, T.T., Bang-Kittilsen, G., Engh, J.A., 2019. The Association Between Cardiorespiratory Fitness and Cognition Appears Neither Related to Current Physical Activity Nor Mediated by Brain-Derived Neurotrophic Factor in a Sample of Outpatients With Schizophrenia. Front. Psychiatry 10, 785. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00785

Holt, R.I.G., Gossage-Worrall, R., Hind, D., Bradburn, M.J., McCrone, P., Morris, T., Edwardson, C., Barnard, K., Carey, M.E., Davies, M.J., Dickens, C.M., Doherty, Y., Etherington, A., French, P., Gaughran, F., Greenwood, K.E., Kalidindi, S., Khunti, K., Laugharne, R., Pendlebury, J., Rathod, S., Saxon, D., Shiers, D., Siddiqi, N., Swaby, E.A., Waller, G., Wright, S., 2019. Structured lifestyle education for people with schizophrenia, schizoaffective disorder and first-episode psychosis (STEPWISE): randomised controlled trial. Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci. 214, 63–73. https://doi.org/10.1192/bjp.2018.167

Hor, K., Taylor, M., 2010. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. J. Psychopharmacol. Oxf. Engl. 24, 81–90. https://doi.org/10.1177/1359786810385490

Howell, S., Yarovova, E., Khwanda, A., Rosen, S.D., 2019. Cardiovascular effects of psychotic illnesses and antipsychotic therapy. Heart Br. Card. Soc. 105, 1852–1859. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312107

Howes, O.D., McCutcheon, R., Agid, O., de Bartolomeis, A., van Beveren, N.J.M., Birnbaum, M.L., Bloomfield, M.A.P., Bressan, R.A., Buchanan, R.W., Carpenter, W.T., Castle, D.J., Citrome, L., Daskalakis, Z.J., Davidson, M., Drake, R.J., Dursun, S., Ebdrup, B.H., Elkis, H., Falkai, P., Fleischacker, W.W., Gadelha, A., Gaughran, F., Glenthøj, B.Y., Graff-Guerrero, A., Hallak, J.E.C., Honer, W.G., Kennedy, J., Kinon, B.J., Lawrie, S.M., Lee, J., Leweke, F.M., MacCabe, J.H., McNabb, C.B., Meltzer, H., Möller, H.-J., Nakajima, S., Pantelis, C., Reis Marques, T., Remington, G., Rossell, S.L., Russell, B.R., Siu, C.O., Suzuki, T., Sommer, I.E.,

Taylor, D., Thomas, N., Üçok, A., Umbricht, D., Walters, J.T.R., Kane, J., Correll, C.U., 2017. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. Am. J. Psychiatry 174, 216–229. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503

Hubers, A. a. M., Moaddine, S., Peersmann, S.H.M., Stijnen, T., van Duijn, E., van der Mast, R.C., Dekkers, O.M., Giltay, E.J., 2018. Suicidal ideation and subsequent completed suicide in both psychiatric and non-psychiatric populations: a meta-analysis. Epidemiol. Psychiatr. Sci. 27, 186–198. https://doi.org/10.1017/S2045796016001049

Huhn, M., Arndt, T., Schneider-Thoma, J., Leucht, S., 2022. Effects of antipsychotics on heart rate in treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Ther. Adv. Psychopharmacol. 12, 20451253221097260. https://doi.org/10.1177/20451253221097261

Huxley, P., Krayer, A., Poole, R., Prendergast, L., Aryal, S., Warner, R., 2021. Schizophrenia outcomes in the 21st century: A systematic review. Brain Behav. 11, e02172. https://doi.org/10.1002/brb3.2172

Insel, T.R., 2017. Digital Phenotyping: Technology for a New Science of Behavior. JAMA 318, 1215–1216. https://doi.org/10.1001/jama.2017.11295

Insel, T.R., 2010. Rethinking schizophrenia. Nature 468, 187–193. https://doi.org/10.1038/nature09552

Iyer, S.N., Malla, A.K., 2014. [Early intervention in psychosis: concepts, current knowledge and future directions]. Sante Ment. Que. 39, 201–229.

Jääskeläinen, E., Juola, P., Hirvonen, N., McGrath, J.J., Saha, S., Isohanni, M., Veijola, J., Miettunen, J., 2013. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. Schizophr. Bull. 39, 1296–1306. https://doi.org/10.1093/schbul/sbs130

Jaffe, A.E., Gao, Y., Deep-Soboslay, A., Tao, R., Hyde, T.M., Weinberger, D.R., Kleinman, J.E., 2016. Mapping DNA methylation across development, genotype and schizophrenia in the human frontal cortex. Nat. Neurosci. 19, 40–47. https://doi.org/10.1038/nn.4181

Jakobsen, A.S., Speyer, H., Nørgaard, H.C.B., Karlsen, M., Birk, M., Hjorthøj, C., Mors, O., Krogh, J., Gluud, C., Pisinger, C., Nordentoft, M., 2017. Effect of lifestyle coaching versus care coordination versus treatment as usual in people with severe mental illness and overweight: Two-years follow-up of the randomized CHANGE trial. PloS One 12, e0185881. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185881

Jakobsen, A.S., Speyer, H., Nørgaard, H.C.B., Karlsen, M., Hjorthøj, C., Krogh, J., Mors, O., Nordentoft, M., Toft, U., 2018. Dietary patterns and physical activity in people with schizophrenia and increased waist circumference. Schizophr. Res. 199, 109–115. https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.03.016

Jandoo, T., 2020. WHO guidance for digital health: What it means for researchers. Digit. Health 6, 2055207619898984. https://doi.org/10.1177/2055207619898984

Jang, S.-K., Choi, H.-I., Park, S., Jaekal, E., Lee, G.-Y., Cho, Y.I., Choi, K.-H., 2016. A Two-Factor Model Better Explains Heterogeneity in Negative Symptoms: Evidence from the Positive and Negative Syndrome Scale. Front. Psychol. 7, 707. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00707

Jurca, R., Lamonte, M.J., Barlow, C.E., Kampert, J.B., Church, T.S., Blair, S.N., 2005. Association of muscular strength with incidence of metabolic syndrome in men. Med. Sci. Sports Exerc. 37, 1849–1855. https://doi.org/10.1249/01.mss.0000175865.17614.74

Kahn, R.S., Keefe, R.S.E., 2013. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. JAMA Psychiatry 70, 1107–1112. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.155

Kahn, R.S., Sommer, I.E., 2015. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. Mol. Psychiatry 20, 84–97. https://doi.org/10.1038/mp.2014.66

Kahn, R.S., Sommer, I.E., Murray, R.M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D.R., Cannon, T.D., O'Donovan, M., Correll, C.U., Kane, J.M., van Os, J., Insel, T.R., 2015. Schizophrenia. Nat. Rev. Dis. Primer 1, 15067. https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67

Kaiser, S., Lyne, J., Agartz, I., Clarke, M., Mørch-Johnsen, L., Faerden, A., 2017. Individual negative symptoms and domains - Relevance for assessment, pathomechanisms and treatment. Schizophr. Res. 186, 39–45. https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.07.013

Kaltsatou, A., Kouidi, E., Fountoulakis, K., Sipka, C., Theochari, V., Kandylis, D., Deligiannis, A., 2015. Effects of exercise training with traditional dancing on functional capacity and quality of life in patients with schizophrenia: a randomized controlled study. Clin. Rehabil. 29, 882–891. https://doi.org/10.1177/0269215514564085

Kass, L., Desai, T., Sullivan, K., Muniz, D., Wells, A., 2021. Changes to Physical Activity, Sitting Time, Eating Behaviours and Barriers to Exercise during the First COVID-19 "Lockdown" in an English Cohort. Int. J. Environ. Res. Public. Health 18, 10025. https://doi.org/10.3390/ijerph181910025

Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr.Bull. 13, 261–276.

Keefe, R.S.E., Eesley, C.E., Poe, M.P., 2005. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. Biol. Psychiatry 57, 688–691. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.003

Keefe, R.S.E., Fenton, W.S., 2007. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? Schizophr. Bull. 33, 912–920. https://doi.org/10.1093/schbul/sbm046

Keinänen, J., Mantere, O., Markkula, N., Partti, K., Perälä, J., Saarni, S.I., Härkänen, T., Suvisaari, J., 2018. Mortality in people with psychotic disorders in Finland: A population-based 13-year follow-up study. Schizophr. Res. 192, 113–118. https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.048

Keller-Varady, K., Hasan, A., Schneider-Axmann, T., Hillmer-Vogel, U., Adomßent, B., Wobrock, T., Schmitt, A., Niklas, A., Falkai, P., Malchow, B., 2016. Endurance training in patients with schizophrenia and healthy controls: differences and similarities. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 266, 461–473. https://doi.org/10.1007/s00406-015-0651-8

Kerekes, G., Nurmohamed, M.T., González-Gay, M.A., Seres, I., Paragh, G., Kardos, Z., Baráth, Z., Tamási, L., Soltész, P., Szekanecz, Z., 2014. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. Nat. Rev. Rheumatol. 10, 691–696. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.121

Kern, L., Morvan, Y., Mattar, L., Molina, E., Tailhardat, L., Peguet, A., De Tournemire, R., Hirot, F., Rizk, M., Godart, N., Fautrelle, L., 2020. Development and evaluation of an adapted physical activity program in anorexia nervosa inpatients: A pilot study. Eur. Eat. Disord. Rev. J. Eat. Disord. Assoc. 28, 687–700. https://doi.org/10.1002/erv.2779

Kern, R.S., Reddy, L.F., Cohen, A.N., Young, A.S., Green, M.F., 2020. Effects of aerobic exercise on cardiorespiratory fitness and social functioning in veterans 40 to 65 years old with schizophrenia. Psychiatry Res. 291, 113258. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113258

Keshavan, M.S., Lawler, A.N., Nasrallah, H.A., Tandon, R., 2017. New drug developments in psychosis: Challenges, opportunities and strategies. Prog. Neurobiol. 152, 3–20. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.07.004

Kessler, R.C., Angermeyer, M., Anthony, J.C., DE Graaf, R., Demyttenaere, K., Gasquet, I., DE Girolamo, G., Gluzman, S., Gureje, O., Haro, J.M., Kawakami, N., Karam, A., Levinson, D., Medina Mora, M.E., Oakley Browne, M.A., Posada-Villa, J., Stein, D.J., Adley Tsang, C.H., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Lee, S., Heeringa, S., Pennell, B.-E., Berglund, P., Gruber, M.J.,

Petukhova, M., Chatterji, S., Ustün, T.B., 2007. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc. WPA 6, 168–176.

Khandaker, G.M., Cousins, L., Deakin, J., Lennox, B.R., Yolken, R., Jones, P.B., 2015. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. Lancet Psychiatry 2, 258–270. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00122-9

Kiang, M., Christensen, B.K., Remington, G., Kapur, S., 2003. Apathy in schizophrenia: clinical correlates and association with functional outcome. Schizophr. Res. 63, 79–88. https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00433-4

Kim, D.D., Barr, A.M., Thornton, A.E., Honer, W.G., Procyshyn, R.M., 2018. Statin add-on therapy for schizophrenia: Is the effect the same for clozapine? Psychiatry Res. 263, 289–290. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.02.039

Kim, H.M., Xu, Y., Wang, Y., 2022. Overcoming the Mental Health Stigma Through m-Health Apps: Results from the Healthy Minds Study. Telemed. J. E-Health Off. J. Am. Telemed. Assoc. https://doi.org/10.1089/tmj.2021.0418

Kim, S.-W., Lee, G.-Y., Yu, H.-Y., Jung, E.-I., Lee, J.-Y., Kim, S.-Y., Kim, J.-M., Shin, I.-S., Yoon, J.-S., 2018. Development and feasibility of smartphone application for cognitive-behavioural case management of individuals with early psychosis. Early Interv. Psychiatry 12, 1087–1093. https://doi.org/10.1111/eip.12418

Kim, Y., Wijndaele, K., Lee, D.-C., Sharp, S.J., Wareham, N., Brage, S., 2017. Independent and joint associations of grip strength and adiposity with all-cause and cardiovascular disease mortality in 403,199 adults: the UK Biobank study. Am. J. Clin. Nutr. 106, 773–782. https://doi.org/10.3945/ajcn.117.156851

Kimhy, D., Vakhrusheva, J., Bartels, M.N., Armstrong, H.F., Ballon, J.S., Khan, S., Chang, R.W., Hansen, M.C., Ayanruoh, L., Lister, A., Castrén, E., Smith, E.E., Sloan, R.P., 2015. The Impact of Aerobic Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neurocognition in Individuals With Schizophrenia: A Single-Blind, Randomized Clinical Trial. Schizophr. Bull. 41, 859–868. https://doi.org/10.1093/schbul/sbv022

