



Antipsychotiques, cognition et neuroimagerie suite à un premier épisode de psychose

Martin Lepage PhD

Professeur James McGill de psychiatrie, Université McGill

Directeur scientifique délégué, Centre de Recherche Douglas

Psychologue, Centre d'Intervention Psychologique Personnalisée pour la Psychose, CIUSSS-ODIM

Katie Lavigne PhD

Post-doctorante, Département de psychiatrie, Université McGill

Divulgations

Martin Lepage:

- **Subventions de recherche** de Fonds d'Excellence en Recherche Apogée Canada (CFREF), Instituts de Recherche en Santé du Canada (IRSC), diaMentis, Fondation Douglas , Fonds de Recherche du Québec - Santé, Janssen, Otsuka-Lundbeck Alliance, & Roche,
- **Soutien à la recherche** de SBT human matter, Cogstate, & CANTAB
- **Honoraires** de Janssen, Lundbeck, & Otsuka

Katie Lavigne:

- **Subvention de recherche** d' Otsuka-Lundbeck
- **Honoraires** d'Otsuka & Lundbeck

Nous présenterons dans le cadre de cette conférence des résultats de recherche sur l'aripiprazole financée par les IRSC et par l'Alliance Otsuka-Lundbeck



Objectifs

1. Comprendre de quelle façon la cognition et les facteurs connexes peuvent influencer l'issue clinique et le fonctionnement dans la psychose en début d'évolution;
2. Présenter des développements récents concernant l'impact des antipsychotiques sur la cognition et le cerveau;
3. Examiner les résultats récents d'études longitudinales en neuroimagerie sur les antipsychotiques, la cognition et le cerveau dans la psychose en début d'évolution.

La cognition c'est quoi?

Une gamme de processus mentaux lié à l'acquisition, au stockage, à la manipulation et à la récupération d'informations.

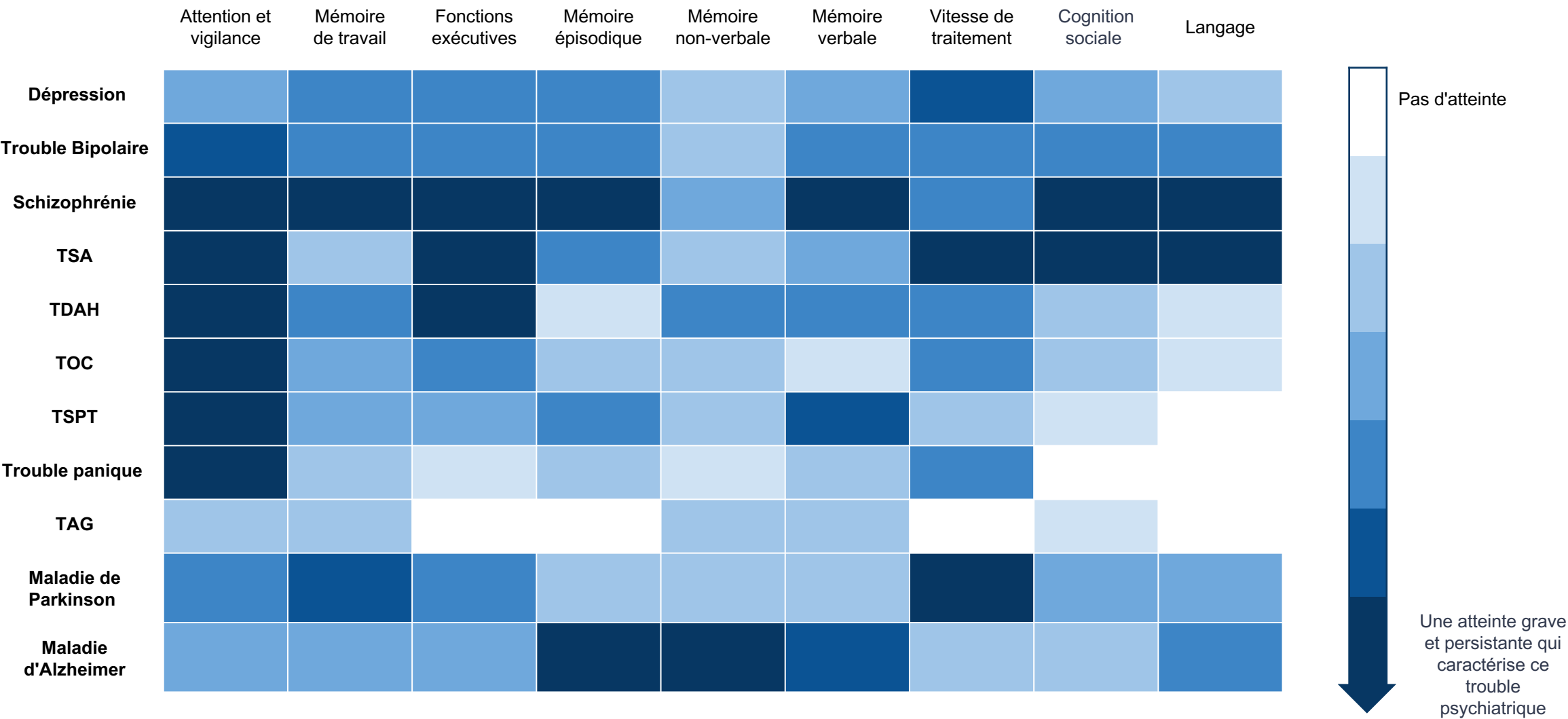
Pourquoi est-ce important?

Elle sous-tend de nombreuses activités quotidiennes que l'on soit en santé ou aux prises avec un problème de santé mentale et ce, à tout âge

Les domaines de la cognition



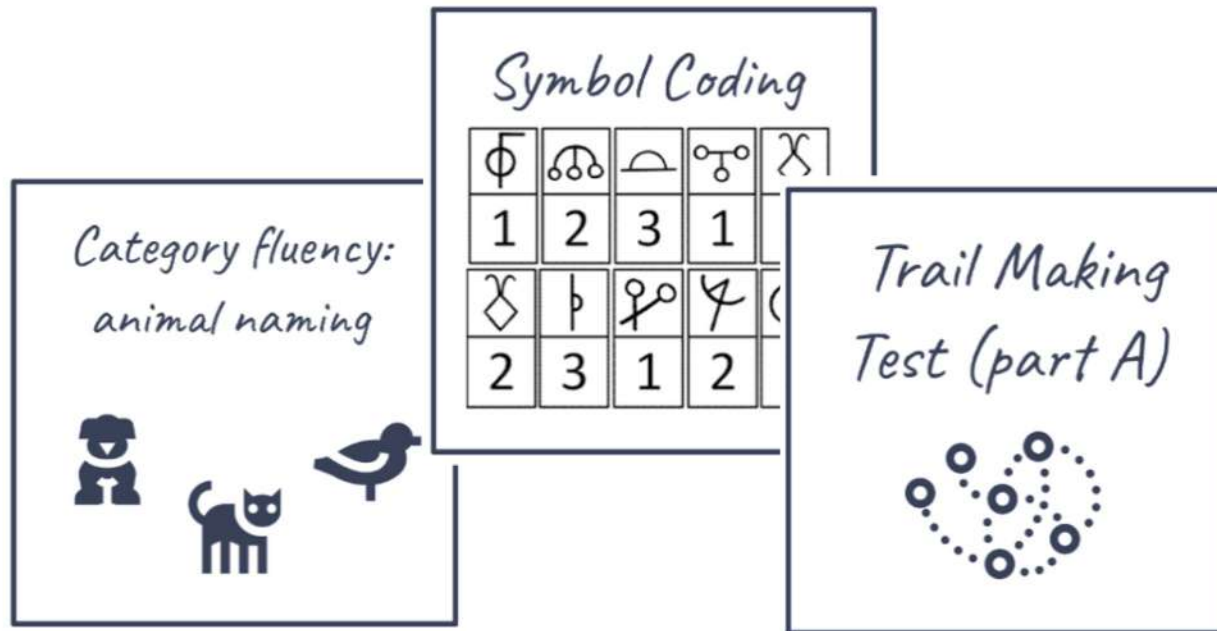
Les atteintes cognitives dans les troubles psychiatrique



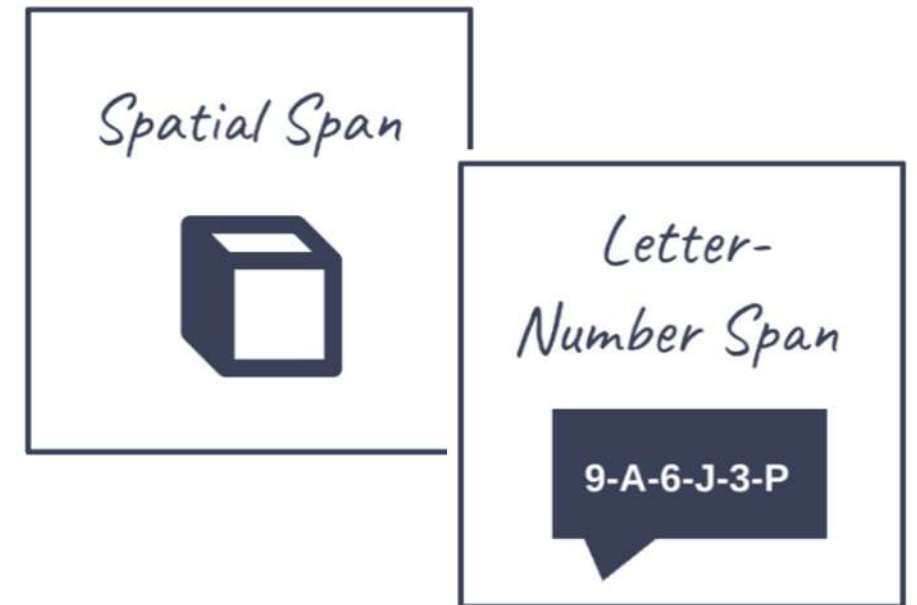
Comment mesure-t-on la cognition?

- Mesures neuropsychologiques standardisées

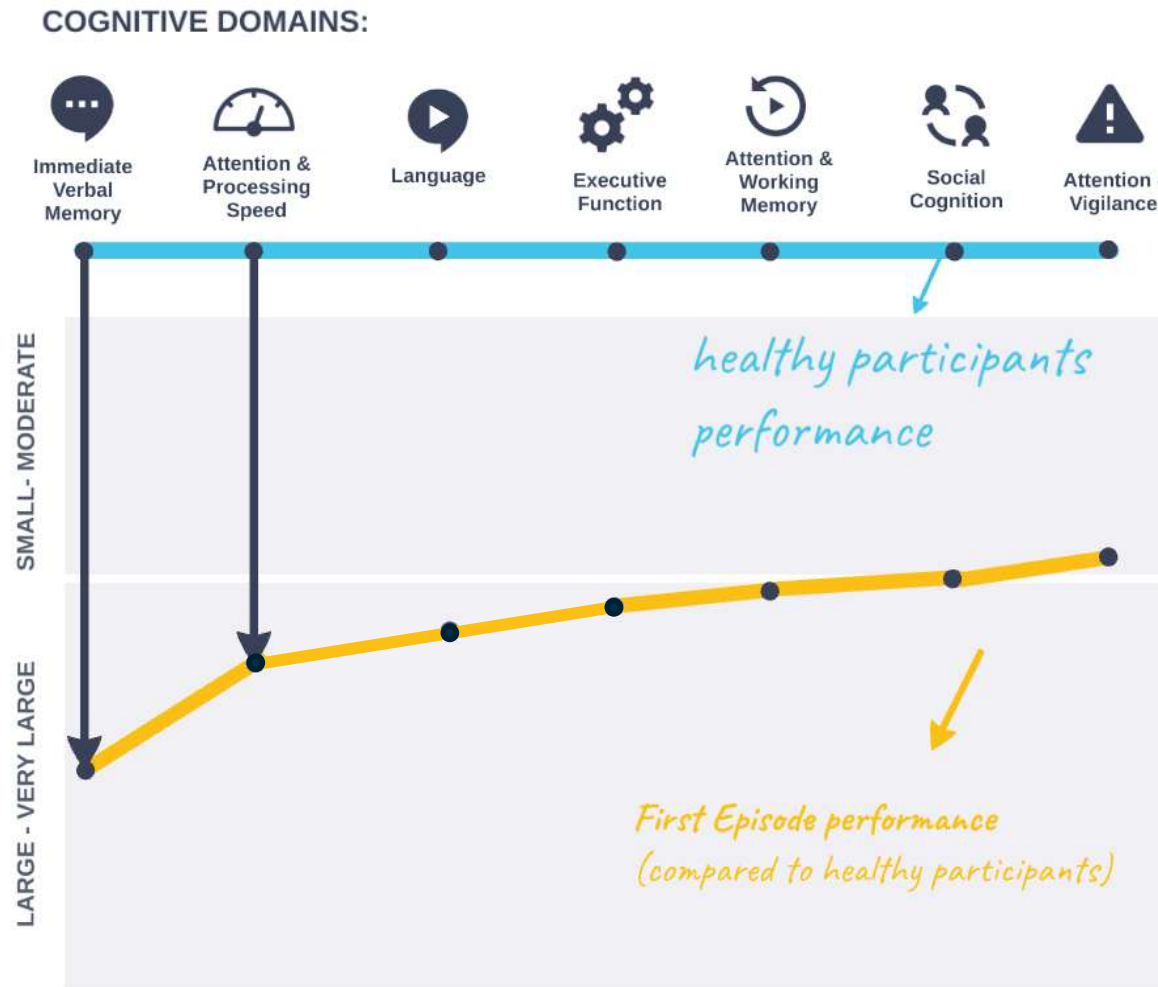
Par exemple.: La vitesse de traitement



Par exemple : la mémoire de travail



Performance cognitive suite à un premier épisode de psychose



47 études
> 2200 patients PEP

Pourquoi la performance cognitive est importante suite à un premier épisode de psychose ?



Association avec
les trajectoires
cliniques



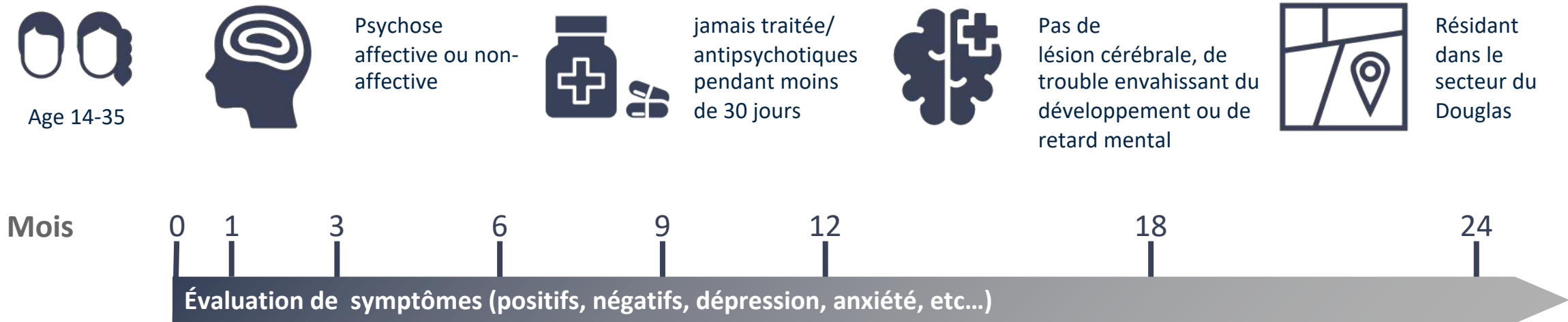
Associations
avec le
fonctionnement



Une fenêtre sur le
cerveau

PEPP – Montréal

Programme pour les jeunes qui vivent un premier épisode de psychose:

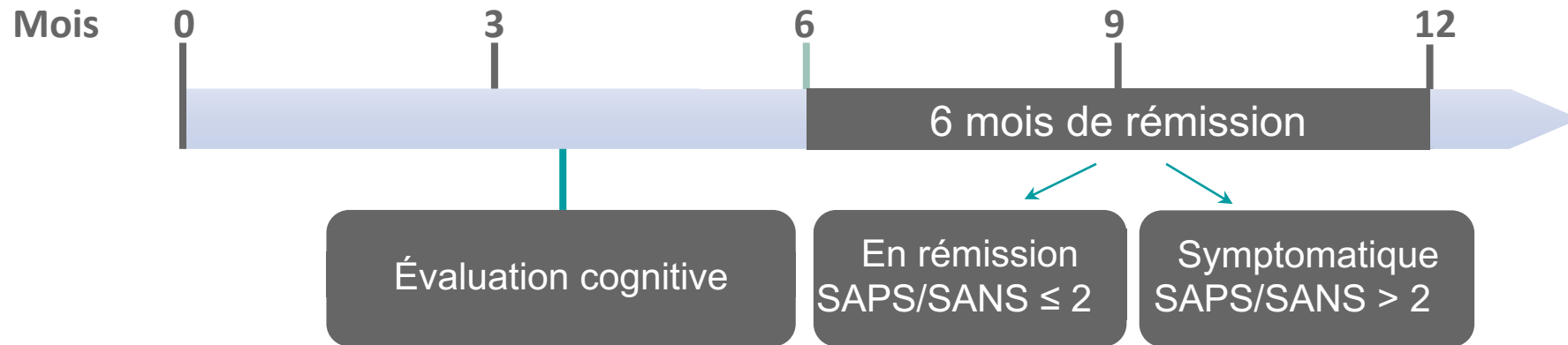


Malla et al, 2013

Pendant cette période, l'équipe de PEPP-Montréal offre:

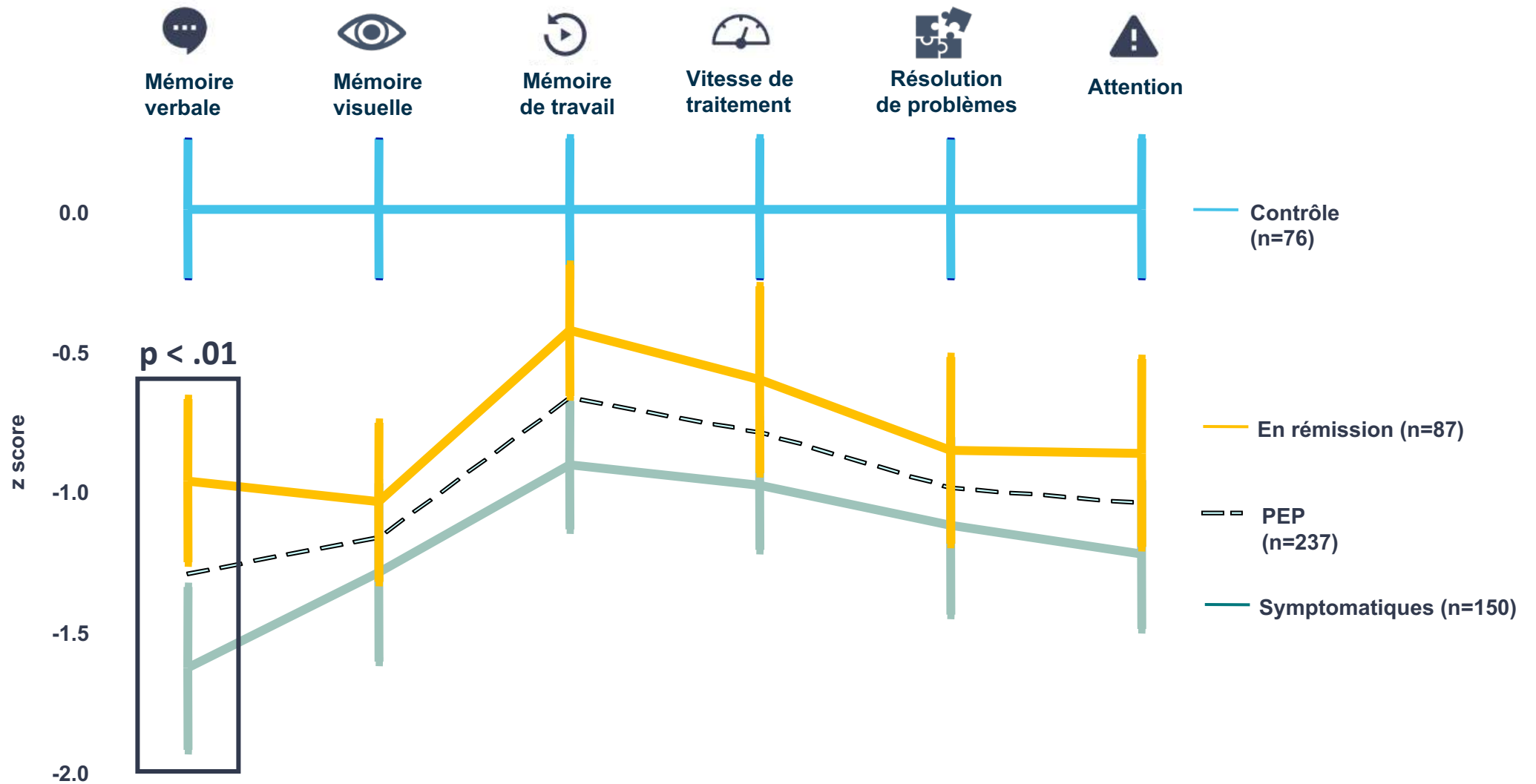
- Évaluation rapide (pas de liste d'attente)
- Prise en charge rapide par un psychiatre
- Gestion de cas dynamique (assertive case management)
- Multiples interventions psychosociales (psychoéducation, TCC, IPS)

Marqueurs cognitifs de la rémission précoce:



Le profil cognitif est-il lié à l'état de rémission précoce?

Profil cognitif et rémission précoce



Évolution clinique à long-terme suite à un PEP

– Étude de suivi sur 10 ans

Jamais fait de rechute (n=37) – Ayant fait au moins une rechute (n = 141)

Table 2. Baseline predictors of never relapsing over the 10 years in univariate binary logistic regression analyses (p value ≤ 0.1)

Baseline variable ^a	Non-relapsers (n = 37)	Relapsers (n = 141)	Univariate regression Odds ratio (95% CI)	p Value
Diagnosed with schizophrenia spectrum disorders, ^b n (%)	18 (48.6)	109 (77.3)	0.28 (0.13–0.59)	0.001
DUP ≤ 30 days, ^c n (%)	14 (38)	20 (14)	3.68 (1.63–8.33)	0.002
PANSS negative symptoms	8.0 (1.4)	9.2 (3.6)	0.85 (0.71–1.01)	0.062
SANS blunting	0.4 (1.2)	2.7 (5.7)	0.78 (0.61–1.00)	0.046
SANS sum of all items	1.7 (3.2)	6.7 (14.5)	0.93 (0.86–1.00)	0.057
Logical memory immediate recall (39)	11.7 (4.5)	8.9 (4.9)	1.13 (1.03–1.24)	0.009
Logical memory delayed recall (43)	10.1 (4.9)	7.2 (5.4)	1.10 (1.02–1.19)	0.016
Verbal fluency correct recall (41)	19.9 (6.3)	17.4 (5.5)	1.08 (1.00–1.16)	0.051

Les troubles cognitifs peuvent interférer avec:



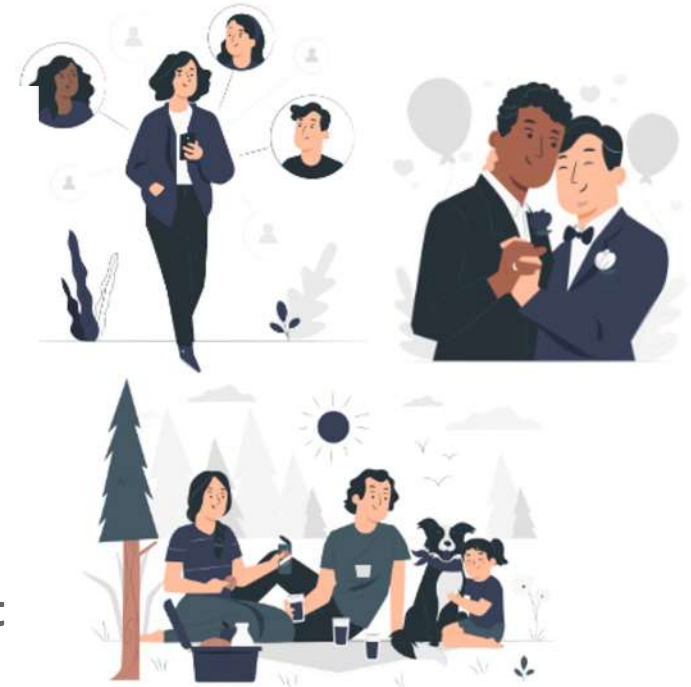
vivre de
façon
autonome



employabilité

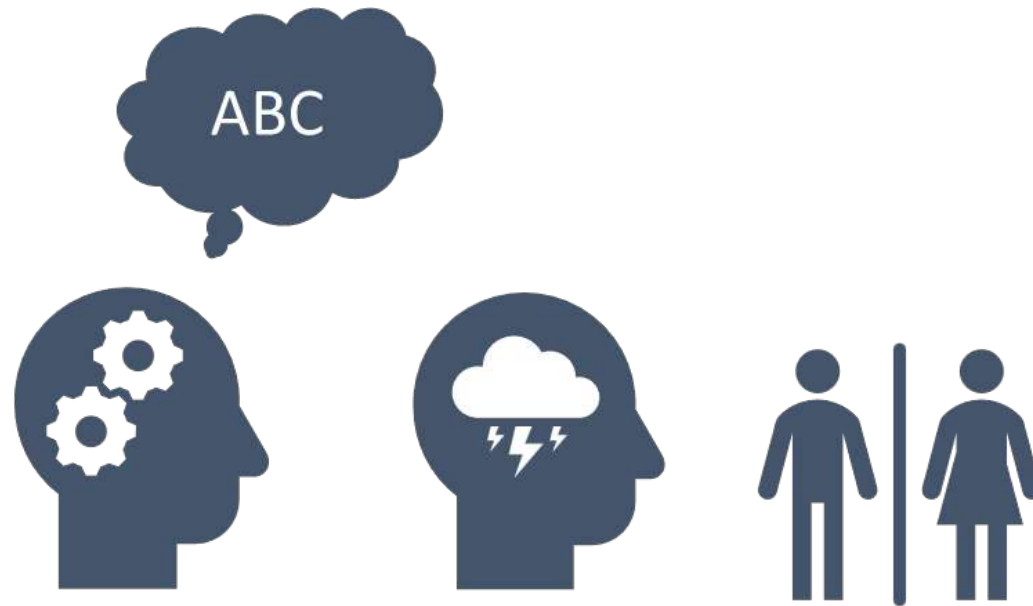


Fonctionnement
social



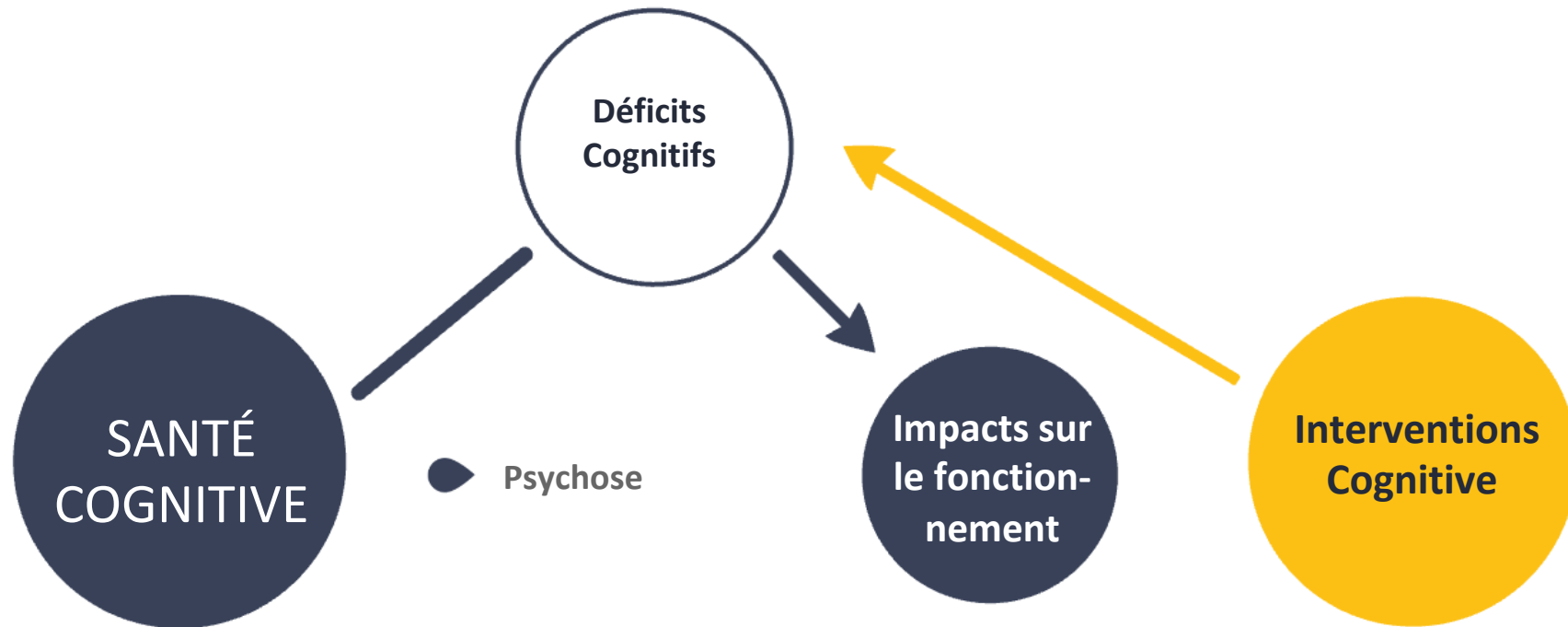
Lien entre le profil cognitif initial et le statut d'emploi durant les 18 premiers mois de suivi

- n=134
- Modèle examinant les prédicteurs du statut d'emplois sur 18 mois



La **Mémoire verbale**, les **symptômes négatifs** et le **sexe biologique** prédisaient la durée d'emploi durant les 18 mois suite à un PEP

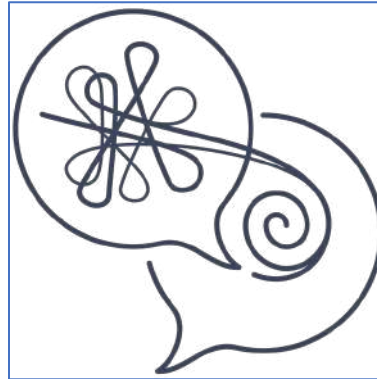
La santé cognitive peut être améliorée



Les interventions pour la santé cognitive



Remédiation Cognitive (CR)



Thérapie Cognitivo-Comportementale (TCC)



Entraînement aux habiletés métacognitives (EMC)

Remédiation cognitive basée sur l'action (ABCRC)



Drill and practice
computer tasks



Discussion of
cognitive strategies



Real-life-related
role-play

Méta-analyse de l'efficacité de la remédiation cognitive

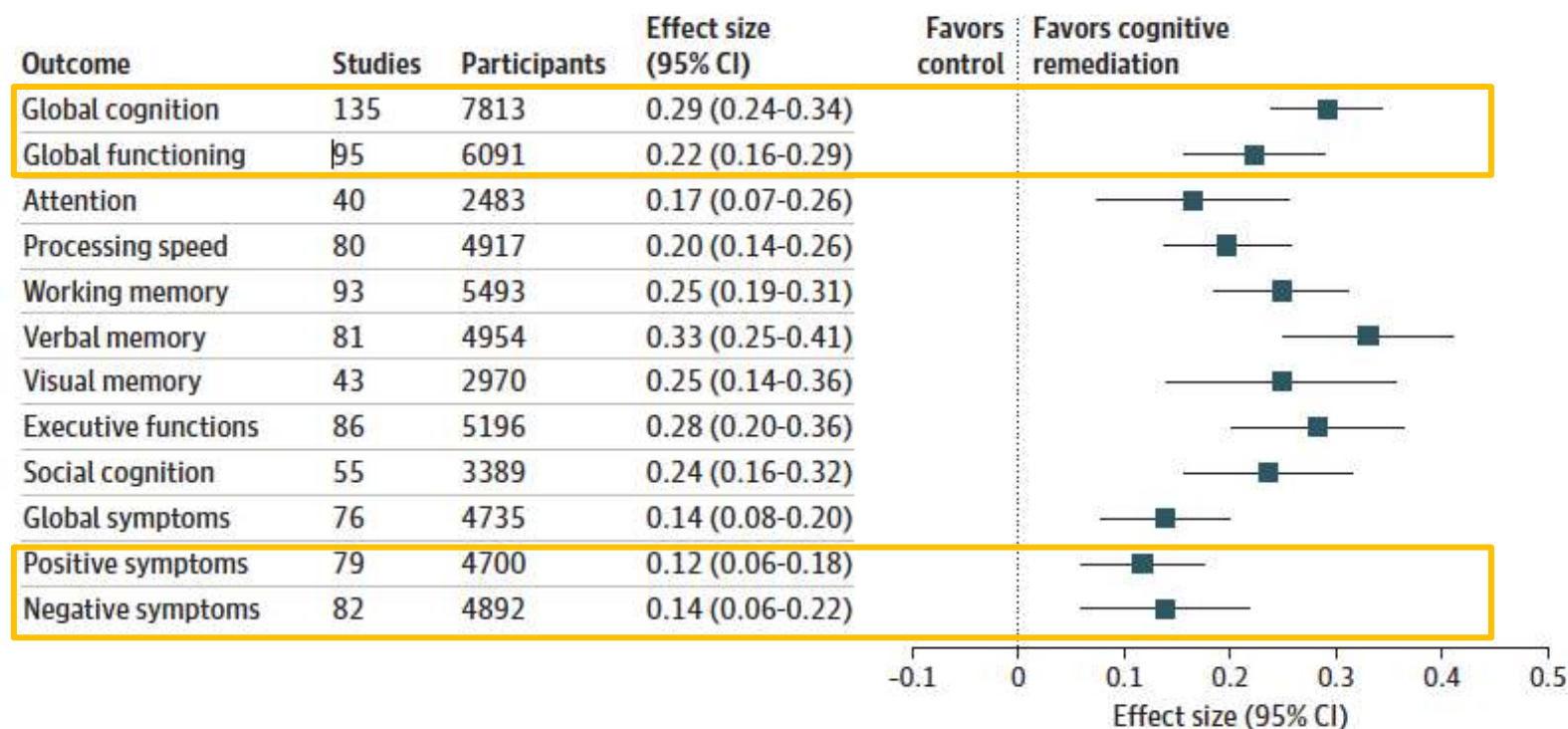


130
studies



8851
participants

Figure 2. Effects of Cognitive Remediation

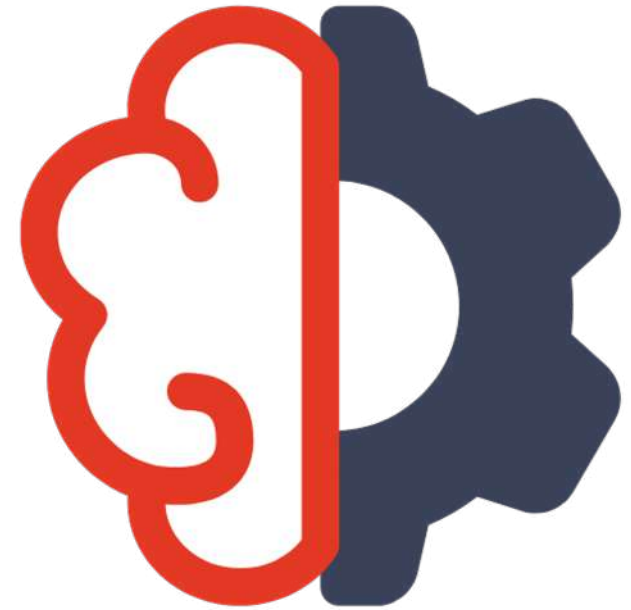


Comment implanter? – L'étude iCog Canada

Étude financée par les IRSC (2021-2026)

Les objectifs:

1. Déterminer l'*efficacité clinique* de deux interventions en santé cognitive (CR et EMC) offertes de façon virtuelle sur la cognition et le fonctionnement
2. Évaluer l'efficacité d'une plateforme numérique d'apprentissage (E-Cog.ca) comme stratégie pour former des intervenants à distance



iCogCA

ICogCA: une étude pancanadienne



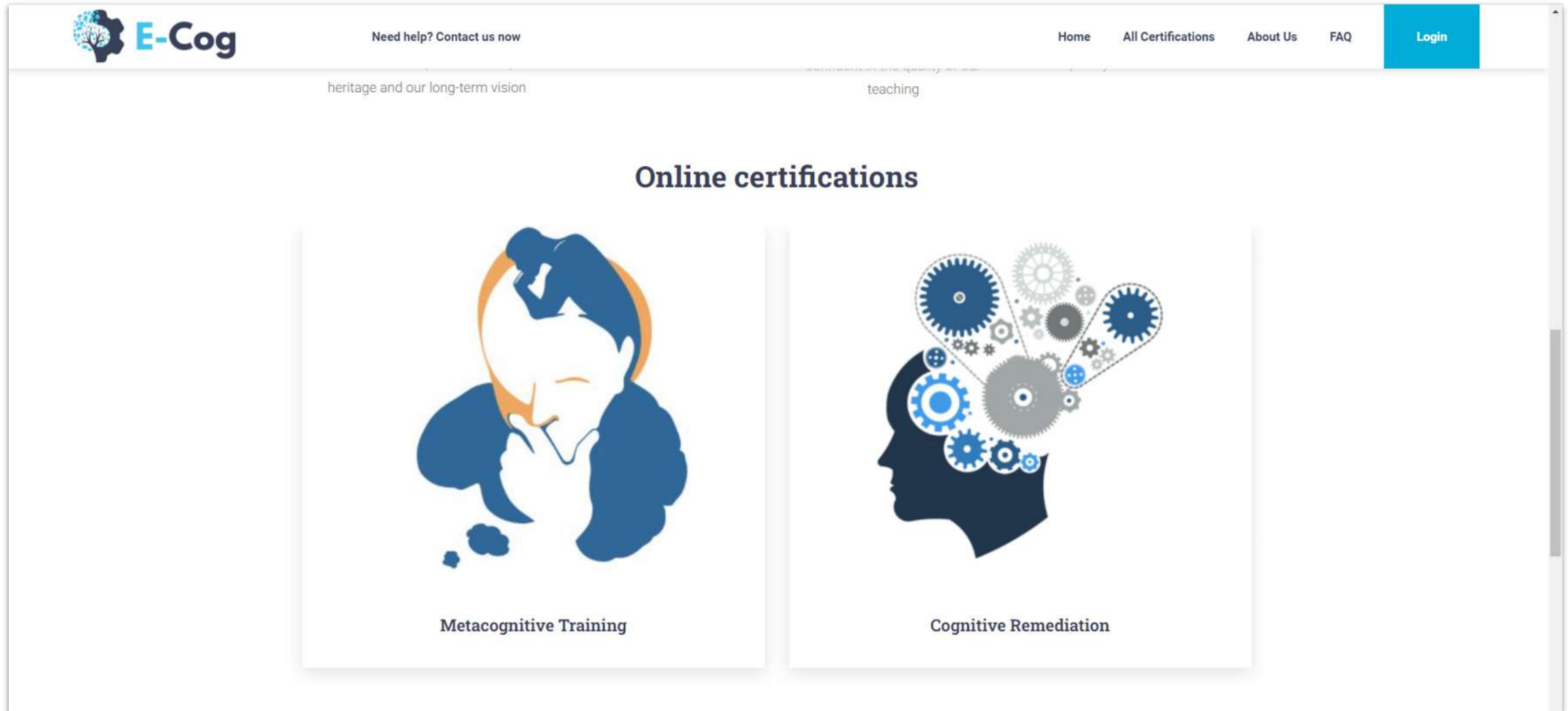
Dr. Mahesh Menon
Faculty of Medicine,
University of British
Columbia, Vancouver