Kimhy, D., Vakhrusheva, J., Bartels, M.N., Armstrong, H.F., Ballon, J.S., Khan, S., Chang, R.W., Hansen, M.C., Ayanruoh, L., Smith, E.E., Sloan, R.P., 2014. Aerobic fitness and body mass

index in individuals with schizophrenia: Implications for neurocognition and daily functioning. Psychiatry Res. 220, 784–791. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.08.052

Kirkpatrick, B., Fischer, B., 2006. Subdomains within the negative symptoms of schizophrenia: commentary. Schizophr. Bull. 32, 246–249. https://doi.org/10.1093/schbul/sbj054

Kirkpatrick, B., Saoud, J.B., Strauss, G.P., Ahmed, A.O., Tatsumi, K., Opler, M., Luthringer, R., Davidson, M., 2018. The brief negative symptom scale (BNSS): Sensitivity to treatment effects. Schizophr. Res. 197, 269–273. https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.11.031

Kirkpatrick, B., Strauss, G.P., Nguyen, L., Fischer, B.A., Daniel, D.G., Cienfuegos, A., Marder, S.R., 2011. The brief negative symptom scale: psychometric properties. Schizophr. Bull. 37, 300–305. https://doi.org/10.1093/schbul/sbq059

Kishi, T., Matsunaga, S., Iwata, N., 2016. Mortality Risk Associated With Long-acting Injectable Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analyses of Randomized Controlled Trials. Schizophr. Bull. 42, 1438–1445. https://doi.org/10.1093/schbul/sbw043

Kishimoto, T., Hagi, K., Nitta, M., Kane, J.M., Correll, C.U., 2019. Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons. World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc. WPA 18, 208–224. https://doi.org/10.1002/wps.20632

Kodama, S., Saito, K., Tanaka, S., Maki, M., Yachi, Y., Asumi, M., Sugawara, A., Totsuka, K., Shimano, H., Ohashi, Y., Yamada, N., Sone, H., 2009. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. JAMA 301, 2024–2035. https://doi.org/10.1001/jama.2009.681

Kooyman, I., Dean, K., Harvey, S., Walsh, E., 2007. Outcomes of public concern in schizophrenia. Br. J. Psychiatry. Suppl. 50, s29-36. https://doi.org/10.1192/bjp.191.50.s29

Korman, N., Fox, H., Skinner, T., Dodd, C., Suetani, S., Chapman, J., Parker, S., Dark, F., Collins, C., Rosenbaum, S., Siskind, D., 2020. Feasibility and Acceptability of a Student-Led Lifestyle (Diet and Exercise) Intervention Within a Residential Rehabilitation Setting for People With Severe Mental Illness, GO HEART (Group Occupation, Health, Exercise And Rehabilitation Treatment). Front. Psychiatry 11, 319. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00319

Kotsis, V., Jordan, J., Micic, D., Finer, N., Leitner, D.R., Toplak, H., Tokgozoglu, L., Athyros, V., Elisaf, M., Filippatos, T.D., Redon, J., Redon, P., Antza, C., Tsioufis, K., Grassi, G., Seravalle, G., Coca, A., Sierra, C., Lurbe, E., Stabouli, S., Jelakovic, B., Nilsson, P.M., 2018. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: part A: mechanisms of obesity induced hypertension, diabetes and dyslipidemia and practice guidelines for treatment. J. Hypertens. 36, 1427–1440. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001730

Kowalski, K., Bogudzińska, B., Stańczykiewicz, B., Piotrowski, P., Bielawski, T., Samochowiec, J., Szczygieł, K., Plichta, P., Misiak, B., 2022. The Deficit Schizophrenia Subtype Is Associated with Low Adherence to the Mediterranean Diet: Findings from a Case-Control Study. J. Clin. Med. 11, 568. https://doi.org/10.3390/jcm11030568

Krebs, M.-O., Ariel, F., 2021. [Epidemiology of schizophrenia]. Rev. Prat. 71, 42–44.

Krogh, J., Speyer, H., NÃ¸rgaard, H.C.B., Moltke, A., Nordentoft, M., 2014. Can Exercise Increase Fitness and Reduce Weight in Patients with Schizophrenia and Depression? Front. Psychiatry 5. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2014.00089

Kucukgoncu, S., Kosir, U., Zhou, E., Sullivan, E., Srihari, V.H., Tek, C., 2019. Glucose metabolism dysregulation at the onset of mental illness is not limited to first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. Early Interv. Psychiatry 13, 1021–1031. https://doi.org/10.1111/eip.12749

Kugathasan, P., Wu, H., Gaughran, F., Nielsen, R.E., Pritchard, M., Dobson, R., Stewart, R., Stubbs, B., 2020. Association of physical health multimorbidity with mortality in people with schizophrenia spectrum disorders: Using a novel semantic search system that captures physical diseases in electronic patient records. Schizophr. Res. 216, 408–415. https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.10.061

Kuldavletova, O., Pasquier, F., Bigot, L., Langeard, A., Gauthier, A., Quarck, G., 2021. Videoconference-Based Adapted Physical Exercise Training Is a Good and Safe Option for Seniors. Int. J. Environ. Res. Public. Health 18, 9439. https://doi.org/10.3390/ijerph18189439

Lal, S., Abdel-Baki, A., Lee, H., 2022. Telepsychiatry services during COVID-19: A cross-sectional survey on the experiences and perspectives of young adults with first-episode psychosis. Early Interv. Psychiatry. https://doi.org/10.1111/eip.13332

Lal, S., Gleeson, J., Rivard, L., D'Alfonso, S., Joober, R., Malla, A., Alvarez-Jimenez, M., 2020. Adaptation of a Digital Health Innovation to Prevent Relapse and Support Recovery in Youth Receiving Services for First-Episode Psychosis: Results From the Horyzons-Canada Phase 1 Study. JMIR Form. Res. 4, e19887. https://doi.org/10.2196/19887

Lal, S., Gleeson, J.F., D'Alfonso, S., Etienne, G., Joober, R., Lepage, M., Lee, H., Alvarez-Jimenez, M., 2021. A Digital Health Innovation to Prevent Relapse and Support Recovery in Youth Receiving Specialized Services for First-Episode Psychosis: Protocol for a Pilot Pre-Post, Mixed Methods Study of Horyzons-Canada (Phase 2). JMIR Res. Protoc. 10, e28141. https://doi.org/10.2196/28141

Lally, J., Gardner-Sood, P., Firdosi, M., Iyegbe, C., Stubbs, B., Greenwood, K., Murray, R., Smith, S., Howes, O., Gaughran, F., 2016. Clinical correlates of vitamin D deficiency in established psychosis. BMC Psychiatry 16, 76. https://doi.org/10.1186/s12888-016-0780-2

Lally, J., MacCabe, J.H., 2015. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. Br. Med. Bull. 114, 169–179. https://doi.org/10.1093/bmb/ldv017

Lalonde, P., Pinard, G., 1999. Psychiatrie Clinique. Une approche bio-psycho-sociale., Gaetan Morin Cheneliere Education. ed, Chenelière editions.

Langeard, A., Bigot, L., Maffiuletti, N.A., Moussay, S., Sesboüé, B., Quarck, G., Gauthier, A., 2022. Non-inferiority of a home-based videoconference physical training program in comparison with the same program administered face-to-face in healthy older adults: the MOTION randomised controlled trial. Age Ageing 51, afac059. https://doi.org/10.1093/ageing/afac059

Lappin, J.M., Wijaya, M., Watkins, A., Morell, R., Teasdale, S., Lederman, O., Rosenbaum, S., Dick, S., Ward, P., Curtis, J., 2018. Cardio-metabolic risk and its management in a cohort of clozapine-treated outpatients. Schizophr. Res. 199, 367–373. https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.035

Laursen, T.M., Nordentoft, M., Mortensen, P.B., 2014. Excess early mortality in schizophrenia. Annu. Rev. Clin. Psychol. 10, 425–448. https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153657

Lavebratt, C., Stiernborg, M., Kumar, P., Yacaman-Mendez, D., Skott, M., Melas, P.A., Forsell, Y., 2021. Physical exercise is associated with a reduction in inflammatory biomarkers

in first-episode psychosis: A pilot study of CRP, SAA, sICAM-1 and sVCAM-1. Schizophr. Res. 228, 316–318. https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.12.021

Lawrence, D., 2015. Excess mortality, mental illness and global burden of disease. Epidemiol. Psychiatr. Sci. 24, 141–143. https://doi.org/10.1017/S2045796014000742

Lawrence, D., Holman, C.D., Jablensky, A.V., Threlfall, T.J., Fuller, S.A., 2000. Excess cancer mortality in Western Australian psychiatric patients due to higher case fatality rates. Acta Psychiatr. Scand. 101, 382–388. https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2000.101005382.x

Leas, L., McCabe, M., 2007. Health behaviors among individuals with schizophrenia and depression. J. Health Psychol. 12, 563–579. https://doi.org/10.1177/1359105307078162

Lecardeur, L., Meunier-Cussac, S., Dollfus, S., 2018. Mobile Intensive Care Unit: A case management team dedicated to early psychosis in France. Early Interv. Psychiatry 12, 995–999. https://doi.org/10.1111/eip.12674

Lecomte, T., Corbière, M., Simard, S., Leclerc, C., 2014. Merging evidence-based psychosocial interventions in schizophrenia. Behav. Sci. Basel Switz. 4, 437–447. https://doi.org/10.3390/bs4040437

Lee, I.-M., Shiroma, E.J., Lobelo, F., Puska, P., Blair, S.N., Katzmarzyk, P.T., Lancet Physical Activity Series Working Group, 2012. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. Lancet Lond. Engl. 380, 219–229. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61031-9

Leong, D.P., Teo, K.K., Rangarajan, S., Lopez-Jaramillo, P., Avezum, A., Orlandini, A., Seron, P., Ahmed, S.H., Rosengren, A., Kelishadi, R., Rahman, O., Swaminathan, S., Iqbal, R., Gupta, R., Lear, S.A., Oguz, A., Yusoff, K., Zatonska, K., Chifamba, J., Igumbor, E., Mohan, V., Anjana, R.M., Gu, H., Li, W., Yusuf, S., Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study investigators, 2015. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. Lancet Lond. Engl. 386, 266–273. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62000-6

Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Orey, D., Richter, F., Samara, M., Barbui, C., Engel, R.R., Geddes, J.R., Kissling, W., Stapf, M.P., Lässig, B., Salanti, G., Davis, J.M., 2013. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet Lond. Engl. 382, 951–962. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3

Leucht, S., Huhn, M., Davis, J.M., 2021. Should “typical”, first-generation antipsychotics no longer be generally used in the treatment of schizophrenia? Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 271, 1411–1413. https://doi.org/10.1007/s00406-021-01335-y

Leucht, S., Tardy, M., Komossa, K., Heres, S., Kissling, W., Salanti, G., Davis, J.M., 2012. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Lond. Engl. 379, 2063–2071. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60239-6

Li, M., Fan, Y.-L., Tang, Z.-Y., Cheng, X.-S., 2014. Schizophrenia and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. Int. J. Cardiol. 173, 588–590. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.03.101

Li, Q., Du, X., Zhang, Y., Yin, G., Zhang, G., Walss-Bass, C., Quevedo, J., Soares, J.C., Xia, H., Li, X., Zheng, Y., Ning, Y., Zhang, X.Y., 2017. The prevalence, risk factors and clinical correlates of obesity in Chinese patients with schizophrenia. Psychiatry Res. 251, 131–136. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.12.041

Libowitz, M.R., Nurmi, E.L., 2021. The Burden of Antipsychotic-Induced Weight Gain and Metabolic Syndrome in Children. Front. Psychiatry 12, 623681. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.623681

Lim, J., Lee, S.-A., Lam, M., Rapisarda, A., Kraus, M., Keefe, R.S.E., Lee, J., 2016. The relationship between negative symptom subdomains and cognition. Psychol. Med. 46, 2169–2177. https://doi.org/10.1017/S0033291716000726

Lindamer, L.A., McKibbin, C., Norman, G.J., Jordan, L., Harrison, K., Abeyesinhe, S., Patrick, K., 2008. Assessment of physical activity in middle-aged and older adults with schizophrenia. Schizophr. Res. 104, 294–301. https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.04.040

Lindenmayer, J.P., Kay, S.R., Friedman, C., 1986. Negative and positive schizophrenic syndromes after the acute phase: a prospective follow-up. Compr. Psychiatry 27, 276–286. https://doi.org/10.1016/0010-440x(86)90003-9