Dr. Todd Woodward
Faculty of Medicine,
University of British
Columbia, Vancouver



Plateforme numérique d'apprentissage E-Cog





L'impact des antipsychotiques

Développements récents
concernant l'impact des
antipsychotiques sur la
cognition et la neuroimagerie

Antipsychotiques et Cognition

JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL NEUROPSYCHOLOGY
2019, VOL. 41, NO. 1, 26–42
<https://doi.org/10.1080/13803395.2018.1488952>

 **Routledge**
Taylor & Francis Group



Comparing the effect of the subcategories of atypical antipsychotic medications on cognition in schizophrenia using a meta-analytic approach

Maverick Clissold and Simon F. Crowe

School of Psychology and Public Health, La Trobe University, Bundoora, VIC, Australia



-dones
Risperidone
Ziprasidone



-pines
Olanzapine
Clozapine
Quetiapine

Résultats

Table 4. Summary statistics for the effects of -pines on each domain of cognitive functioning.

Cognitive domain	Studies (N)	Hedges' <i>g</i>	95% CI		<i>p</i>	Nfs
Attention/working memory	15	0.251	0.142	0.360	.000	64
Executive functioning	13	0.224	0.103	0.344	.000	50
Fluency	12	0.163	0.040	0.286	.009	10
Language	1	0.049	-0.544	0.643	.871	NA



-pines
Olanzapine
Clozapine
Quetiapine

Cognitive domain	Studies (N)	Hedges' <i>g</i>	95% CI		<i>p</i>	Nfs
Verbal memory	11	0.308	0.166	0.449	.000	34

Note. CI = confidence interval; Nfs = fail-safe *N* value. For domains that examined ≤2 studies, Nfs could not be calculated.



-dones
Risperidone
Ziprasidone

Table 5. Summary statistics for the effects of -dones on each domain of cognitive functioning.

Cognitive domain	Studies (N)	Hedges' <i>g</i>	95% CI		<i>p</i>	Nfs
Attention/working memory	8	0.146	0.002	0.290	.046	2
Executive functioning	7	0.170	0.010	0.330	.037	2
Fluency	5	0.101	0.030	0.170	.104	0

Cognitive domain	(N)	<i>g</i>	95% CI		<i>p</i>	Nfs
Verbal memory	5	0.397	0.187	0.608	.000	13

Verbal memory	5	0.397	0.187	0.608	.000	13
Visuospatial skills	2	0.212	-0.274	0.698	.392	NA
Overall		0.202	0.134	0.270	.000	

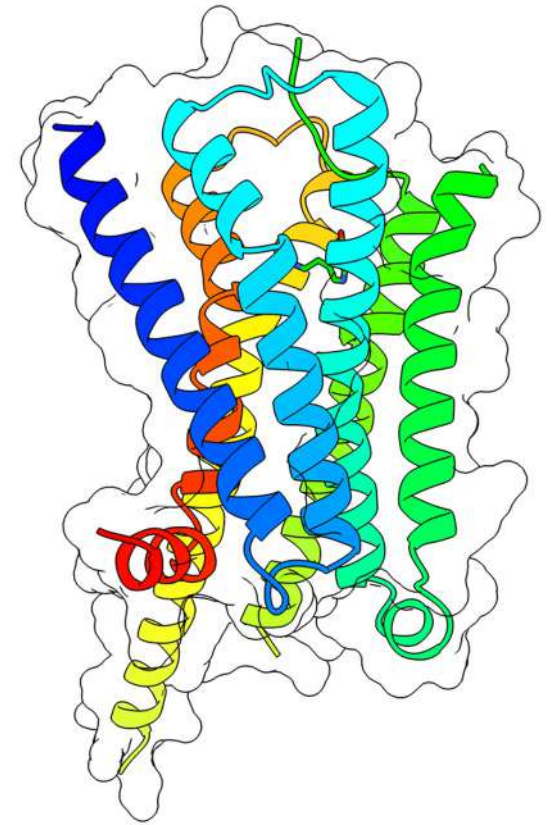
Note. CI = confidence interval; Nfs = fail-safe *N* value. For domains that examined ≤2 studies, Nfs could not be calculated.

Et les autres antipsychotiques récents?

- Aripiprazole
- Brexpiprazole
- Lurasidone
- Cariprazine



Toutes ces molécules présentent une affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}



Et les autres antipsychotiques récents?

● Lurasidone

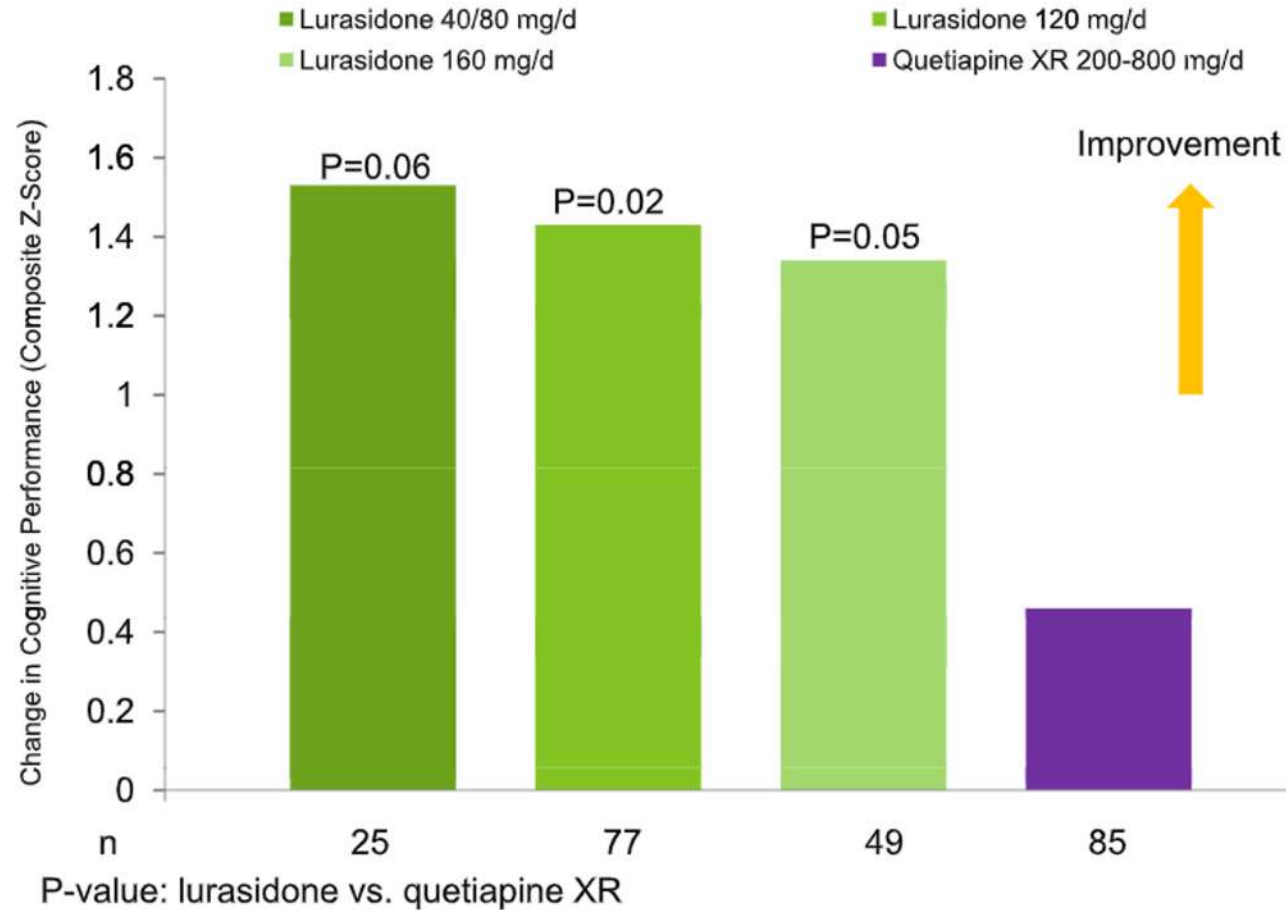


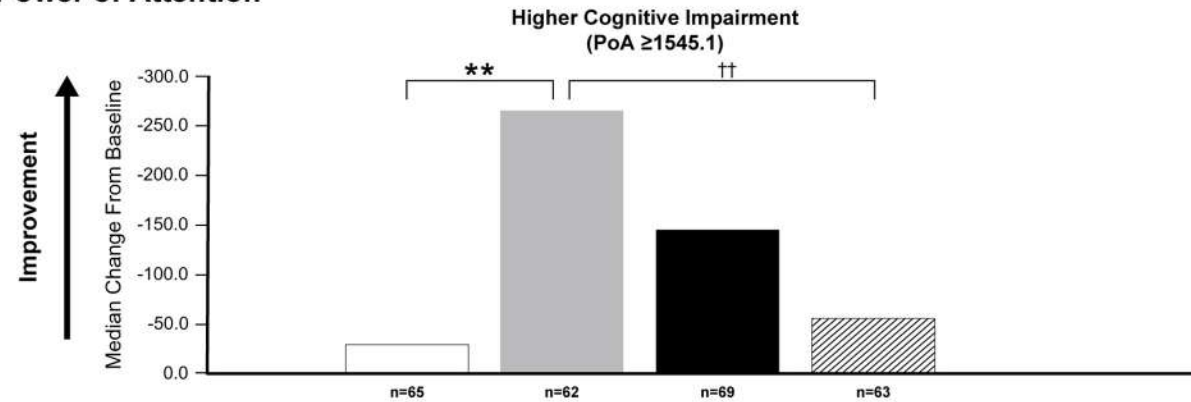
Fig. 2. Cognitive overall performance at week 32: Lurasidone last-dose groups (from lurasidone in acute phase) vs. quetiapine XR (from quetiapine in acute phase).

Et les autres antipsychotiques récents?