Liu, J.C.W., Gorbovskaya, I., Hahn, M.K., Müller, D.J., 2021. The Gut Microbiome in Schizophrenia and the Potential Benefits of Prebiotic and Probiotic Treatment. Nutrients 13, 1152. https://doi.org/10.3390/nu13041152

Liu, N.H., Daumit, G.L., Dua, T., Aquila, R., Charlson, F., Cuijpers, P., Druss, B., Dudek, K., Freeman, M., Fujii, C., Gaebel, W., Hegerl, U., Levav, I., Munk Laursen, T., Ma, H., Maj, M.,

Elena Medina-Mora, M., Nordentoft, M., Prabhakaran, D., Pratt, K., Prince, M., Rangaswamy, T., Shiers, D., Susser, E., Thornicroft, G., Wahlbeck, K., Fekadu Wassie, A., Whiteford, H., Saxena, S., 2017. Excess mortality in persons with severe mental disorders: a multilevel intervention framework and priorities for clinical practice, policy and research agendas. World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc. WPA 16, 30–40. https://doi.org/10.1002/wps.20384

Liu, T., Lu, Q.-B., Yan, L., Guo, J., Feng, F., Qiu, J., Wang, J., 2015. Comparative Study on Serum Levels of 10 Trace Elements in Schizophrenia. PloS One 10, e0133622. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133622

Lo, L.L.H., Lee, E.H.M., Hui, C.L.M., Chong, C.S.Y., Chang, W.C., Chan, S.K.W., Lin, J.J., Lo, W.T.L., Chen, E.Y.H., 2021. Effect of high-endurance exercise intervention on sleep-dependent procedural memory consolidation in individuals with schizophrenia: a randomized controlled trial. Psychol. Med. 1–13. https://doi.org/10.1017/S0033291721003196

Looijmans, A., Jörg, F., Bruggeman, R., Schoevers, R., Corpeleijn, E., 2017. Design of the Lifestyle Interventions for severe mentally ill Outpatients in the Netherlands (LION) trial; a cluster randomised controlled study of a multidimensional web tool intervention to improve cardiometabolic health in patients with severe mental illness. BMC Psychiatry 17, 107. https://doi.org/10.1186/s12888-017-1265-7

Ľupták, M., Michaličková, D., Fišar, Z., Kitzlerová, E., Hroudová, J., 2021. Novel approaches in schizophrenia-from risk factors and hypotheses to novel drug targets. World J. Psychiatry 11, 277–296. https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i7.277

Lutgens, D., Gariepy, G., Malla, A., 2017. Psychological and psychosocial interventions for negative symptoms in psychosis: systematic review and meta-analysis. Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci. 210, 324–332. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.197103

Lyne, J., O'Donoghue, B., Owens, E., Renwick, L., Madigan, K., Kinsella, A., Clarke, M., Turner, N., O'Callaghan, E., 2012. Prevalence of item level negative symptoms in first episode psychosis diagnoses. Schizophr. Res. 135, 128–133. https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.01.004

Lyne, J., O'Donoghue, B., Roche, E., Renwick, L., Cannon, M., Clarke, M., 2018. Negative symptoms of psychosis: A life course approach and implications for prevention and treatment. Early Interv. Psychiatry 12, 561–571. https://doi.org/10.1111/eip.12501

Lyne, J., Renwick, L., O'Donoghue, B., Kinsella, A., Malone, K., Turner, N., O'Callaghan, E., Clarke, M., 2015. Negative symptom domain prevalence across diagnostic boundaries: The relevance of diagnostic shifts. Psychiatry Res. 228, 347–354. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.05.086

Maj, M., van Os, J., De Hert, M., Gaebel, W., Galderisi, S., Green, M.F., Guloksuz, S., Harvey, P.D., Jones, P.B., Malaspina, D., McGorry, P., Miettunen, J., Murray, R.M., Nuechterlein, K.H., Peralta, V., Thornicroft, G., van Winkel, R., Ventura, J., 2021. The clinical characterization of the patient with primary psychosis aimed at personalization of management. World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc. WPA 20, 4–33. https://doi.org/10.1002/wps.20809

Malan-Müller, S., Kilian, S., van den Heuvel, L.L., Bardien, S., Asmal, L., Warnich, L., Emsley, R.A., Hemmings, S.M.J., Seedat, S., 2016. A systematic review of genetic variants associated with metabolic syndrome in patients with schizophrenia. Schizophr. Res. 170, 1–17. https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.11.011

Malaspina, D., Walsh-Messinger, J., Gaebel, W., Smith, L.M., Gorun, A., Prudent, V., Antonius, D., Trémeau, F., 2014. Negative symptoms, past and present: a historical perspective and moving to DSM-5. Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol. 24, 710–724. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.10.018

Malchow, B., Keeser, D., Keller, K., Hasan, A., Rauchmann, B.-S., Kimura, H., Schneider-Axmann, T., Dechent, P., Gruber, O., Ertl-Wagner, B., Honer, W.G., Hillmer-Vogel, U., Schmitt, A., Wobrock, T., Niklas, A., Falkai, P., 2016. Effects of endurance training on brain structures in chronic schizophrenia patients and healthy controls. Schizophr. Res., Progressive Brain Tissue Loss in Schizophrenia 173, 182–191. https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.005

Marder, S.R., Galderisi, S., 2017. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc. WPA 16, 14–24. https://doi.org/10.1002/wps.20385

Marthoenis, M., Martina, M., Alfiandi, R., Dahniar, D., Asnurianti, R., Sari, H., Nassimbwa, J., Arafat, S.M.Y., 2022. Investigating Body Mass Index and Body Composition in Patients with Schizophrenia: A Case-Control Study. Schizophr. Res. Treat. 2022, 1381542. https://doi.org/10.1155/2022/1381542

Martin, J.L.R., Pérez, V., Sacristán, M., Rodríguez-Artalejo, F., Martínez, C., Alvarez, E., 2006. Meta-analysis of drop-out rates in randomised clinical trials, comparing typical and atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr. 21, 11–20. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2005.09.009

Martínez, A.L., Brea, J., Rico, S., de Los Frailes, M.T., Loza, M.I., 2021. Cognitive Deficit in Schizophrenia: From Etiology to Novel Treatments. Int. J. Mol. Sci. 22, 9905. https://doi.org/10.3390/ijms22189905

Martland, R., Mondelli, V., Gaughran, F., Stubbs, B., 2020. Can high intensity interval training improve health outcomes among people with mental illness? A systematic review and preliminary meta-analysis of intervention studies across a range of mental illnesses. J. Affect. Disord. 263, 629–660. https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.039

Martland, R., Stubbs, B., 2019. High-intensity interval training: an adjunctive treatment for schizophrenia spectrum disorders? Acta Psychiatr. Scand. 140, 495–497. https://doi.org/10.1111/acps.13123

Martland, R., Teasdale, S., Murray, R.M., Gardner-Sood, P., Smith, S., Ismail, K., Atakan, Z., Greenwood, K., Stubbs, B., Gaughran, F., 2021. Dietary intake, physical activity and sedentary behaviour patterns in a sample with established psychosis and associations with mental health symptomatology. Psychol. Med. 1–11. https://doi.org/10.1017/S0033291721003147

Marwaha, S., Johnson, S., 2004. Schizophrenia and employment - a review. Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 39, 337–349. https://doi.org/10.1007/s00127-004-0762-4

Massa, N., Alrohaibani, A., Mammino, K., Bello, M., Taylor, N., Cuthbert, B., Fargotstein, M., Coulter, M.M., Boatright, J.H., Nocera, J., Duncan, E., 2020. The Effect of Aerobic Exercise on Physical and Cognitive Outcomes in a Small Cohort of Outpatients with Schizophrenia. Brain Plast. Amst. Neth. 5, 161–174. https://doi.org/10.3233/BPL-200105

Matthews, C.E., Saint-Maurice, P., Fulton, J.E., Patel, S., Loftfield, E., Sampson, J.N., Keadle, S.K., Berrigan, D., 2022. Changes in physical activity and sedentary time in United States adults in response to COVID-19. PloS One 17, e0273919. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273919

Maurus, I., Hasan, A., Röh, A., Takahashi, S., Rauchmann, B., Keeser, D., Malchow, B., Schmitt, A., Falkai, P., 2019. Neurobiological effects of aerobic exercise, with a focus on

patients with schizophrenia. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 269, 499–515. https://doi.org/10.1007/s00406-019-01025-w

Maurus, I., Röll, L., Keeser, D., Karali, T., Papazov, B., Hasan, A., Schmitt, A., Papazova, I., Lembeck, M., Hirjak, D., Thieme, C.E., Sykorova, E., Münz, S., Seitz, V., Greska, D., Campana, M., Wagner, E., Löhrs, L., Pömsl, J., Roeh, A., Malchow, B., Keller-Varady, K., Ertl-Wagner, B., Stöcklein, S., Meyer-Lindenberg, A., Falkai, P., 2022. Associations between aerobic fitness, negative symptoms, cognitive deficits and brain structure in schizophrenia-a cross-sectional study. Schizophr. Heidelb. Ger. 8, 63. https://doi.org/10.1038/s41537-022-00269-1

Mazereel, V., Detraux, J., Vancampfort, D., van Winkel, R., De Hert, M., 2020. Impact of Psychotropic Medication Effects on Obesity and the Metabolic Syndrome in People With Serious Mental Illness. Front. Endocrinol. 11, 573479. https://doi.org/10.3389/fendo.2020.573479

McCutcheon, R.A., Krystal, J.H., Howes, O.D., 2020. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc. WPA 19, 15–33. https://doi.org/10.1002/wps.20693

McGrath, J., Brown, A., St Clair, D., 2011. Prevention and schizophrenia--the role of dietary factors. Schizophr. Bull. 37, 272–283. https://doi.org/10.1093/schbul/sbq121

McGrath, J., Saha, S., Chant, D., Welham, J., 2008. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Epidemiol. Rev. 30, 67–76. https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001

McGurk, S.R., Otto, M.W., Fulford, D., Cutler, Z., Mulcahy, L.P., Talluri, S.S., Qiu, W.Q., Gan, Q., Tran, I., Turner, L., DeTore, N.R., Zawacki, S.A., Khare, C., Pillai, A., Mueser, K.T., 2021. A randomized controlled trial of exercise on augmenting the effects of cognitive remediation in persons with severe mental illness. J. Psychiatr. Res. 139, 38–46. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.04.033

Messinger, J.W., Trémeau, F., Antonius, D., Mendelsohn, E., Prudent, V., Stanford, A.D., Malaspina, D., 2011. Avolition and expressive deficits capture negative symptom phenomenology: implications for DSM-5 and schizophrenia research. Clin. Psychol. Rev. 31, 161–168. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.09.002

Meyer, E.C., Carrión, R.E., Cornblatt, B.A., Addington, J., Cadenhead, K.S., Cannon, T.D., McGlashan, T.H., Perkins, D.O., Tsuang, M.T., Walker, E.F., Woods, S.W., Heinssen, R.,

Seidman, L.J., NAPLS group, 2014. The relationship of neurocognition and negative symptoms to social and role functioning over time in individuals at clinical high risk in the first phase of the North American Prodrome Longitudinal Study. Schizophr. Bull. 40, 1452–1461. https://doi.org/10.1093/schbul/sbt235

Midtgaard, J., Schnor, H., Bjerre, E.D., Jespersen, T., Jelsøe, N., Frølund, N., Seier, S., Rønbøg, J.W., Nordsborg, N.B., Ebdrup, B.H., 2021. Exercise training complementary to specialised early intervention in patients with first-episode psychosis: a feasibility randomised trial. Pilot Feasibility Stud. 7, 162. https://doi.org/10.1186/s40814-021-00900-5

Mikkelsen, A.P., Egerup, P., Kolte, A.M., Westergaard, D., Nielsen, H.S., Lidegaard, Ø., 2022. Pregnancy loss and risk of multiple sclerosis and autoimmune neurological disorder: A nationwide cohort study. PloS One 17, e0266203. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266203

Millan, M.J., Andrieux, A., Bartzokis, G., Cadenhead, K., Dazzan, P., Fusar-Poli, P., Gallinat, J., Giedd, J., Grayson, D.R., Heinrichs, M., Kahn, R., Krebs, M.-O., Leboyer, M., Lewis, D., Marin, O., Marin, P., Meyer-Lindenberg, A., McGorry, P., McGuire, P., Owen, M.J., Patterson, P., Sawa, A., Spedding, M., Uhlhaas, P., Vaccarino, F., Wahlestedt, C., Weinberger, D., 2016. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. Nat. Rev. Drug Discov. 15, 485–515. https://doi.org/10.1038/nrd.2016.28

Millan, M.J., Fone, K., Steckler, T., Horan, W.P., 2014. Negative symptoms of schizophrenia: clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol. 24, 645–692. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.03.008

Minor, K.S., Lysaker, P.H., 2014. Necessary, but not sufficient: links between neurocognition, social cognition, and metacognition in schizophrenia are moderated by disorganized symptoms. Schizophr. Res. 159, 198–204. https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.08.005

Misiak, B., Stańczykiewicz, B., Łaczmański, Ł., Frydecka, D., 2017. Lipid profile disturbances in antipsychotic-naive patients with first-episode non-affective psychosis: A systematic review and meta-analysis. Schizophr. Res. 190, 18–27. https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.031

Mitchell, A.J., Malone, D., Doebbeling, C.C., 2009. Quality of medical care for people with and without comorbid mental illness and substance misuse: systematic review of comparative studies. Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci. 194, 491–499. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.045732

Mitchell, A.J., Vancampfort, D., Sweers, K., van Winkel, R., Yu, W., De Hert, M., 2013. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis. Schizophr. Bull. 39, 306–318. https://doi.org/10.1093/schbul/sbr148

Miyamoto, S., Duncan, G.E., Marx, C.E., Lieberman, J.A., 2005. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. Mol. Psychiatry 10, 79–104. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001556

Montaquila, J.M., Trachik, B.J., Bedwell, J.S., 2015. Heart rate variability and vagal tone in schizophrenia: A review. J. Psychiatr. Res. 69, 57–66. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.07.025

Moreno-Küstner, B., Martín, C., Pastor, L., 2018. Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. PloS One 13, e0195687. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195687

Munawar, N., Ahsan, K., Muhammad, K., Ahmad, A., Anwar, M.A., Shah, I., Al Ameri, A.K., Al Mughairbi, F., 2021. Hidden Role of Gut Microbiome Dysbiosis in Schizophrenia: Antipsychotics or Psychobiotics as Therapeutics? Int. J. Mol. Sci. 22, 7671. https://doi.org/10.3390/ijms22147671

Murray, A.J., Rogers, J.C., Katshu, M.Z.U.H., Liddle, P.F., Upthegrove, R., 2021. Oxidative Stress and the Pathophysiology and Symptom Profile of Schizophrenia Spectrum Disorders. Front. Psychiatry 12, 703452. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.703452

Nakagami, E., Hoe, M., Brekke, J.S., 2010. The prospective relationships among intrinsic motivation, neurocognition, and psychosocial functioning in schizophrenia. Schizophr. Bull. 36, 935–948. https://doi.org/10.1093/schbul/sbq043

Naslund, J.A., Aschbrenner, K.A., Barre, L.K., Bartels, S.J., 2015. Feasibility of Popular m-Health Technologies for Activity Tracking Among Individuals with Serious Mental Illness. Telemed. E-Health 21, 213–216. https://doi.org/10.1089/tmj.2014.0105

Naslund, J.A., Aschbrenner, K.A., Marsch, L.A., Bartels, S.J., 2016. The future of mental health care: peer-to-peer support and social media. Epidemiol. Psychiatr. Sci. 25, 113–122. https://doi.org/10.1017/S2045796015001067

Nathou, C., Etard, O., Dollfus, S., 2019. Auditory verbal hallucinations in schizophrenia: current perspectives in brain stimulation treatments. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 15, 2105–2117. https://doi.org/10.2147/NDT.S168801

Ni, L., Wu, J., Long, Y., Tao, J., Xu, J., Yuan, X., Yu, N., Wu, R., Zhang, Y., 2019. Mortality of site-specific cancer in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. BMC Psychiatry 19, 323. https://doi.org/10.1186/s12888-019-2332-z

Nielsen, R.E., Banner, J., Jensen, S.E., 2021. Cardiovascular disease in patients with severe mental illness. Nat. Rev. Cardiol. 18, 136–145. https://doi.org/10.1038/s41569-020-00463-7

Nielsen, R.E., Levander, S., Kjaersdam, T.G., Jensen, S.O., Ostergaard, C.T., Leucht, S., 2015. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia--a meta-analysis of randomized clinical trials. Acta PsychiatrScand 131, 185–196. https://doi.org/10.1111/acps.12374

Nordentoft, M., Mortensen, P.B., Pedersen, C.B., 2011. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. Arch. Gen. Psychiatry 68, 1058–1064. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.113

Nordentoft, M., Plana-Ripoll, O., Laursen, T.M., 2021. Cancer and schizophrenia. Curr. Opin. Psychiatry 34, 260–265. https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000697

Nordentoft, M., Wahlbeck, K., Hällgren, J., Westman, J., Osby, U., Alinaghizadeh, H., Gissler, M., Laursen, T.M., 2013. Excess mortality, causes of death and life expectancy in 270,770 patients with recent onset of mental disorders in Denmark, Finland and Sweden. PloS One 8, e55176. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055176

Nuechterlein, K.H., Barch, D.M., Gold, J.M., Goldberg, T.E., Green, M.F., Heaton, R.K., 2004. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. Schizophr. Res. 72, 29–39. https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.007

Nuechterlein, K.H., Ventura, J., Subotnik, K.L., Gretchen-Doorly, D., Turner, L.R., Casaus, L.R., Luo, J., Boucher, M.L., Hayata, J.N., Bell, M.D., Medalia, A., 2022. A randomized controlled trial of cognitive remediation and long-acting injectable risperidone after a first

episode of schizophrenia: improving cognition and work/school functioning. Psychol. Med. 52, 1517–1526. https://doi.org/10.1017/S0033291720003335

Nygård, M., Brobakken, M.F., Roel, R.B., Taylor, J.L., Reitan, S.K., Güzey, I.C., Morken, G., Vedul-Kjelsås, E., Wang, E., Heggelund, J., 2019. Patients with schizophrenia have impaired muscle force-generating capacity and functional performance. Scand. J. Med. Sci. Sports 29, 1968–1979. https://doi.org/10.1111/sms.13526

Oeztuerk, O.F., Pigoni, A., Antonucci, L.A., Koutsouleris, N., 2022. Association between formal thought disorders, neurocognition and functioning in the early stages of psychosis: a systematic review of the last half-century studies. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 272, 381–393. https://doi.org/10.1007/s00406-021-01295-3

Oh, J., Nam, H., Park, S., Chae, J.-H., Kim, T.-S., 2021. Decreased cardiovascular death in schizophrenia patients treated with antipsychotics: A Korean national cohort study. Schizophr. Res. 228, 417–424. https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.01.006

O'Neill, S., O'Driscoll, L., 2015. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. Obes. Rev. Off. J. Int. Assoc. Study Obes. 16, 1–12. https://doi.org/10.1111/obr.12229

Onen, S., Taymur, I., 2021. Evidence for the atherogenic index of plasma as a potential biomarker for cardiovascular disease in schizophrenia. J. Psychopharmacol. Oxf. Engl. 35, 1120–1126. https://doi.org/10.1177/02698811211026450

Osimo, E.F., Brugger, S.P., de Marvao, A., Pillinger, T., Whitehurst, T., Statton, B., Quinlan, M., Berry, A., Cook, S.A., O'Regan, D.P., Howes, O.D., 2020. Cardiac structure and function in schizophrenia: cardiac magnetic resonance imaging study. Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci. 217, 450–457. https://doi.org/10.1192/bjp.2019.268

Ostermann, S., Herbsleb, M., Schulz, S., Donath, L., Berger, S., Eisentrager, D., Siebert, T., Muller, H.-J., Puta, C., Voss, A., Gabriel, H.W., Koch, K., Bar, K.-J., 2013. Exercise Reveals the Interrelation of Physical Fitness, Inflammatory Response, Psychopathology, and Autonomic Function in Patients With Schizophrenia. Schizophr. Bull. 39, 1139–1149. https://doi.org/10.1093/schbul/sbs085

Owen, M.J., O'Donovan, M.C., 2017. Schizophrenia and the neurodevelopmental continuum:evidence from genomics. World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc. WPA 16, 227–235. https://doi.org/10.1002/wps.20440

Owen, M.J., Sawa, A., Mortensen, P.B., 2016. Schizophrenia. Lancet Lond. Engl. 388, 86–97. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6

Pajonk, F.-G., Wobrock, T., Gruber, O., Scherk, H., Berner, D., Kaizl, I., Kierer, A., Müller, S., Oest, M., Meyer, T., Backens, M., Schneider-Axmann, T., Thornton, A.E., Honer, W.G., Falkai, P., 2010. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 67, 133–143. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.193

Pandarakalam, J.P., 2021. Digital psychiatry: implications for patients and services. Br. J. Hosp. Med. Lond. Engl. 2005 82, 1–10. https://doi.org/10.12968/hmed.2021.0382

Papanastasiou, E., 2013. The prevalence and mechanisms of metabolic syndrome in schizophrenia: a review. Ther. Adv. Psychopharmacol. 3, 33–51. https://doi.org/10.1177/2045125312464385

Pape, L.M., Adriaanse, M.C., Kol, J., van Straten, A., van Meijel, B., 2022. Patient-reported outcomes of lifestyle interventions in patients with severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. BMC Psychiatry 22, 261. https://doi.org/10.1186/s12888-022-03854-x

Patrono, E., Svoboda, J., Stuchlík, A., 2021. Schizophrenia, the gut microbiota, and new opportunities from optogenetic manipulations of the gut-brain axis. Behav. Brain Funct. BBF 17, 7. https://doi.org/10.1186/s12993-021-00180-2

Pearce, M., Garcia, L., Abbas, A., Strain, T., Schuch, F.B., Golubic, R., Kelly, P., Khan, S., Utukuri, M., Laird, Y., Mok, A., Smith, A., Tainio, M., Brage, S., Woodcock, J., 2022. Association Between Physical Activity and Risk of Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry 79, 550–559. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0609

Pedersen, B.K., 2009. The diseasome of physical inactivity - and the role of myokines in muscle-fat cross talk: Diseasome of physical inactivity. J. Physiol. 587, 5559–5568. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.179515

Peralta, V., Cuesta, M.J., 2017. Motor Abnormalities: From Neurodevelopmental to Neurodegenerative Through “Functional” (Neuro)Psychiatric Disorders. Schizophr. Bull. 43, 956–971. https://doi.org/10.1093/schbul/sbx089

Peralta, V., Cuesta, M.J., 2009. Characterization of affective domains within the nonaffective psychotic disorders. Schizophr. Res. 111, 61–69. https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.008

Peralta, V., Gil-Berrozpe, G.J., Librero, J., Sánchez-Torres, A., Cuesta, M.J., 2020. The Symptom and Domain Structure of Psychotic Disorders: A Network Analysis Approach. Schizophr. Bull. Open.

Perna, G., Grassi, M., Caldirola, D., Nemeroff, C.B., 2018. The revolution of personalized psychiatry: will technology make it happen sooner? Psychol. Med. 48, 705–713. https://doi.org/10.1017/S0033291717002859

Piascik, M.T., Perez, D.M., 2001. Alpha1-adrenergic receptors: new insights and directions. J. Pharmacol. Exp. Ther. 298, 403–410.