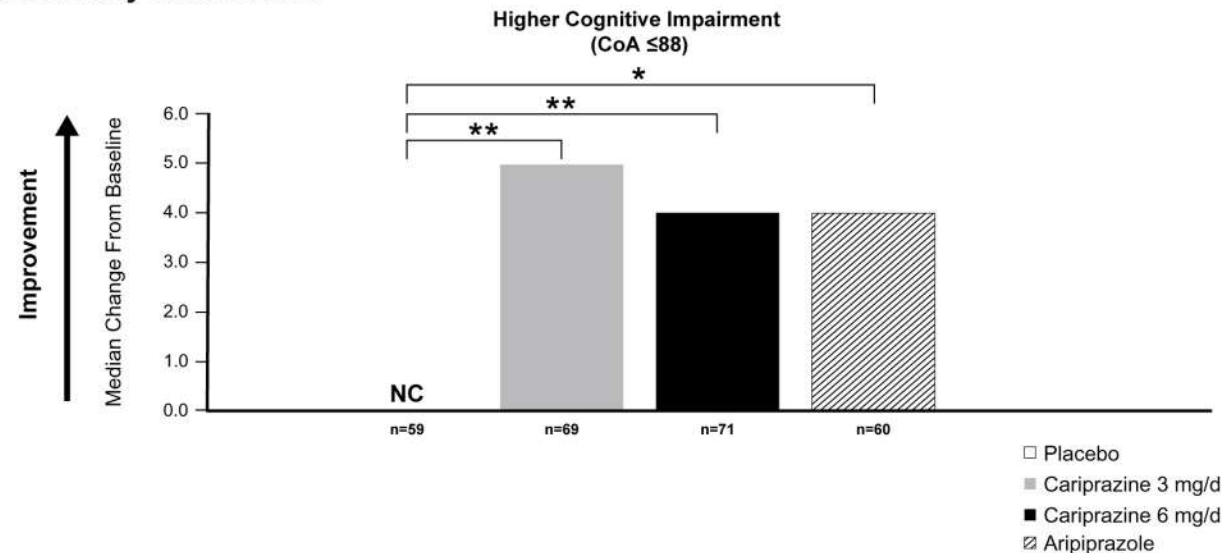
● Cariprazine



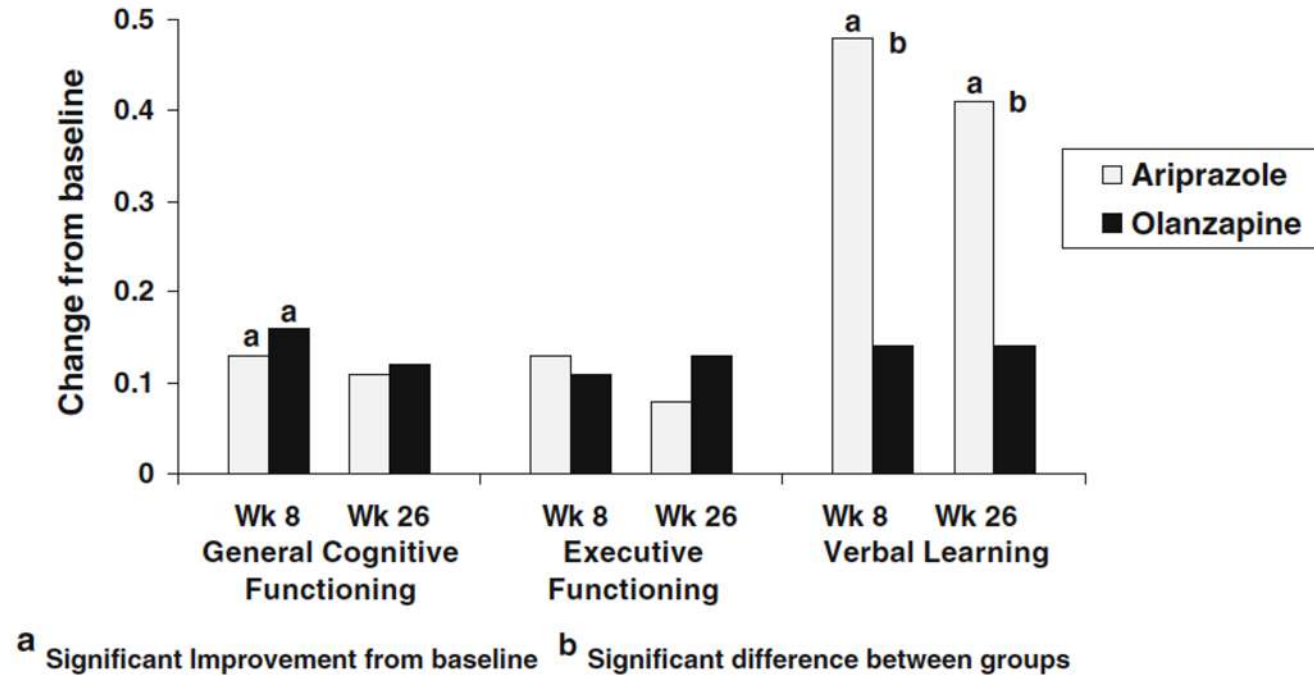
A. Power of Attention



B. Continuity of Attention



L'aripiprazole et la mémoire verbale





Antipsychotiques et neuroimagerie

Résultats d'études d'imagerie
longitudinale portant sur les
antipsychotiques, la cognition et le
cerveau au début de la psychose

Quel est le mécanisme?

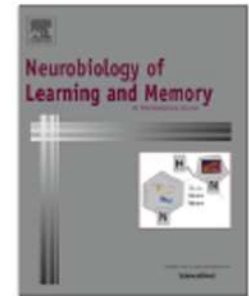
Neurobiology of Learning and Memory 110 (2014) 72–80



Contents lists available at ScienceDirect

Neurobiology of Learning and Memory

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ynlme



Review

Improving cognition in schizophrenia with antipsychotics that elicit neurogenesis through 5-HT_{1A} receptor activation

Rudy Schreiber^{a,b,*}, Adrian Newman-Tancredi^c



Mécanismes d'Action

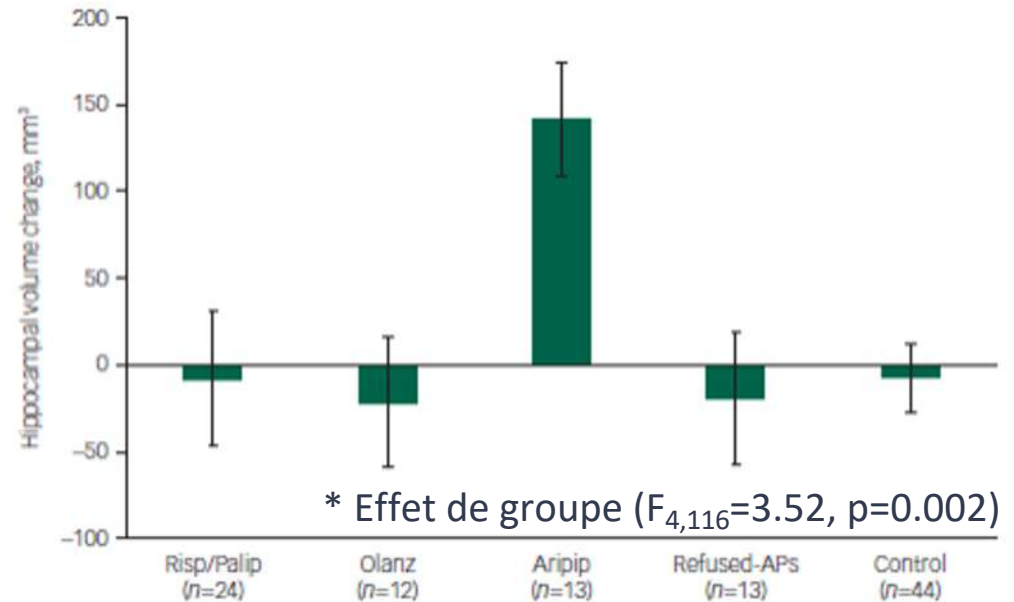
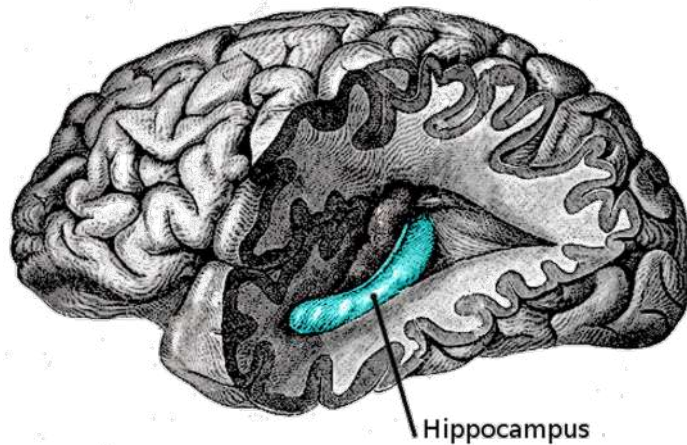
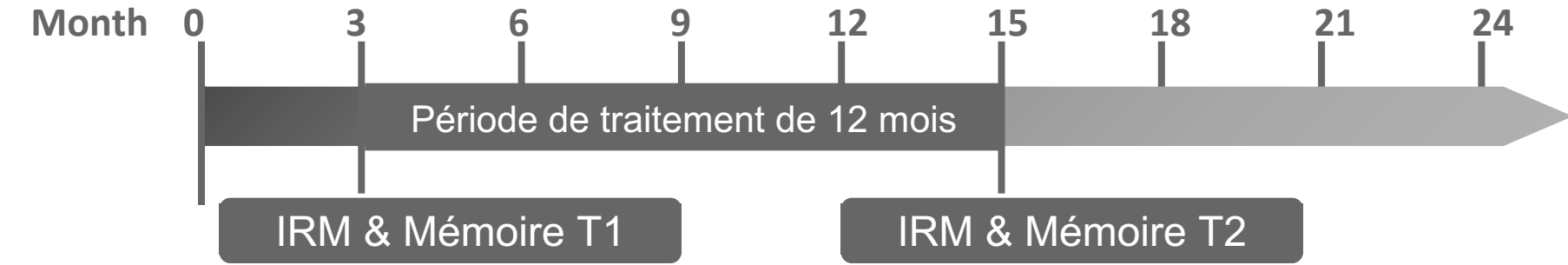
	Antagonistes des récepteurs DA _{D2}	Antagonistes des récepteurs 5-HT _{2A}	Agonistes partiels des récepteurs DA _{D2}	Agonistes partiels des récepteurs 5-HT _{1A}
Action	Bloquent largement la transmission DA	- Augmentent la DA mésocorticale - Augmentent la DA nigro-strié	- Bloquent la DA mésolimbique - Augmentent la DA mésocorticale	- Augmentent la 5-HT de l'hippocampe - Augmentent la DA mésocorticale
Symptômes positifs	↓	—	↓	—
Symptômes négatifs	↑	↓	↓	↓
Cognition	↓	—	↑	↑
Symptômes extrapyramidaux	↑	↓	—	↓

Études d'imagerie longitudinale

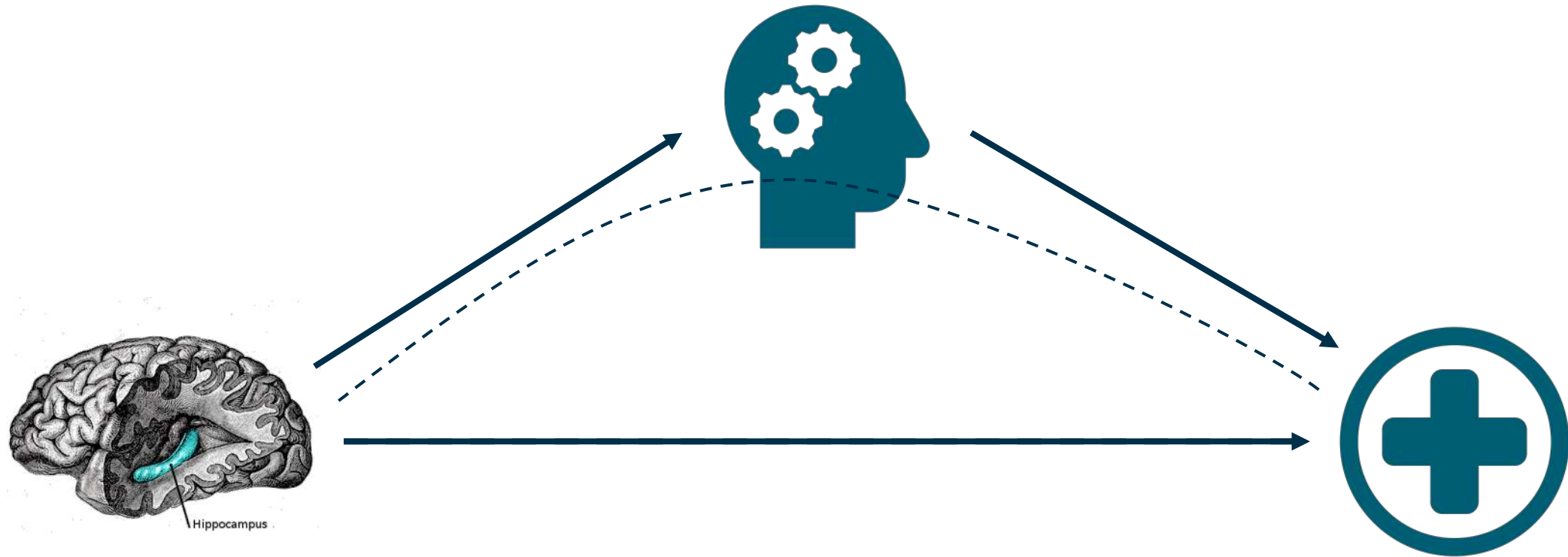
The effect of second-generation antipsychotics on hippocampal volume in first episode of psychosis: longitudinal study

Michael Bodnar, Ashok K. Malla, Carolina Makowski, M. Mallar Chakravarty, Ridha Joober and Martin Lepage