Pillinger, T., Beck, K., Stubbs, B., Howes, O.D., 2017. Cholesterol and triglyceride levels in first-episode psychosis: systematic review and meta-analysis. Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci. 211, 339–349. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.117.200907

Pillinger, T., D'Ambrosio, E., McCutcheon, R., Howes, O.D., 2019a. Correction to: Is psychosis a multisystem disorder? A meta-review of central nervous system, immune, cardiometabolic, and endocrine alterations in first-episode psychosis and perspective on potential models. Mol. Psychiatry 24, 928. https://doi.org/10.1038/s41380-018-0275-2

Pillinger, T., Osimo, E.F., Brugger, S., Mondelli, V., McCutcheon, R.A., Howes, O.D., 2019b. A Meta-analysis of Immune Parameters, Variability, and Assessment of Modal Distribution in Psychosis and Test of the Immune Subgroup Hypothesis. Schizophr. Bull. 45, 1120–1133. https://doi.org/10.1093/schbul/sby160

Pillinger, T., Osimo, E.F., de Marvao, A., Berry, M.A., Whitehurst, T., Statton, B., Quinlan, M., Brugger, S., Vazir, A., Cook, S.A., O'Regan, D.P., Howes, O.D., 2019c. Cardiac structure and function in patients with schizophrenia taking antipsychotic drugs: an MRI study. Transl. Psychiatry 9, 163. https://doi.org/10.1038/s41398-019-0502-x

Potkin, S.G., Kane, J.M., Correll, C.U., Lindenmayer, J.-P., Agid, O., Marder, S.R., Olfson, M., Howes, O.D., 2020. The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. NPJ Schizophr. 6, 1. https://doi.org/10.1038/s41537-019-0090-z

Pouget, M., Clinchamps, M., Lambert, C., Pereira, B., Farigon, N., Gentes, E., Miolanne, M., Picard, M., Tyrode, A., Alligier, M., Covistress Network, null, Dutheil, F., Boirie, Y., 2022. Impact of COVID-19 Lockdown on Food Consumption and Behavior in France (COVISTRESS Study). Nutrients 14, 3739. https://doi.org/10.3390/nu14183739

Prestwood, T.R., Asgariroozbehani, R., Wu, S., Agarwal, S.M., Logan, R.W., Ballon, J.S., Hahn, M.K., Freyberg, Z., 2021. Roles of inflammation in intrinsic pathophysiology and antipsychotic drug-induced metabolic disturbances of schizophrenia. Behav. Brain Res. 402, 113101. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113101

Prince, S.A., Adamo, K.B., Hamel, M.E., Hardt, J., Connor Gorber, S., Tremblay, M., 2008. A comparison of direct versus self-report measures for assessing physical activity in adults: a systematic review. Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act. 5, 56. https://doi.org/10.1186/1479-5868-5-56

Rabinowitz, J., Werbeloff, N., Caers, I., Mandel, F.S., Stauffer, V., Menard, F., Kinon, B.J., Kapur, S., 2013. Negative symptoms in schizophrenia--the remarkable impact of inclusion definitions in clinical trials and their consequences. Schizophr. Res. 150, 334–338. https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.06.023

Ramzan, F., Vickers, M.H., Mithen, R.F., 2021. Epigenetics, microRNA and Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review. Int. J. Mol. Sci. 22, 5047. https://doi.org/10.3390/ijms22095047

Raney, L., Bergman, D., Torous, J., Hasselberg, M., 2017. Digitally Driven Integrated Primary Care and Behavioral Health: How Technology Can Expand Access to Effective Treatment. Curr. Psychiatry Rep. 19, 86. https://doi.org/10.1007/s11920-017-0838-y

Ratliff, J.C., Palmese, L.B., Reutenauer, E.L., Liskov, E., Grilo, C.M., Tek, C., 2012. The effect of dietary and physical activity pattern on metabolic profile in individuals with schizophrenia: a cross-sectional study. Compr. Psychiatry 53, 1028–1033. https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2012.02.003

Reilly, T., Mechelli, A., McGuire, P., Fusar-Poli, P., Uhlhaas, P.J., 2019. E-Clinical High Risk for Psychosis: Viewpoint on Potential of Digital Innovations for Preventive Psychiatry. JMIR Ment. Health 6, e14581. https://doi.org/10.2196/14581

Riiser, K., Ommundsen, Y., Småstuen, M.C., Løndal, K., Misvær, N., Helseth, S., 2014. The relationship between fitness and health-related quality of life and the mediating role of self-determined motivation in overweight adolescents. Scand. J. Public Health 42, 766–772. https://doi.org/10.1177/1403494814550517

Rizk, M., Kern, L., Lalanne, C., Hanachi, M., Melchior, J.-C., Pichard, C., Mattar, L., EVHAN Group, Berthoz, S., Godart, N., 2019. High-intensity exercise is associated with a better

nutritional status in anorexia nervosa. Eur. Eat. Disord. Rev. J. Eat. Disord. Assoc. 27, 391–400. https://doi.org/10.1002/erv.2661

Rizk, M., Mattar, L., Kern, L., Berthoz, S., Duclos, J., Viltart, O., Godart, N., 2020. Physical Activity in Eating Disorders: A Systematic Review. Nutrients 12, E183. https://doi.org/10.3390/nu12010183

Roberts, H.C., Denison, H.J., Martin, H.J., Patel, H.P., Syddall, H., Cooper, C., Sayer, A.A., 2011. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. Age Ageing 40, 423–429. https://doi.org/10.1093/ageing/afr051

Rocca, P., Galderisi, S., Rossi, A., Bertolino, A., Rucci, P., Gibertoni, D., Montemagni, C., Bellino, S., Aguglia, E., Amore, M., Bellomo, A., Biondi, M., Carpiniello, B., Cuomo, A., D'Ambrosio, E., dell'Osso, L., Girardi, P., Marchesi, C., Monteleone, P., Montemitro, C., Oldani, L., Pacitti, F., Roncone, R., Siracusano, A., Tenconi, E., Vita, A., Zeppegno, P., Steardo, L., Vignapiano, A., Maj, M., Members of the Italian Network for Research on Psychoses include, 2018. Disorganization and real-world functioning in schizophrenia: Results from the multicenter study of the Italian Network for Research on Psychoses. Schizophr. Res. 201, 105–112. https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.06.003

Roche, E., Creed, L., MacMahon, D., Brennan, D., Clarke, M., 2015. The Epidemiology and Associated Phenomenology of Formal Thought Disorder: A Systematic Review. Schizophr. Bull. 41, 951–962. https://doi.org/10.1093/schbul/sbu129

Rochlani, Y., Pothineni, N.V., Kovelamudi, S., Mehta, J.L., 2017. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. 11, 215–225. https://doi.org/10.1177/1753944717711379

Rocks, T., Teasdale, S.B., Fehily, C., Young, C., Howland, G., Kelly, B., Dawson, S., Jacka, F., Dunbar, J.A., O'Neil, A., 2022. Effectiveness of nutrition and dietary interventions for people with serious mental illness: systematic review and meta-analysis. Med. J. Aust. 217 Suppl 7, S7–S21. https://doi.org/10.5694/mja2.51680

Rojas, M., Chávez-Castillo, M., Pirela, D., Parra, H., Nava, M., Chacín, M., Angarita, L., Añez, R., Salazar, J., Ortiz, R., Durán Agüero, S., Gravini-Donado, M., Bermúdez, V., Díaz-Camargo, E., 2021. Metabolic Syndrome: Is It Time to Add the Central Nervous System? Nutrients 13, 2254. https://doi.org/10.3390/nu13072254

Romain, A.J., Abdel-Baki, A., 2017. Using the transtheoretical model to predict physical activity level of overweight adults with serious mental illness. Psychiatry Res. 258, 476–480. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.08.093

Romain, A.J., Bernard, P., Akrass, Z., St-Amour, S., Lachance, J.-P., Hains-Monfette, G., Atoui, S., Kingsbury, C., Dubois, E., Karelis, A.D., Abdel-Baki, A., 2020. Motivational theory-based interventions on health of people with several mental illness: A systematic review and meta-analysis. Schizophr. Res. 222, 31–41. https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.05.049

Romain, A.J., Bernard, P., Piché, F., Kern, L., Ouellet-Plamondon, C., Abdel-Baki, A., Roy, M.-A., 2021. [A Healthy Mind in a Healthy Body: The Value of Physical Activity for Youth With First Episode Psychosis]. Sante Ment. Que. 46, 249–276.

Romain, A.J., Fankam, C., Karelis, A.D., Letendre, E., Mikolajczak, G., Stip, E., Abdel-Baki, A., 2019. Effects of high intensity interval training among overweight individuals with psychotic disorders: A randomized controlled trial. Schizophr. Res. 210, 278–286. https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.12.021

Rosa, C., Campbell, A.N.C., Miele, G.M., Brunner, M., Winstanley, E.L., 2015. Using e-technologies in clinical trials. Contemp. Clin. Trials 45, 41–54. https://doi.org/10.1016/j.cct.2015.07.007

Rosenfeld, M., Brenner-Lavie, H., Ari, S.G.-B., Kavushansky, A., Ben-Shachar, D., 2011. Perturbation in mitochondrial network dynamics and in complex I dependent cellular respiration in schizophrenia. Biol. Psychiatry 69, 980–988. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.01.010

Rummel-Kluge, C., Komossa, K., Schwarz, S., Hunger, H., Schmid, F., Lobos, C.A., Kissling, W., Davis, J.M., Leucht, S., 2010. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr. Res. 123, 225–233. https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.07.012

Ryan, M.C.M., Collins, P., Thakore, J.H., 2003. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. Am. J. Psychiatry 160, 284–289. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.2.284

Ryff, C.D., Keyes, C.L., 1995. The structure of psychological well-being revisited. J. Pers. Soc. Psychol. 69, 719–727. https://doi.org/10.1037//0022-3514.69.4.719

Sá Filho, A.S., Cheniaux, E., de Paula, C.C., Murillo-Rodriguez, E., Teixeira, D., Monteiro, D., Cid, L., Yamamoto, T., Telles-Correia, D., Imperatori, C., Budde, H., Machado, S., 2020. Exercise is medicine: a new perspective for health promotion in bipolar disorder. Expert Rev. Neurother. 20, 1099–1107. https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1807329

Saarni, S.E., Saarni, S.I., Fogelholm, M., Heliövaara, M., Perälä, J., Suvisaari, J., Lönnqvist, J., 2009. Body composition in psychotic disorders: a general population survey. Psychol. Med. 39, 801–810.

Sabe, M., Kaiser, S., Sentissi, O., 2020. Physical exercise for negative symptoms of schizophrenia: Systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. Gen. Hosp. Psychiatry 62, 13–20. https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2019.11.002

Saha, S., Chant, D., McGrath, J., 2007. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? Arch. Gen. Psychiatry 64, 1123–1131. https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.10.1123

Sallis, J.F., Saelens, B.E., 2000. Assessment of physical activity by self-report: status, limitations, and future directions. Res. Q. Exerc. Sport 71, S1-14.

Sarris, J., Logan, A.C., Akbaraly, T.N., Amminger, G.P., Balanzá-Martínez, V., Freeman, M.P., Hibbeln, J., Matsuoka, Y., Mischoulon, D., Mizoue, T., Nanri, A., Nishi, D., Ramsey, D., Rucklidge, J.J., Sanchez-Villegas, A., Scholey, A., Su, K.-P., Jacka, F.N., International Society for Nutritional Psychiatry Research, 2015a. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. Lancet Psychiatry 2, 271–274. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00051-0

Sarris, J., Logan, A.C., Akbaraly, T.N., Paul Amminger, G., Balanzá-Martínez, V., Freeman, M.P., Hibbeln, J., Matsuoka, Y., Mischoulon, D., Mizoue, T., Nanri, A., Nishi, D., Parletta, N., Ramsey, D., Rucklidge, J.J., Sanchez-Villegas, A., Scholey, A., Su, K.-P., Jacka, F.N., 2015b. International Society for Nutritional Psychiatry Research consensus position statement: nutritional medicine in modern psychiatry. World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc. WPA 14, 370–371. https://doi.org/10.1002/wps.20223

Sarris, J., Ravindran, A., Yatham, L.N., Marx, W., Rucklidge, J.J., McIntyre, R.S., Akhondzadeh, S., Benedetti, F., Caneo, C., Cramer, H., Cribb, L., de Manincor, M., Dean, O., Deslandes, A.C., Freeman, M.P., Gangadhar, B., Harvey, B.H., Kasper, S., Lake, J., Lopresti, A., Lu, L., Metri, N.-J., Mischoulon, D., Ng, C.H., Nishi, D., Rahimi, R., Seedat, S., Sinclair, J., Su, K.-P., Zhang, Z.-J., Berk, M., 2022. Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders

with nutraceuticals and phytoceuticals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce. World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry 1–32. https://doi.org/10.1080/15622975.2021.2013041

Sassen, B., Cornelissen, V.A., Kiers, H., Wittink, H., Kok, G., Vanhees, L., 2009. Physical fitness matters more than physical activity in controlling cardiovascular disease risk factors. Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. Off. J. Eur. Soc. Cardiol. Work. Groups Epidemiol. Prev. Card. Rehabil. Exerc. Physiol. 16, 677–683. https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3283312e94

Savill, M., Orfanos, S., Reininghaus, U., Wykes, T., Bentall, R., Priebe, S., 2016. The relationship between experiential deficits of negative symptoms and subjective quality of life in schizophrenia. Schizophr. Res. 176, 387–391. https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.06.017

Scheewe, T. W., Backx, F.J.G., Takken, T., Jörg, F., van Strater, A.C.P., Kroes, A.G., Kahn, R.S., Cahn, W., 2013. Exercise therapy improves mental and physical health in schizophrenia: a randomised controlled trial. Acta Psychiatr. Scand. 127, 464–473. https://doi.org/10.1111/acps.12029

Scheewe, T.W., Jörg, F., Takken, T., Deenik, J., Vancampfort, D., Backx, F.J.G., Cahn, W., 2019. Low Physical Activity and Cardiorespiratory Fitness in People With Schizophrenia: A Comparison With Matched Healthy Controls and Associations With Mental and Physical Health. Front. Psychiatry 10, 87. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00087