Changement de volume de l'hippocampe sur douze mois



L'hippocampe, la mémoire verbale, & les symptômes négatifs



Makowski et al. (2020) *Hippocampus* 30:1058-1072

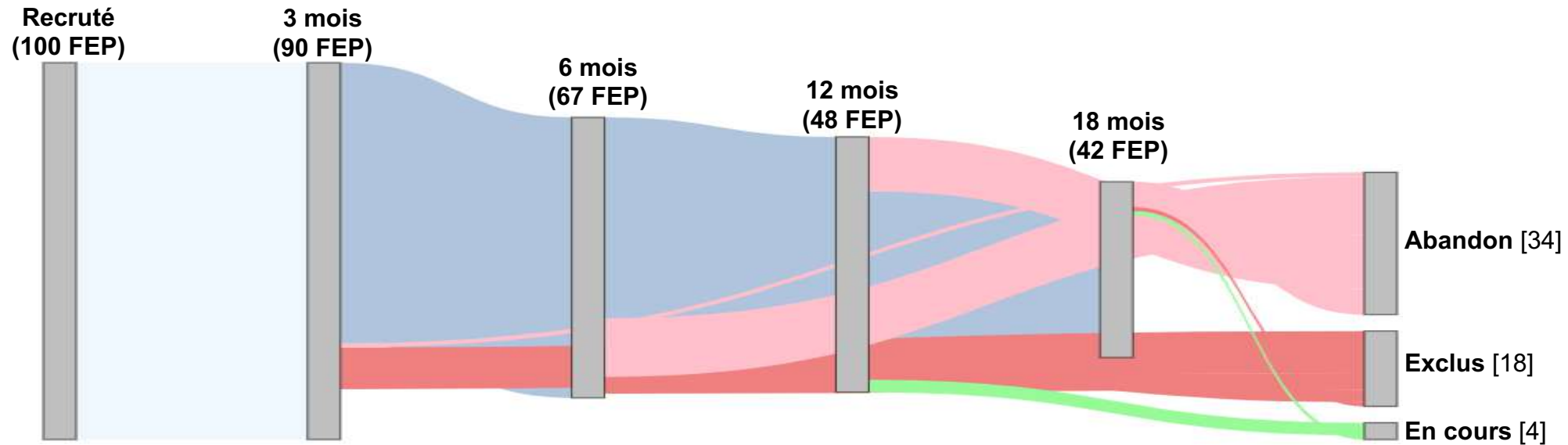
Duan et al. (2020) *Schiz Bull* 47:64-74



IRSC Subvention de fonctionnement: Recherche en collaboration avec l'industrie (2015-2022)

- *Aripiprazole, mémoire et structure cérébrale : Une étude longitudinale d'imagerie cérébrale suite à un premier épisode de psychose*
- En partenariat avec l'Alliance Otsuka Lundbeck (1.14M\$)
- Étude non randomisée contrôle concomitante

Étude Longitudinale sur l'Aripiprazole & la Mémoire



REGROUPEMENT BASÉ SUR LES ANTIPSYCHOTIQUES

- Mois précédent
- Adhérence $\geq 75\%$

	3 MOIS	6 MOIS	12 MOIS	18 MOIS
FEP Aripiprazole AP	32	29	14	12
FEP Autre AP	39	17	22	16
FEP Sans/Faible AP	19	21	12	14
Contrôle	56	50	46	39

Étude Longitudinale sur l'Aripiprazole & la Mémoire



Symptômes positifs
& négatifs



Volume & connectivité
de l'hippocampe



Mémoire
verbale

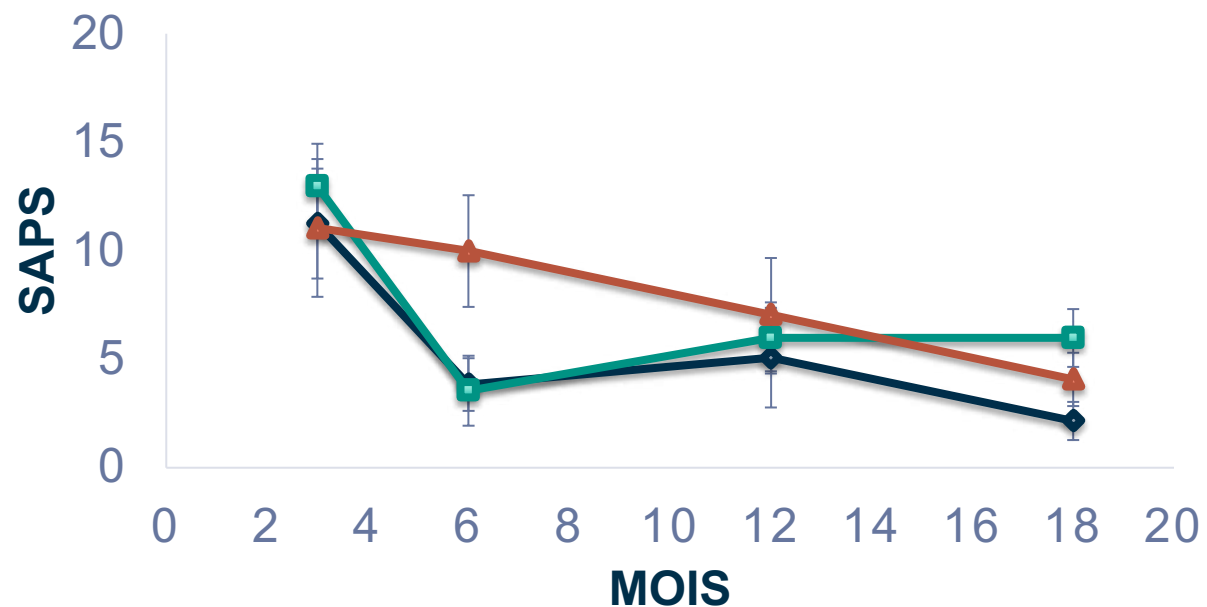


Fonctionnement social
& professionnel

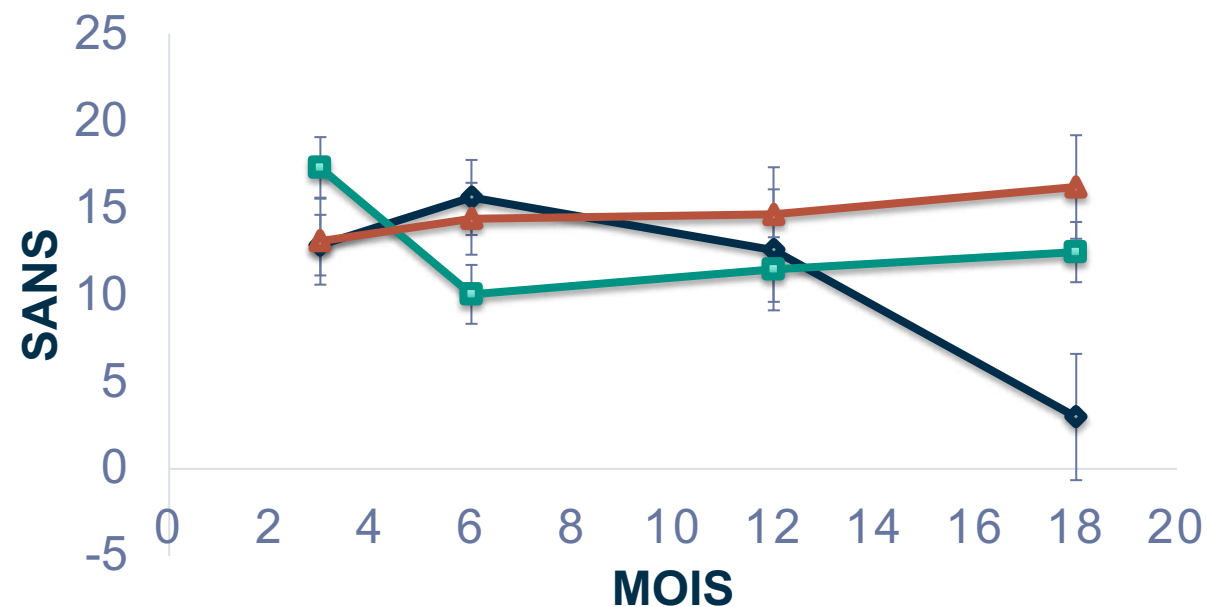


Symptômes cliniques

POSITIFS

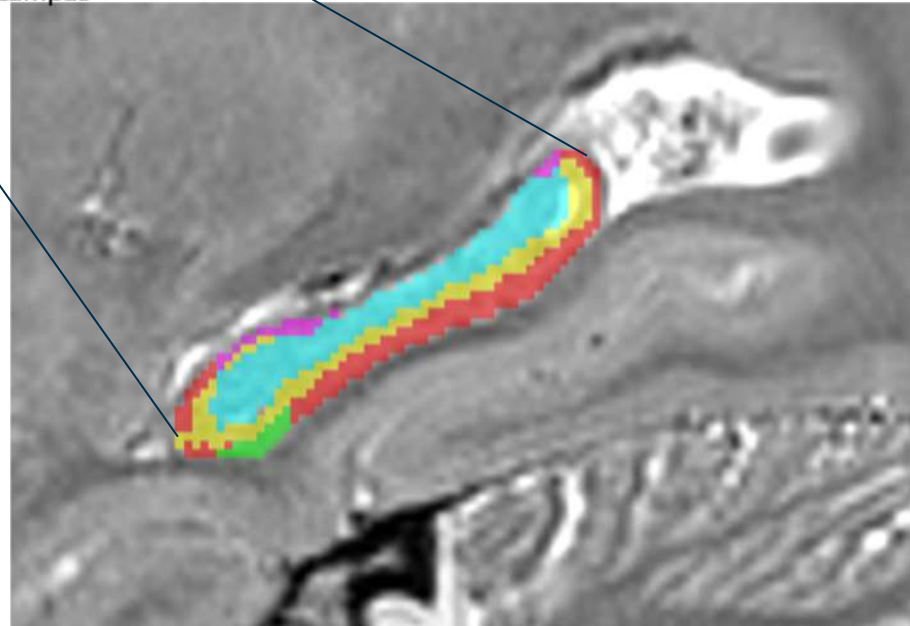
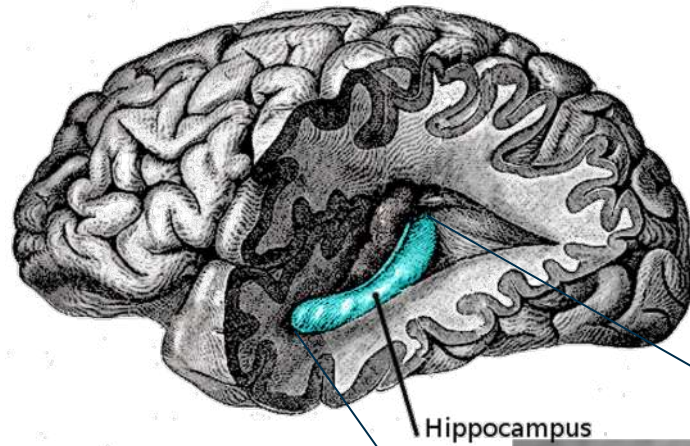