Scheewe, Thomas W., van Haren, N.E.M., Sarkisyan, G., Schnack, H.G., Brouwer, R.M., de Glint, M., Hulshoff Pol, H.E., Backx, F.J.G., Kahn, R.S., Cahn, W., 2013. Exercise therapy, cardiorespiratory fitness and their effect on brain volumes: A randomised controlled trial in patients with schizophrenia and healthy controls. Eur. Neuropsychopharmacol. 23, 675–685. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.08.008

Schennach, R., Riedel, M., Obermeier, M., Spellmann, I., Musil, R., Jäger, M., Schmauss, M., Laux, G., Pfeiffer, H., Naber, D., Schmidt, L.G., Gaebel, W., Klosterkötter, J., Heuser, I., Maier, W., Lemke, M.R., Rüther, E., Klingberg, S., Gastpar, M., Möller, H.-J., 2015. What are residual symptoms in schizophrenia spectrum disorder? Clinical description and 1-year persistence within a naturalistic trial. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 265, 107–116. https://doi.org/10.1007/s00406-014-0528-2

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature 511, 421–427. https://doi.org/10.1038/nature13595

Schlosser, D.A., Campellone, T.R., Biagianti, B., Delucchi, K.L., Gard, D.E., Fulford, D., Stuart, B.K., Fisher, M., Loewy, R.L., Vinogradov, S., 2015. Modeling the role of negative symptoms in determining social functioning in individuals at clinical high risk of psychosis. Schizophr. Res. 169, 204–208. https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.10.036

Schmitt, A., Maurus, I., Rossner, M.J., Röh, A., Lembeck, M., von Wilmsdorff, M., Takahashi, S., Rauchmann, B., Keeser, D., Hasan, A., Malchow, B., Falkai, P., 2018. Effects of Aerobic Exercise on Metabolic Syndrome, Cardiorespiratory Fitness, and Symptoms in Schizophrenia Include Decreased Mortality. Front. Psychiatry 9, 690. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00690

Schnack, H.G., van Haren, N.E.M., Nieuwenhuis, M., Hulshoff Pol, H.E., Cahn, W., Kahn, R.S., 2016. Accelerated Brain Aging in Schizophrenia: A Longitudinal Pattern Recognition Study. Am. J. Psychiatry 173, 607–616. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15070922

Schuch, F.B., Stubbs, B., 2019. The Role of Exercise in Preventing and Treating Depression. Curr. Sports Med. Rep. 18, 299–304. https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000620

Schuch, F.B., Stubbs, B., Meyer, J., Heissel, A., Zech, P., Vancampfort, D., Rosenbaum, S., Deenik, J., Firth, J., Ward, P.B., Carvalho, A.F., Hiles, S.A., 2019. Physical activity protects from incident anxiety: A meta-analysis of prospective cohort studies. Depress. Anxiety 36, 846–858. https://doi.org/10.1002/da.22915

Schuch, F.B., Vancampfort, D., Firth, J., Rosenbaum, S., Ward, P.B., Silva, E.S., Hallgren, M., Ponce De Leon, A., Dunn, A.L., Deslandes, A.C., Fleck, M.P., Carvalho, A.F., Stubbs, B., 2018. Physical Activity and Incident Depression: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. Am. J. Psychiatry 175, 631–648. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17111194

Scoriels, L., Zimbron, J., Garcia-León, N., Coll-Negre, M., Giro, M., Perez, J., Jones, P.B., Fernandez-Egea, E., 2019. Cross-sectional study of diet patterns in early and chronic schizophrenia. Schizophr. Res. 208, 451–453. https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.03.029

Servaas, M.N., Kos, C., Gravel, N., Renken, R.J., Marsman, J.-B.C., van Tol, M.-J., Aleman, A., 2019. Rigidity in Motor Behavior and Brain Functioning in Patients With

Schizophrenia and High Levels of Apathy. Schizophr. Bull. 45, 542–551. https://doi.org/10.1093/schbul/sby108

Shah, P., Iwata, Y., Caravaggio, F., Plitman, E., Brown, E.E., Kim, J., Chan, N., Hahn, M., Remington, G., Gerretsen, P., Graff-Guerrero, A., 2019. Alterations in body mass index and waist-to-hip ratio in never and minimally treated patients with psychosis: A systematic review and meta-analysis. Schizophr. Res. 208, 420–429. https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.01.005

Sharpe, J.-K., Byrne, N.M., Stedman, T.J., Hills, A.P., 2008. Bioelectric impedance is a better indicator of obesity in men with schizophrenia than body mass index. Psychiatry Res. 159, 121–126. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.08.010

Shimada, T., Ito, S., Makabe, A., Yamanushi, A., Miyasaka, S., Takenaka, A., Kawano, K., Kobayashi, M., 2022. Aerobic exercise and cognitive functioning in schizophrenia: Findings of dose-response analysis from a pilot randomized controlled trial. Schizophr. Res. 243, 443–445. https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.07.015

Shvartz, E., Reibold, R.C., 1990. Aerobic fitness norms for males and females aged 6 to 75 years: a review. Aviat. Space Environ. Med. 61, 3–11.

Sicras-Mainar, A., Maurino, J., Ruiz-Beato, E., Navarro-Artieda, R., 2015. Prevalence of metabolic syndrome according to the presence of negative symptoms in patients with schizophrenia. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 11, 51–57. https://doi.org/10.2147/NDT.S75449

Singh, R., Bansal, Y., Medhi, B., Kuhad, A., 2019. Antipsychotics-induced metabolic alterations: Recounting the mechanistic insights, therapeutic targets and pharmacological alternatives. Eur. J. Pharmacol. 844, 231–240. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.12.003

Siskind, D., McCartney, L., Goldschlager, R., Kisely, S., 2016. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci. 209, 385–392. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.177261

Siskind, D., Siskind, V., Kisely, S., 2017. Clozapine Response Rates among People with Treatment-Resistant Schizophrenia: Data from a Systematic Review and Meta-Analysis. Can. J. Psychiatry Rev. Can. Psychiatr. 62, 772–777. https://doi.org/10.1177/0706743717718167

Smeland, O.B., Frei, O., Dale, A.M., Andreassen, O.A., 2020. The polygenic architecture of schizophrenia - rethinking pathogenesis and nosology. Nat. Rev. Neurol. 16, 366–379. https://doi.org/10.1038/s41582-020-0364-0

Smets, E.M., Garssen, B., Bonke, B., De Haes, J.C., 1995. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. J. Psychosom. Res. 39, 315–325. https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-o

Smith, E., Singh, R., Lee, J., Colucci, L., Graff-Guerrero, A., Remington, G., Hahn, M., Agarwal, S.M., 2021. Adiposity in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr. Scand. 144, 524–536. https://doi.org/10.1111/acps.13365

Smith, J., Griffiths, L.A., Band, M., Horne, D., 2020. Cardiometabolic Risk in First Episode Psychosis Patients. Front. Endocrinol. 11, 564240. https://doi.org/10.3389/fendo.2020.564240

Sneller, M.H., de Boer, N., Everaars, S., Schuurmans, M., Guloksuz, S., Cahn, W., Luykx, J.J., 2021. Clinical, Biochemical and Genetic Variables Associated With Metabolic Syndrome in Patients With Schizophrenia Spectrum Disorders Using Second-Generation Antipsychotics: A Systematic Review. Front. Psychiatry 12, 625935. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.625935

Solmi, M., Fiedorowicz, J., Poddighe, L., Delogu, M., Miola, A., Høye, A., Heiberg, I.H., Stubbs, B., Smith, L., Larsson, H., Attar, R., Nielsen, R.E., Cortese, S., Shin, J.I., Fusar-Poli, P., Firth, J., Yatham, L.N., Carvalho, A.F., Castle, D.J., Seeman, M.V., Correll, C.U., 2021. Disparities in Screening and Treatment of Cardiovascular Diseases in Patients With Mental Disorders Across the World: Systematic Review and Meta-Analysis of 47 Observational Studies. Am. J. Psychiatry 178, 793–803. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21010031

Sørensen, H.J., Nielsen, P.R., Benros, M.E., Pedersen, C.B., Mortensen, P.B., 2015. Somatic diseases and conditions before the first diagnosis of schizophrenia: a nationwide population-based cohort study in more than 900 000 individuals. Schizophr. Bull. 41, 513–521. https://doi.org/10.1093/schbul/sbu110

Soundy, Andrew, Freeman, P., Stubbs, B., Probst, M., Vancampfort, D., 2014. The value of social support to encourage people with schizophrenia to engage in physical activity: an international insight from specialist mental health physiotherapists. J Ment Health 23, 256–260. https://doi.org/10.3109/09638237.2014.951481

Soundy, A., Roskell, C., Stubbs, B., Probst, M., Vancampfort, D., 2015. Investigating the benefits of sport participation for individuals with schizophrenia: a systematic review. Psychiatr. Danub. 27, 2–13.

Soundy, Stubbs, Probst, Hemmings, Vancampfort, 2014. Barriers to and facilitators of physical activity among persons with schizophrenia: a survey of physical therapists. Psychiatr. Serv. Wash. DC 65. https://doi.org/10.1176/appi.ps.201300276

Speyer, H., Nørgaard, H.C.B., Hjorthøj, C., Madsen, T.A., Drivsholm, S., Pisinger, C., Gluud, C., Mors, O., Krogh, J., Nordentoft, M., 2015. Protocol for CHANGE: a randomized clinical trial assessing lifestyle coaching plus care coordination versus care coordination alone versus treatment as usual to reduce risks of cardiovascular disease in adults with schizophrenia and abdominal obesity. BMC Psychiatry 15, 119. https://doi.org/10.1186/s12888-015-0465-2

Stiekema, A.P.M., Liemburg, E.J., van der Meer, L., Castelein, S., Stewart, R., van Weeghel, J., Aleman, A., Bruggeman, R., 2016. Confirmatory Factor Analysis and Differential Relationships of the Two Subdomains of Negative Symptoms in Chronically Ill Psychotic Patients. PloS One 11, e0149785. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149785

Stilo, S.A., Murray, R.M., 2019. Non-Genetic Factors in Schizophrenia. Curr. Psychiatry Rep. 21, 100. https://doi.org/10.1007/s11920-019-1091-3

Strassnig, M.T., Harvey, P.D., Miller, M.L., Depp, C.A., Granholm, E., 2021. Real world sedentary behavior and activity levels in patients with schizophrenia and controls: An ecological momentary assessment study. Ment. Health Phys. Act. 20. https://doi.org/10.1016/j.mhpa.2020.100364

Strauss, G.P., Waltz, J.A., Gold, J.M., 2014. A review of reward processing and motivational impairment in schizophrenia. Schizophr. Bull. 40 Suppl 2, S107-116. https://doi.org/10.1093/schbul/sbt197

Strauss, G.P., Whearty, K.M., Morra, L.F., Sullivan, S.K., Ossenfort, K.L., Frost, K.H., 2016. Avolition in schizophrenia is associated with reduced willingness to expend effort for reward on a Progressive Ratio task. Schizophr. Res. 170, 198–204. https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.12.006

Stubbs, B., Chen, L.-J., Chung, M.-S., Ku, P.-W., 2017a. Physical activity ameliorates the association between sedentary behavior and cardiometabolic risk among inpatients with

schizophrenia: A comparison versus controls using accelerometry. Compr. Psychiatry 74, 144–150. https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2017.01.010

Stubbs, B., Firth, J., Berry, A., Schuch, F.B., Rosenbaum, S., Gaughran, F., Veronesse, N., Williams, J., Craig, T., Yung, A.R., Vancampfort, D., 2016a. How much physical activity do people with schizophrenia engage in? A systematic review, comparative meta-analysis and meta-regression. Schizophr. Res. 176, 431–440. https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.05.017

Stubbs, B., Ku, P.-W., Chung, M.-S., Chen, L.-J., 2017b. Relationship Between Objectively Measured Sedentary Behavior and Cognitive Performance in Patients With Schizophrenia Vs Controls. Schizophr. Bull. 43, 566–574. https://doi.org/10.1093/schbul/sbw126

Stubbs, B., Mitchell, A.J., De Hert, M., Correll, C.U., Soundy, A., Stroobants, M., Vancampfort, D., 2014. The prevalence and moderators of clinical pain in people with schizophrenia: a systematic review and large scale meta-analysis. Schizophr. Res. 160, 1–8. https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.10.017

Stubbs, B., Vancampfort, D., Hallgren, M., Firth, J., Veronese, N., Solmi, M., Brand, S., Cordes, J., Malchow, B., Gerber, M., Schmitt, A., Correll, C.U., De Hert, M., Gaughran, F., Schneider, F., Kinnafick, F., Falkai, P., Möller, H.-J., Kahl, K.G., 2018. EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). Eur. Psychiatry 54, 124–144. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.07.004

Stubbs, B., Williams, J., Gaughran, F., Craig, T., 2016b. How sedentary are people with psychosis? A systematic review and meta-analysis. Schizophr. Res. 171, 103–109. https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.01.034

Suetani, S., Honarparvar, F., Siskind, D., Hindley, G., Veronese, N., Vancampfort, D., Allen, L., Solmi, M., Lally, J., Gaughran, F., Stubbs, B., Pillinger, T., 2021. Increased rates of respiratory disease in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis including 619,214 individuals with schizophrenia and 52,159,551 controls. Schizophr. Res. 237, 131–140. https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.08.022

Sugawara, N., Yasui-Furukori, N., Tsuchimine, S., Fujii, A., Sato, Y., Saito, M., Matsuzaka, M., Takahashi, I., Kaneko, S., 2012. Body composition in patients with schizophrenia:

Comparison with healthy controls. Ann. Gen. Psychiatry 11, 11. https://doi.org/10.1186/1744-859X-11-11

Svatkova, A., Mandl, R.C.W., Scheewe, T.W., Cahn, W., Kahn, R.S., Hulshoff Pol, H.E., 2015. Physical Exercise Keeps the Brain Connected: Biking Increases White Matter Integrity in Patients With Schizophrenia and Healthy Controls. Schizophr. Bull. 41, 869–878. https://doi.org/10.1093/schbul/sbv033

Swora, E., Boberska, M., Kulis, E., Knoll, N., Keller, J., Luszczynska, A., 2022. Physical Activity, Positive and Negative Symptoms of Psychosis, and General Psychopathology among People with Psychotic Disorders: A Meta-Analysis. J. Clin. Med. 11, 2719. https://doi.org/10.3390/jcm11102719

Szkultecka-Dębek, M., Walczak, J., Augustyńska, J., Miernik, K., Stelmachowski, J., Pieniążek, I., Obrzut, G., Pogroszewska, A., Paulić, G., Damir, M., Antolić, S., Tavčar, R., Indrikson, A., Aadamsoo, K., Jankovic, S., Pulay, A.J., Rimay, J., Varga, M., Sulkova, I., Veržun, P., 2015. Epidemiology and Treatment Guidelines of Negative Symptoms in Schizo-phrenia in Central and Eastern Europe: A Literature Review. Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health CP EMH 11, 158–165. https://doi.org/10.2174/1745017901511010158

Szortyka, M.F., Batista Cristiano, V., Belmonte-de-Abreu, P., 2021. Differential Physical and Mental Benefits of Physiotherapy Program Among Patients With Schizophrenia and Healthy Controls Suggesting Different Physical Characteristics and Needs. Front. Psychiatry 12, 536767. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.536767

Taipale, H., Tanskanen, A., Mehtälä, J., Vattulainen, P., Correll, C.U., Tiihonen, J., 2020. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc. WPA 19, 61–68. https://doi.org/10.1002/wps.20699

Thibaudeau, E., Raucher-Chéné, D., Lecardeur, L., Cellard, C., Lepage, M., Lecomte, T., 2021. [Psychosocial Interventions for People with a First-Episode Psychosis: A Narrative and Critical Review]. Sante Ment. Que. 46, 217–247.

Tiihonen, J., Lönnqvist, J., Wahlbeck, K., Klaukka, T., Niskanen, L., Tanskanen, A., Haukka, J., 2009. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). Lancet Lond. Engl. 374, 620–627. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60742-X

Tiihonen, J., Taipale, H., Mehtälä, J., Vattulainen, P., Correll, C.U., Tanskanen, A., 2019. Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. JAMA Psychiatry 76, 499–507. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4320

Timakum, T., Xie, Q., Song, M., 2022. Analysis of E-mental health research: mapping the relationship between information technology and mental healthcare. BMC Psychiatry 22, 57. https://doi.org/10.1186/s12888-022-03713-9

Torous, J., Woodyatt, J., Keshavan, M., Tully, L.M., 2019. A new hope for early psychosis care: the evolving landscape of digital care tools. Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci. 214, 269–272. https://doi.org/10.1192/bjp.2019.8

Tréhout, M., 2015. Les déficits cognitifs dans la schizophrénie et leur prise en charge psychopharmacologique : état des lieux et perspectives, Thèse de Médecine.

Tréhout, M., Dollfus, S., 2018. [Physical activity in patients with schizophrenia: From neurobiology to clinical benefits]. L'Encephale 44, 538–547. https://doi.org/10.1016/j.encep.2018.05.005

Tréhout, M., Leroux, E., Bigot, L., Jego, S., Leconte, P., Reboursière, E., Morello, R., Chapon, P.-A., Herbinet, A., Quarck, G., Dollfus, S., 2021. A web-based adapted physical activity program (e-APA) versus health education program (e-HE) in patients with schizophrenia and healthy volunteers: study protocol for a randomized controlled trial (PEPSY V@Si). Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 271, 325–337. https://doi.org/10.1007/s00406-020-01140-z

Tremblay, M.S., Aubert, S., Barnes, J.D., Saunders, T.J., Carson, V., Latimer-Cheung, A.E., Chastin, S.F.M., Altenburg, T.M., Chinapaw, M.J.M., SBRN Terminology Consensus Project Participants, 2017. Sedentary Behavior Research Network (SBRN) - Terminology Consensus Project process and outcome. Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act. 14, 75. https://doi.org/10.1186/s12966-017-0525-8

Tumiel, E., Wichniak, A., Jarema, M., Lew-Starowicz, M., 2019. Nonpharmacological Interventions for the Treatment of Cardiometabolic Risk Factors in People With Schizophrenia-A Systematic Review. Front. Psychiatry 10, 566. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00566

Turner, D.T., McGlanaghy, E., Cuijpers, P., van der Gaag, M., Karyotaki, E., MacBeth, A., 2018. A Meta-Analysis of Social Skills Training and Related Interventions for Psychosis. Schizophr. Bull. 44, 475–491. https://doi.org/10.1093/schbul/sbx146

Uzunlulu, M., Telci Caklili, O., Oguz, A., 2016. Association between Metabolic Syndrome and Cancer. Ann. Nutr. Metab. 68, 173–179. https://doi.org/10.1159/000443743

van Coevorden-van Loon, E.M.P., Horemans, H.H.L.D., Heijenbrok-Kal, M.H., van den Berg-Emons, R.J.G., Rozenberg, R., Vincent, A.J.P.E., Ribbers, G.M., van den Bent, M.J., 2022. Physical fitness and its association with fatigue in patients with low-grade glioma. Disabil. Rehabil. 1–7. https://doi.org/10.1080/09638288.2022.2125084

van Os, J., Kapur, S., 2009. Schizophrenia. Lancet Lond. Engl. 374, 635–645. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60995-8

van Os, J., Rutten, B.P., Poulton, R., 2008. Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. Schizophr. Bull. 34, 1066–1082. https://doi.org/10.1093/schbul/sbn117

van Reekum, R., Stuss, D.T., Ostrander, L., 2005. Apathy: why care? J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 17, 7–19. https://doi.org/10.1176/jnp.17.1.7

Vancampfort, Davy, De Hert, M., Stubbs, B., Ward, P.B., Rosenbaum, S., Soundy, A., Probst, M., 2015a. Negative symptoms are associated with lower autonomous motivation towards physical activity in people with schizophrenia. Compr. Psychiatry 56, 128–132. https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2014.10.007

Vancampfort, D., De Hert, M., Vansteenkiste, M., De Herdt, A., Scheewe, T.W., Soundy, A., Stubbs, B., Probst, M., 2013a. The importance of self-determined motivation towards physical activity in patients with schizophrenia. Psychiatry Res. 210, 812–818. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.10.004

Vancampfort, D., Firth, J., Correll, C.U., Solmi, M., Siskind, D., De Hert, M., Carney, R., Koyanagi, A., Carvalho, A.F., Gaughran, F., Stubbs, B., 2021. The Impact of Pharmacological and Non-Pharmacological Interventions to Improve Physical Health Outcomes in People With Schizophrenia: A Meta-Review of Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. Focus Am. Psychiatr. Publ. 19, 116–128. https://doi.org/10.1176/appi.focus.19103

Vancampfort, D., Firth, J., Correll, C.U., Solmi, M., Siskind, D., De Hert, M., Carney, R., Koyanagi, A., Carvalho, A.F., Gaughran, F., Stubbs, B., 2019. The impact of pharmacological

and non-pharmacological interventions to improve physical health outcomes in people with schizophrenia: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc. WPA 18, 53–66. https://doi.org/10.1002/wps.20614

Vancampfort, D., Firth, J., Schuch, F.B., Rosenbaum, S., Mugisha, J., Hallgren, M., Probst, M., Ward, P.B., Gaughran, F., De Hert, M., Carvalho, A.F., Stubbs, B., 2017a. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. World Psychiatry 16, 308–315. https://doi.org/10.1002/wps.20458

Vancampfort, D., Probst, M., Knapen, J., Carraro, A., De Hert, M., 2012. Associations between sedentary behaviour and metabolic parameters in patients with schizophrenia. Psychiatry Res. 200, 73–78. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.03.046

Vancampfort, D., Probst, M., Scheewe, T., De Herdt, A., Sweers, K., Knapen, J., van Winkel, R., De Hert, M., 2013b. Relationships between physical fitness, physical activity, smoking and metabolic and mental health parameters in people with schizophrenia. Psychiatry Res. 207, 25–32. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.09.026

Vancampfort, D., Probst, M., Sweers, K., Maurissen, K., Knapen, J., De Hert, M., 2011a. Relationships between obesity, functional exercise capacity, physical activity participation and physical self-perception in people with schizophrenia. Acta Psychiatr. Scand. 123, 423–430. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01666.x

Vancampfort, D., Rosenbaum, S., Probst, M., Soundy, A., Mitchell, A.J., De Hert, M., Stubbs, B., 2015. Promotion of cardiorespiratory fitness in schizophrenia: a clinical overview and meta-analysis. Acta Psychiatr. Scand. 132, 131–143. https://doi.org/10.1111/acps.12407

Vancampfort, D., Rosenbaum, S., Schuch, F., Ward, P.B., Richards, J., Mugisha, J., Probst, M., Stubbs, B., 2017b. Cardiorespiratory Fitness in Severe Mental Illness: A Systematic Review and Meta-analysis. Sports Med. Auckl. NZ 47, 343–352. https://doi.org/10.1007/s40279-016-0574-1

Vancampfort, D., Rosenbaum, S., Schuch, F.B., Ward, P.B., Probst, M., Stubbs, B., 2016. Prevalence and predictors of treatment dropout from physical activity interventions in schizophrenia: a meta-analysis. Gen. Hosp. Psychiatry 39, 15–23. https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2015.11.008

Vancampfort, Davy, Rosenbaum, S., Ward, P.B., Stubbs, B., 2015b. Exercise improves cardiorespiratory fitness in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Schizophr. Res. 169, 453–457. https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.09.029

Vancampfort, Davy, Stubbs, B., Mitchell, A.J., De Hert, M., Wampers, M., Ward, P.B., Rosenbaum, S., Correll, C.U., 2015c. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. World Psychiatry 14, 339–347. https://doi.org/10.1002/wps.20252

Vancampfort, Davy, Stubbs, B., Venigalla, S.K., Probst, M., 2015d. Adopting and maintaining physical activity behaviours in people with severe mental illness: The importance of autonomous motivation. Prev. Med. 81, 216–220. https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2015.09.006

Vancampfort, D., Sweers, K., Probst, M., Maurissen, K., Knapen, J., Minguet, P., De Hert, M., 2011b. Association of the metabolic syndrome with physical activity performance in patients with schizophrenia. Diabetes Metab. 37, 318–323. https://doi.org/10.1016/j.diabet.2010.12.007

Vancampfort, D., Wampers, M., Mitchell, A.J., Correll, C.U., De Herdt, A., Probst, M., De Hert, M., 2013c. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naïve, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. World Psychiatry 12, 240–250. https://doi.org/10.1002/wps.20069

Vandenberghe, F., Gholam-Rezaee, M., Saigí-Morgui, N., Delacrétaz, A., Choong, E., Solida-Tozzi, A., Kolly, S., Thonney, J., Gallo, S.F., Hedjal, A., Ambresin, A.-E., von Gunten, A., Conus, P., Eap, C.B., 2015. Importance of early weight changes to predict long-term weight gain during psychotropic drug treatment. J. Clin. Psychiatry 76, e1417-1423. https://doi.org/10.4088/JCP.14m09358