NÉGATIFS



◆ FEP Aripiprazole AP ■ FEP Autre AP ▲ FEP Sans/Faible AP

Régions de l'hippocampe



CA1

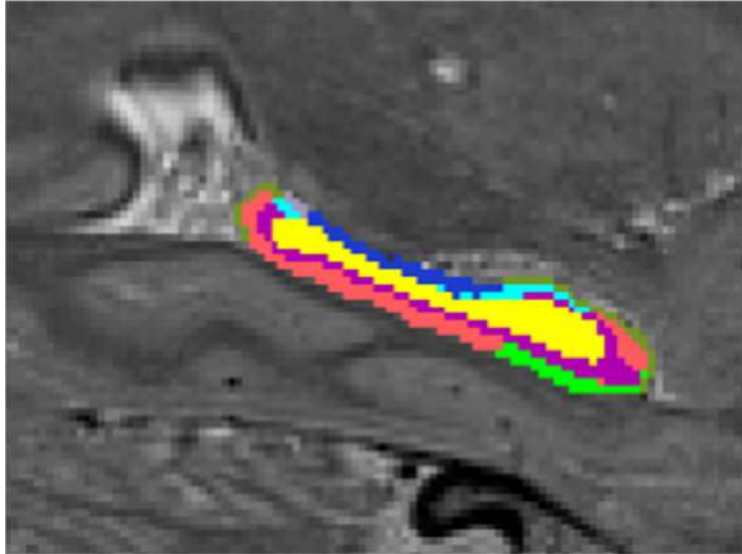
CA2/CA3

CA4/DG

Subiculum

Stratum radiatum/lacunosum/moleculare

Au-delà de l'hippocampe: un réseau de structures supportant la mémoire



CA1

CA2/CA3

CA4/DG

Subiculum

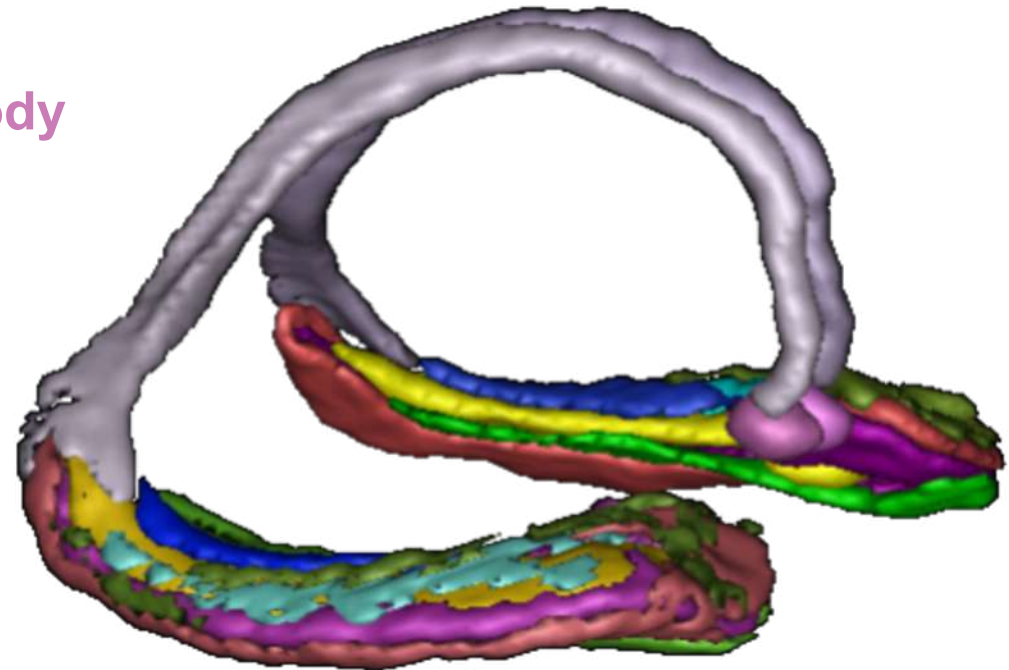
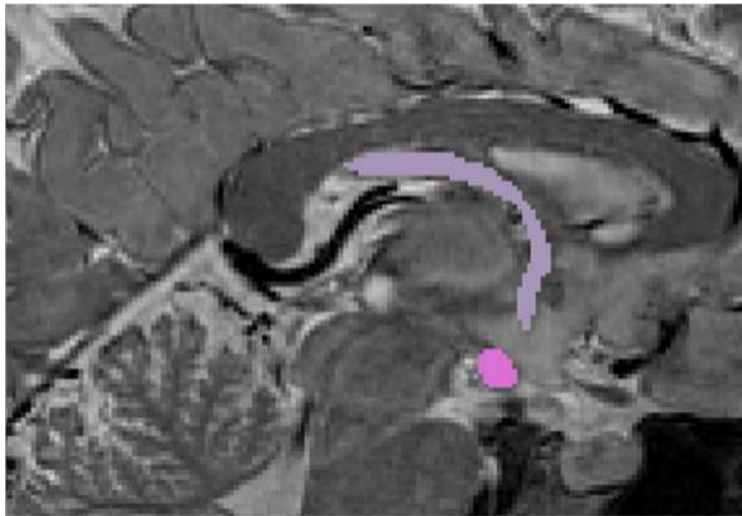
Stratum radiatum/lacunosum/moleculare

Alveus

Fimbria

Fornix

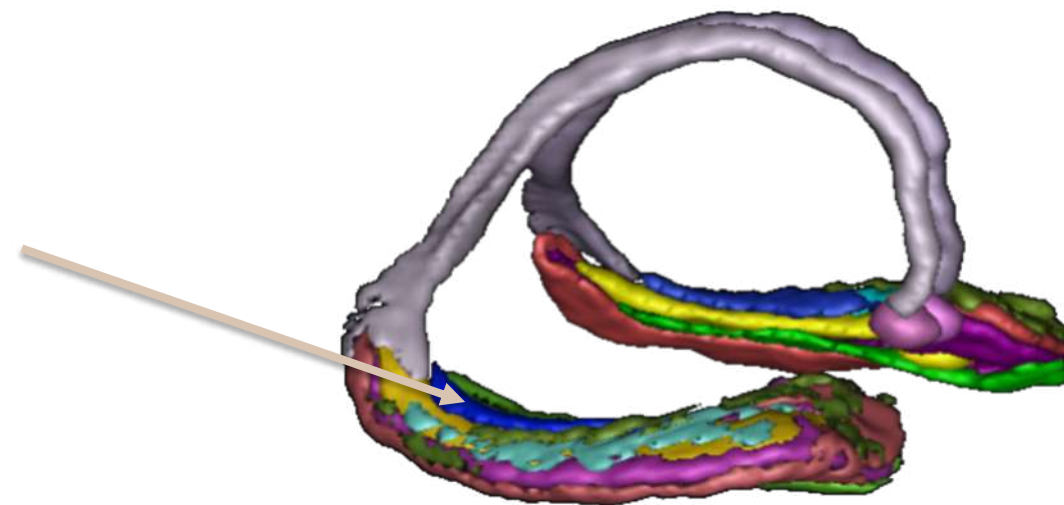
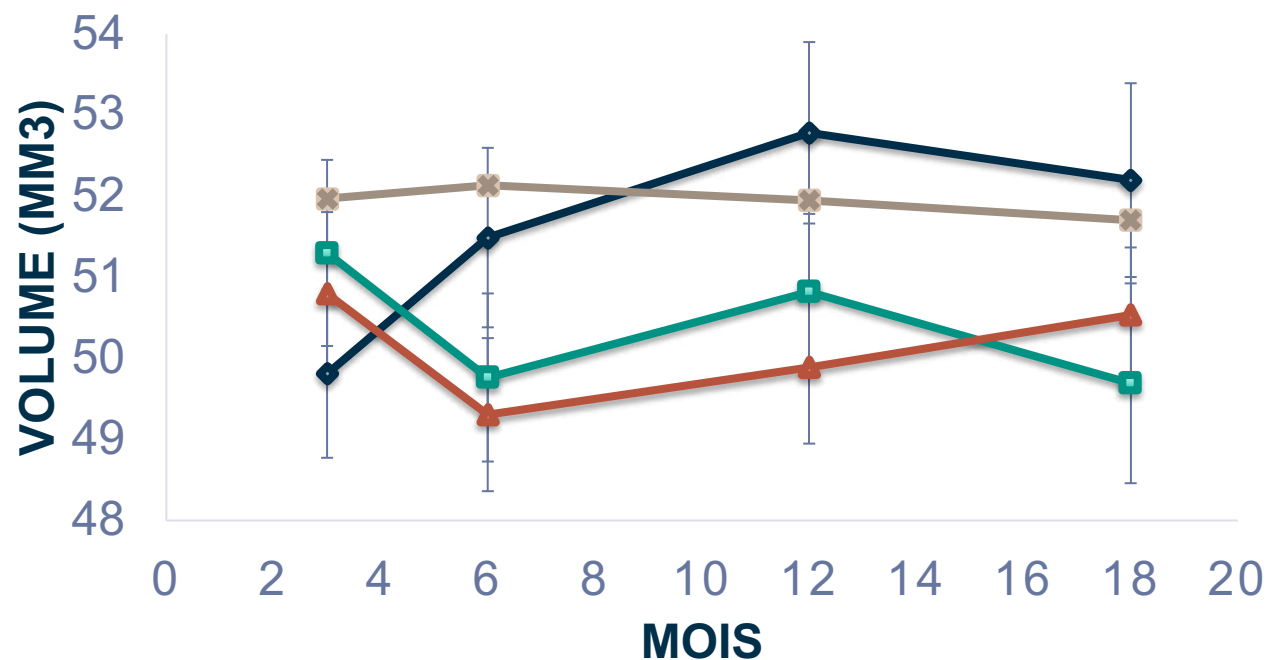
Mammillary Body





Volume de l'hippocampe

FIMBRIA GAUCHE

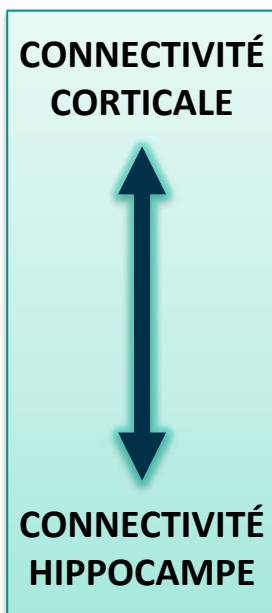
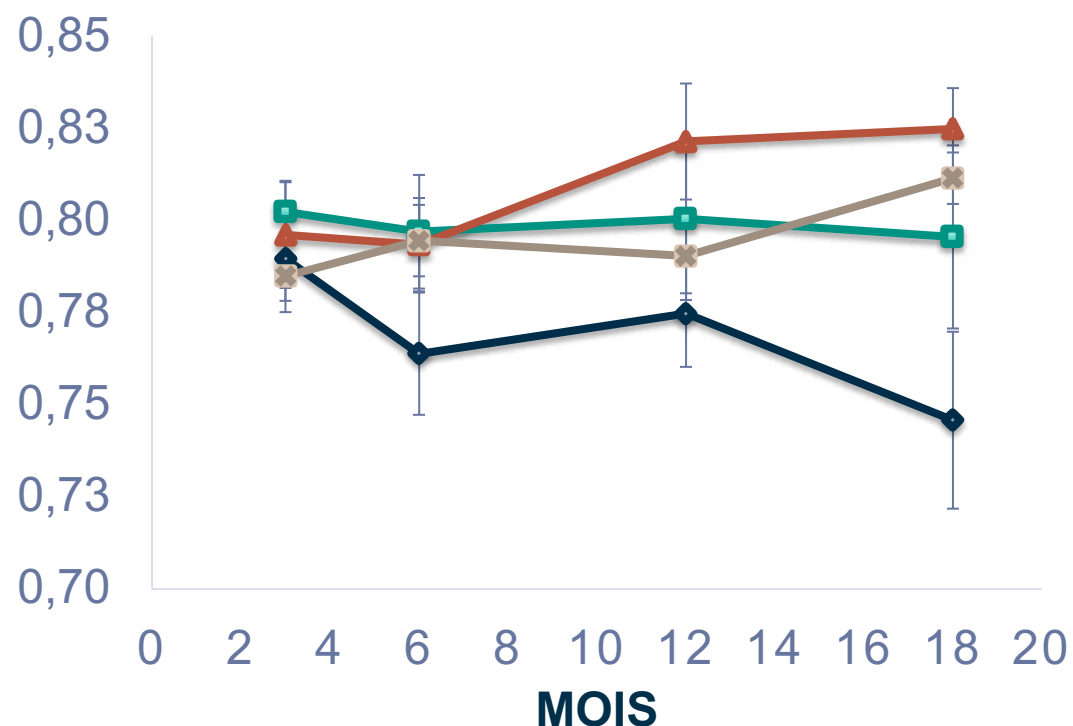