Ventriglio, A., Bellomo, A., Ricci, F., Magnifico, G., Rinaldi, A., Borraccino, L., Piccininni, C., Cuoco, F., Gianfelice, G., Fornaro, M., Delle Monache, S., De Berardis, D., 2021. New Pharmacological Targets for the Treatment of Schizophrenia: A Literature Review. Curr. Top. Med. Chem. 21, 1500–1516. https://doi.org/10.2174/1568026621666210701103147

Ventriglio, A., Ricci, F., Magnifico, G., Chumakov, E., Torales, J., Watson, C., Castaldelli-Maia, J.M., Petito, A., Bellomo, A., 2020. Psychosocial interventions in schizophrenia: Focus on guidelines. Int. J. Soc. Psychiatry 66, 735–747. https://doi.org/10.1177/0020764020934827

Verge, B., Alonso, Y., Valero, J., Miralles, C., Vilella, E., Martorell, L., 2011. Mitochondrial DNA (mtDNA) and schizophrenia. Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr. 26, 45–56. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.08.008

Vermeulen, J., van Rooijen, G., Doedens, P., Numminen, E., van Tricht, M., de Haan, L., 2017. Antipsychotic medication and long-term mortality risk in patients with schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. Psychol. Med. 47, 2217–2228. https://doi.org/10.1017/S0033291717000873

Videm, V., Hoff, M., Liff, M.H., 2022. Use of the Behavioral Regulation in Exercise Questionnaire-2 to assess motivation for physical activity in persons with rheumatoid arthritis: an observational study. Rheumatol. Int. 42, 2039–2047. https://doi.org/10.1007/s00296-021-05079-9

Vidoni, E.D., Johnson, D.K., Morris, J.K., Van Sciver, A., Greer, C.S., Billinger, S.A., Donnelly, J.E., Burns, J.M., 2015. Dose-Response of Aerobic Exercise on Cognition: A Community-Based, Pilot Randomized Controlled Trial. PloS One 10, e0131647. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131647

Viertiö, S., Sainio, P., Koskinen, S., Perälä, J., Saarni, S.I., Sihvonen, M., Lönnqvist, J., Suvisaari, J., 2009. Mobility limitations in persons with psychotic disorder: findings from a population-based survey. Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 44, 325–332. https://doi.org/10.1007/s00127-008-0433-y

Vita, A., Barlati, S., Ceraso, A., Nibbio, G., Ariu, C., Deste, G., Wykes, T., 2021. Effectiveness, Core Elements, and Moderators of Response of Cognitive Remediation for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Psychiatry 78, 848–858. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0620

Vita, A., Gaebel, W., Mucci, A., Sachs, G., Barlati, S., Giordano, G.M., Nibbio, G., Nordentoft, M., Wykes, T., Galderisi, S., 2022. European Psychiatric Association guidance on treatment of cognitive impairment in schizophrenia. Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr. 65, e57. https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.2315

Vogel, J.S., van der Gaag, M., Slofstra, C., Knegtering, H., Bruins, J., Castelein, S., 2019. The effect of mind-body and aerobic exercise on negative symptoms in schizophrenia: A meta-analysis. Psychiatry Res. 279, 295–305. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.03.012

Vos, T., Barber, R., Phillips, D.E., Lopez, A.D., Murray, C.J.L., 2015. Causes of child death: comparison of MCEE and GBD 2013 estimates - Authors' reply. Lancet Lond. Engl. 385, 2462–2464. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61133-3

Wagner, E., Siafis, S., Fernando, P., Falkai, P., Honer, W.G., Röh, A., Siskind, D., Leucht, S., Hasan, A., 2021. Efficacy and safety of clozapine in psychotic disorders-a systematic quantitative meta-review. Transl. Psychiatry 11, 487. https://doi.org/10.1038/s41398-021-01613-2

Walker, E.R., McGee, R.E., Druss, B.G., 2015. Mortality in Mental Disorders and Global Disease Burden Implications: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry 72, 334. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2502

Wang, P.-W., Lin, H.-C., Su, C.-Y., Chen, M.-D., Lin, K.C., Ko, C.-H., Yen, C.-F., 2018. Effect of Aerobic Exercise on Improving Symptoms of Individuals With Schizophrenia: A Single Blinded Randomized Control Study. Front. Psychiatry 9, 167. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00167

Wang, S.-M., Lin, C.-Y., Tse, T.H.-Y., Chu, H.-L., Liu, C.-H., Ng, T.-H., Tse, C.-K., Wong, W.-M., Chan, S.H.-W., 2021. Effects of rhythmic auditory stimulation on upper-limb movement speed in patients with schizophrenia spectrum disorders. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 271, 1445–1453. https://doi.org/10.1007/s00406-020-01193-0

Waters, F., Fernyhough, C., 2017. Hallucinations: A Systematic Review of Points of Similarity and Difference Across Diagnostic Classes. Schizophr. Bull. 43, 32–43. https://doi.org/10.1093/schbul/sbw132

Weickert, C.S., Weickert, T.W., Pillai, A., Buckley, P.F., 2013. Biomarkers in schizophrenia: a brief conceptual consideration. Dis. Markers 35, 3–9. https://doi.org/10.1155/2013/510402

Westman, J., Eriksson, S.V., Gissler, M., Hällgren, J., Prieto, M.L., Bobo, W.V., Frye, M.A., Erlinge, D., Alfredsson, L., Ösby, U., 2018. Increased cardiovascular mortality in people with schizophrenia: a 24-year national register study. Epidemiol. Psychiatr. Sci. 27, 519–527. https://doi.org/10.1017/S2045796017000166

Wewege, M., van den Berg, R., Ward, R.E., Keech, A., 2017. The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on body composition in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. Obes. Rev. Off. J. Int. Assoc. Study Obes. 18, 635–646. https://doi.org/10.1111/obr.12532

Wu, M.H., Lee, C.P., Hsu, S.C., Chang, C.M., Chen, C.Y., 2015. Effectiveness of high-intensity interval training on the mental and physical health of people with chronic schizophrenia. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 1255. https://doi.org/10.2147/NDT.S81482

Wu, Q., Wang, X., Wang, Y., Long, Y.-J., Zhao, J.-P., Wu, R.-R., 2021. Developments in Biological Mechanisms and Treatments for Negative Symptoms and Cognitive Dysfunction of Schizophrenia. Neurosci. Bull. 37, 1609–1624. https://doi.org/10.1007/s12264-021-00740-6

Wu, S.-I., Kao, K.-L., Chen, S.-C., Juang, J.J.M., Lin, C.-J., Fang, C.-K., Wu, C.-S., Dewey, M., Prince, M.J., Stewart, R., 2015. Antipsychotic exposure prior to acute myocardial infarction in patients with serious mental illness. Acta Psychiatr. Scand. 131, 213–222. https://doi.org/10.1111/acps.12345

Wysokiński, A., Kłoszewska, I., 2014. Assessment of body composition using bioelectrical impedance in patients with schizophrenia – preliminary report. Arch. Psychiatry Psychother. 16, 31–37. https://doi.org/10.12740/APP/23278

Xu, Y., Cai, Z., Fang, C., Zheng, J., Shan, J., Yang, Y., 2022. Impact of aerobic exercise on cognitive function in patients with schizophrenia during daily care: A meta-analysis. Psychiatry Res. 312, 114560. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114560

Yoon, S., Ryu, J.-K., Kim, C.-H., Chang, J.-G., Lee, H.-B., Kim, D.-H., Roh, D., 2016. Preliminary Effectiveness and Sustainability of Group Aerobic Exercise Program in Patients with Schizophrenia. J. Nerv. Ment. Dis. 204, 644–650. https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000534

Zagórska, A., Marcinkowska, M., Jamrozik, M., Wiśniowska, B., Paśko, P., 2020. From probiotics to psychobiotics - the gut-brain axis in psychiatric disorders. Benef. Microbes 11, 717–732. https://doi.org/10.3920/BM2020.0063

Zhang, R.-R., Zhang, W.-C., Wang, J.-Y., Guo, J.-Y., 2013. The opioid placebo analgesia is mediated exclusively through μ-opioid receptor in rat. Int. J. Neuropsychopharmacol. 16, 849–856. https://doi.org/10.1017/S1461145712000673

Zigmond, Snaith, 1983. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr. Scand. 67. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x

Zipursky, R.B., Reilly, T.J., Murray, R.M., 2013. The myth of schizophrenia as a progressive brain disease. Schizophr. Bull. 39, 1363–1372. https://doi.org/10.1093/schbul/sbs135

Zubin, J., Spring, B., 1977. Vulnerability--a new view of schizophrenia. J. Abnorm. Psychol. 86, 103–126. https://doi.org/10.1037//0021-843x.86.2.103

Étude de l'efficacité de l'Activité Physique Adaptée (APA) chez les patients atteints de schizophrénie

Les patients atteints de schizophrénie (SZ) présentent un risque de morbi-mortalité cardiovasculaire élevé en lien notamment avec une capacité cardiorespiratoire (CCR) réduite et un mode de vie sédentaire. Par ailleurs, bien que les antipsychotiques puissent réduire les symptômes positifs, leur efficacité sur les symptômes négatifs reste limitée et ils sont bien souvent associés à des effets indésirables cardiométaboliques. L'activité physique (AP) a démontré des effets bénéfiques à la fois sur la santé physique et mentale chez les SZ comme présenté dans notre revue de la littérature. Cependant, certains programmes d'AP classiques en face-à-face se heurtent à des taux d'abandon élevés ou à une accessibilité réduite. Ainsi, les objectifs de cette thèse étaient d'évaluer la faisabilité, l'acceptabilité et les bénéfices d'un programme d'AP adaptée à distance utilisant la visioconférence (e-APA) comparativement à un programme d'éducation à la santé (e-ES) sur la condition physique, le niveau d'AP et de comportement sédentaire, les variables physiologiques, biologiques et cliniques chez des SZ et des témoins volontaires sains (TVS) dont le protocole d'étude a fait l'objet d'une publication. Nous avons mis en évidence que l'e-APA est faisable et acceptable chez les SZ avec un faible taux d'abandon et un taux de participation élevé. Notre résultat principal montre une amélioration de la CCR chez les SZ recevant l'e-APA comparativement à ceux du groupe éducation à la santé ainsi qu'une réduction des comportements sédentaires et du LDL-cholestérol. Enfin, l'e-APA réduit la symptomatologie psychotique et les symptômes négatifs, en particulier la dimension avolition-apathie. Pour conclure, ces résultats soulignent que l'e-APA représente une stratégie thérapeutique adjuvante novatrice, originale, sûre et efficace chez les SZ, laquelle nécessite des explorations supplémentaires pour son application en pratique clinique.
Mots clés : Schizophrénie ; Activité Physique Adaptée ; Visioconférence ; Capacité cardiorespiratoire ; Symptômes cliniques

The effectiveness of Adapted Physical Activity (APA) in patients with schizophrenia

Patients with schizophrenia (SZ) are at high risk for cardiovascular morbidity and increased mortality, particularly due to reduced cardiorespiratory fitness (CRF) and sedentary lifestyle. Although antipsychotics can reduce positive symptoms, their effectiveness for negative symptoms remains limited and are often associated with cardiometabolic side effects. Physical activity (PA) has been demonstrated to have beneficial effects on both physical and mental health in SZ as presented in our literature review. However, some traditional face-to-face PA programs struggle with high dropout rates and poor accessibility. Therefore, the objectives of this thesis were to assess the feasibility, acceptability and benefits of an adapted PA program using remote videoconferencing (e-APA) compared to a health education program (e-HE) on physical fitness, PA level and sedentary behavior, as well as physiological, biological and clinical outcomes in SZ compared to healthy volunteers, which study protocol has been published. We demonstrated that e-APA is feasible and acceptable in SZ with low dropout and high participation rates. Also, CRF increased and sedentary behavior as well as LDL-cholesterol levels reduced in SZ who received e-APA compared to those receiving e-HE. Finally, there was a reduction in psychotic and negative symptoms after e-APA in SZ particularly within the avolition-apathy dimension. To conclude, these results support that e-APA represents an innovative, original, safe and effective adjunctive therapeutic strategy for SZ and further investigations for its application in clinical practice are needed.
Keywords: Schizophrenia; Adapted Physical Activity; Videoconferencing; Cardiorespiratory fitness; Clinical symptoms

Discipline : Recherche clinique, Innovation technologique, Santé publique
Laboratoires : Unité INSERM URM-S U1237 PhIND « Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders », GIP Cyceron, Bd Henri Becquerel, BP 5229, 14074 Caen Cedex, France ; Unité URM-S 1075 COMETE « Mobilités : vieillissement, pathologie, santé », Pôle des Formations et de Recherche en Santé, 2 rue des Rochambelles, CS 14032, 14032 Caen Cedex, France