◆ FEP Aripiprazole AP ■ FEP Autre AP ▲ FEP Sans/Faible AP ✕ Contrôle

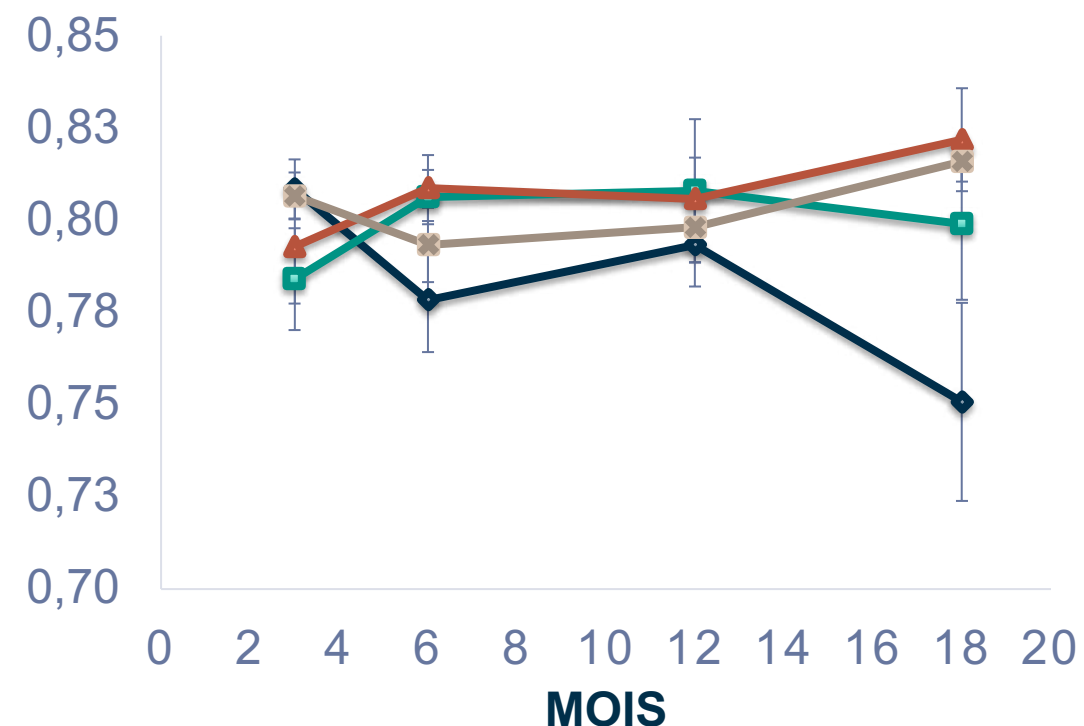


Connectivité de l'hippocampe

CA4/DG GAUCHE



FIMBRIA DROIT

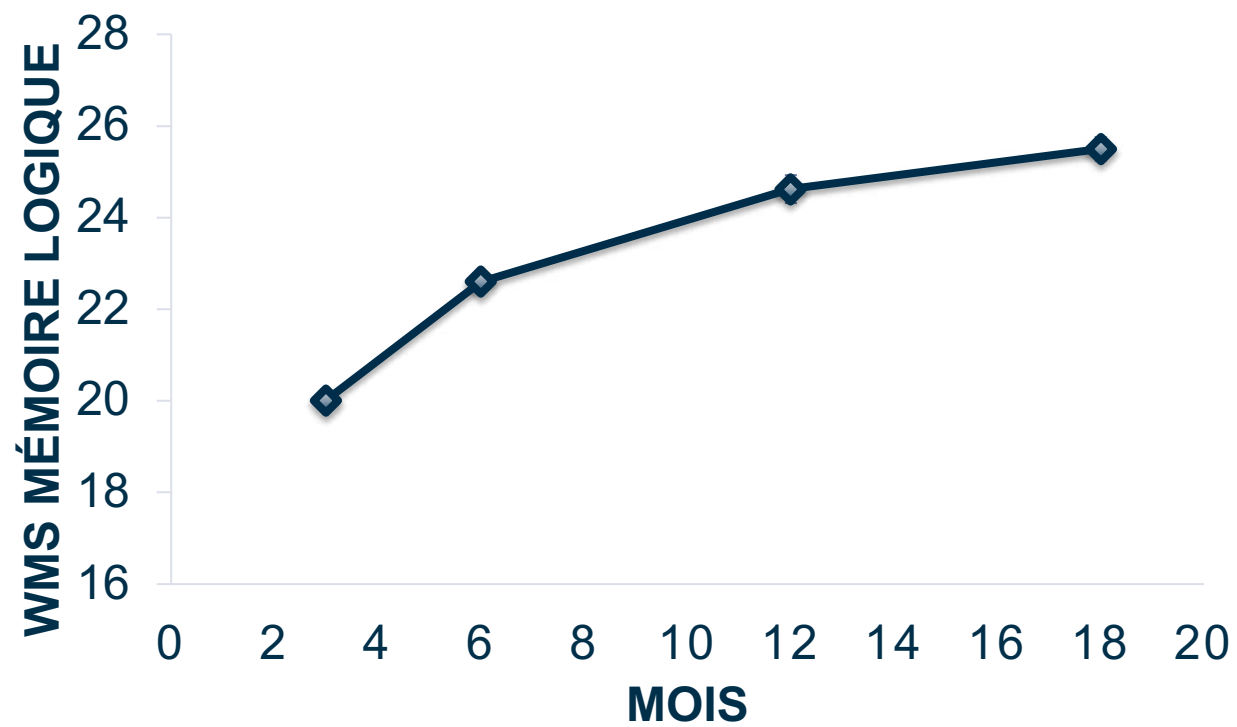


◆ FEP Aripiprazole AP ■ FEP Autre AP ▲ FEP Sans/Faible AP × Contrôle

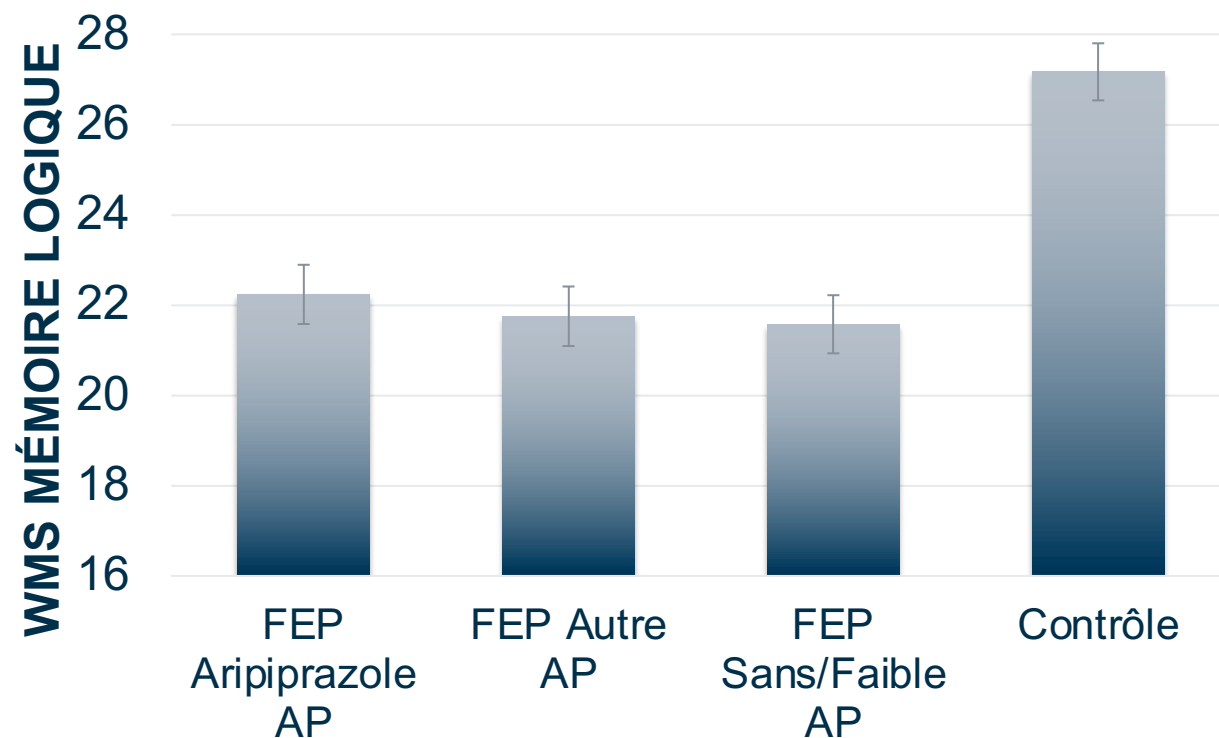


Mémoire verbale

EFFET DU TEMPS

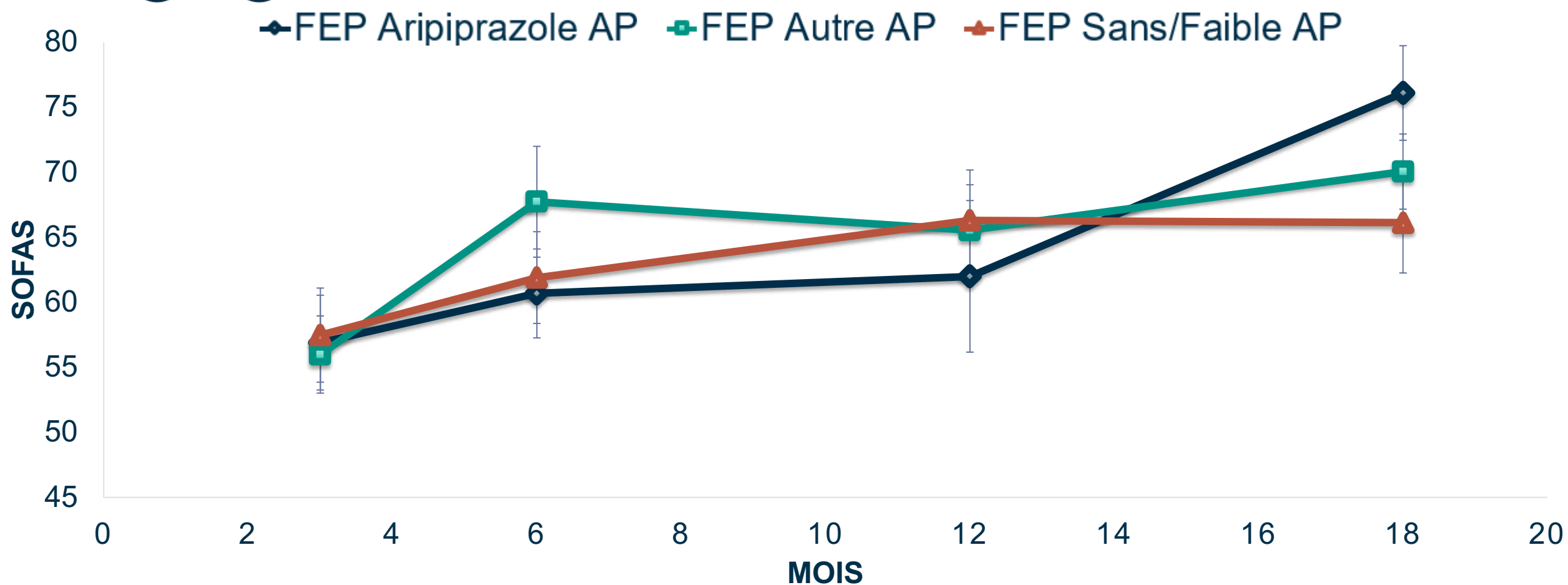


EFFET DE GROUPE



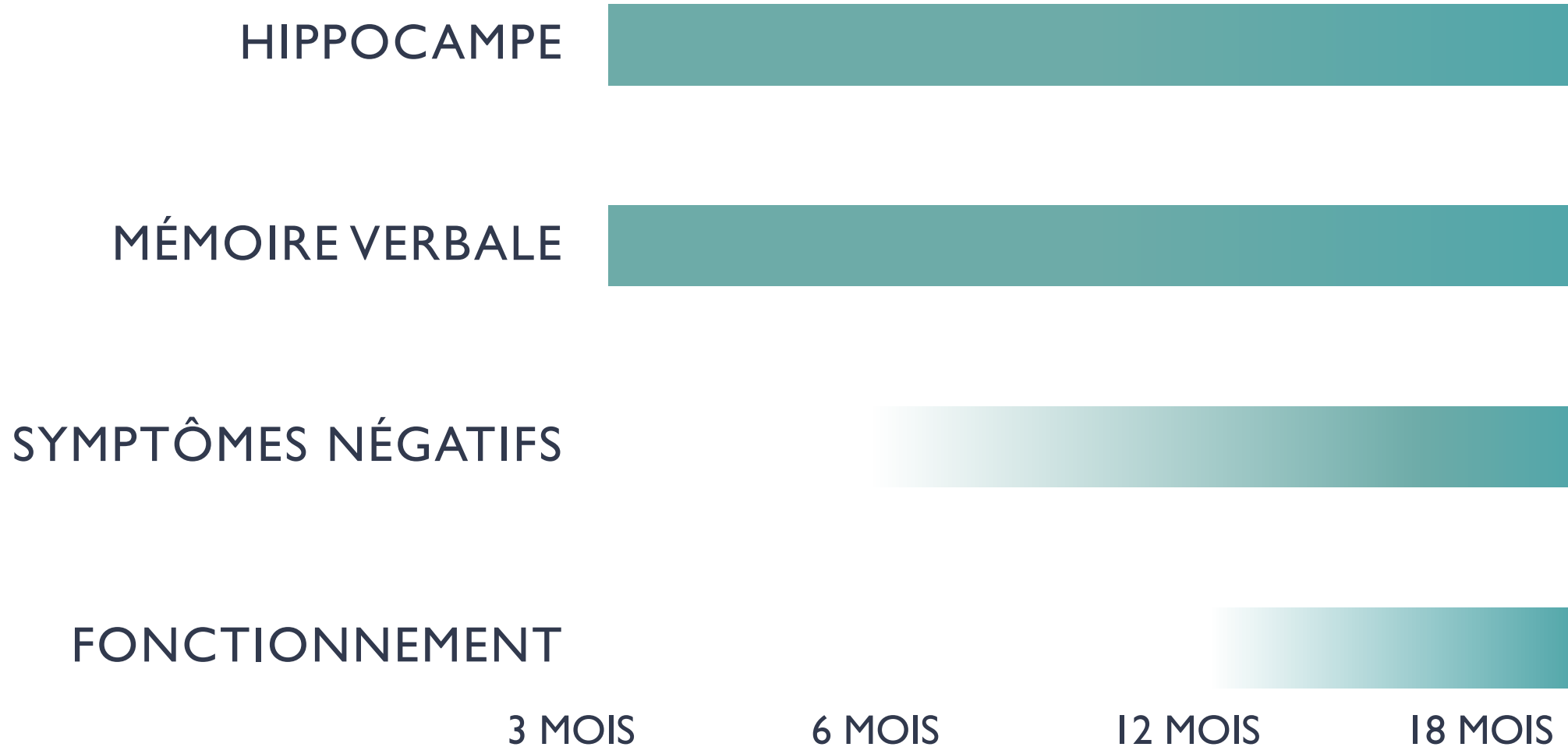


Fonctionnement





Progression Temporelle



Messages clés

Les troubles cognitifs représentent une caractéristique essentielle de la psychose en début d'évolution et ont un impact négatif sur les trajectoires cliniques et le fonctionnement ;



Il existe de nombreuses possibilités afin d'améliorer la santé cognitive, notamment les nombreuses interventions psychologiques et le choix des antipsychotiques ;



Les études longitudinales suite à un premier épisode de psychose offrent une occasion unique d'observer les effets de la pharmacothérapie sur le cerveau.



Remerciements



Ashok Malla
MD



Ridha Joober
MD PhD



Jai Shah MD



Mallar
Chakravarty
PhD



Michael
Bodnar PhD



Discussion