

Schizophrénie et cancer :
Données épidémiologiques et hypothèses étiopathogéniques

Pr. Frédéric LIMOSIN
Service universitaire de Psychiatrie, Corentin-Celton

Schizophrénie et Surmortalité prématurée

1950-2004 : Espérance de vie ↑ en population générale

H : + 13,3 ans

F : + 14,6 ans

La surmortalité prématurée des patients SZ reste inchangée

≈ 2 fois plus élevée

Espérance de vie ↓ de 20%

- ▶ Suicide : **Prévalence de 4 à 10%**
- ▶ Surmortalité par cause naturelle : **+ 40%**
Ex. : Maladies CV : facteur contributif majeur à la surmortalité des patients schizophrènes dans la tranche d'âge 25 → 44 ans : **RR = 6** (Hennekens et al., 2005)
- ▶ Causes accidentelles / Liées aux toxiques
Ex. : Fausses-routes, OD



Suicide : 1^{ère} cause de mortalité prématurée

- ▶ Troubles psychotiques \approx 15% de l'ensemble des suicides
- ▶ Prévalence vie entière du suicide : **10% \rightarrow 4,9%** (Palmer et al., 2005)
- ▶ Chiffres inchangés depuis l'introduction des molécules antipsychotiques
*Seule exception : **clozapine***

▶ FDR :

- **Rechutes fréquentes / Hospitalisations fréquentes**
- **Dépression**
- **Nombre de TS antérieures**
- **Alcoolisme / Toxicomanies**
- Hospitalisation récente
- Sexe masculin
- Symptômes extrapyramidaux
- Diagnostic de trouble schizo-affectif
- Impulsivité
- QI prémorbide supérieur

- ≠ Sévérité symptomatique
- ≠ Symptomatologie négative



Causes naturelles surreprésentées

- ▶ ↑ FDR
 - Sédentarité
 - Mauvaise hygiène alimentaire
 - **Surcharge pondérale**
 - **Dyslipidémies, hyperglycémie**
 - **HTA**
 - Tabagisme, abus d'alcool et toxicomanies

- ▶ Moindre accès aux soins somatiques

- ▶ ↑ des comportements à risque
⇒ Contaminations MST

} **Syndrome métabolique**



Syndrome métabolique

Présence d'au moins trois des anomalies suivantes :

- **Obésité abdominale** (androïde), avec un tour de taille supérieur à :
 - Homme : 94 cm (USA : 102)
 - Femme : 80 cm (USA : 88)
 - Tour de taille/tour de hanches :
 - Homme : > 0,9
 - Femme : > 0,85

- **Hypertriglycéridémie** ≥ 150 mg/dl

- ↓ **HDL-cholestérol** :
 - Homme : < 40 mg/dl
 - Femme : < 50 mg/dl

- ↑ **Pression artérielle** : ≥ 130/85 mm Hg
Ou ↑ PAD : > 90 mm Hg

- ↑ **Glycémie à jeun** : ≥ 110 mg/dl



Syndrome métabolique

⇒ ↑ risque CV x 1,5 à 3

⇒ ↑ risque diabète x 1,3 à 4,2

▶ Prévalence du syndrome métabolique dans la SZ :

- ▶ Au moins **2 fois plus élevée** qu'en population générale (De Hert et al., 2006)
- ▶ Etude CATIE : à l'inclusion (McEvoy et al., 2005) :

		Population générale
Femmes :	51,6%	25,1%
Hommes :	36,0%	19,7%

▶ Rôle majeur de l'insulinorésistance

⇒ Dysfonction de l'endothélium vasculaire et lipotoxicité

→ Athérosclérose



Schizophrénie et Surcharge pondérale

- ▶ Enquête ESPASS (2005-2006) : 6007 patients schizophrènes
 - 62% d'hommes
 - Age moyen = $37,1 \pm 11,8$ ans
 - IMC moyen = $25,5 \pm 5,2$ kg/m²
 - Surcharge pondérale : **29%**
 - Obésité : **17%**

	Surcharge pondérale IMC ≥ 25		Obésité IMC ≥ 30	
	H	F	H	F
Cohorte (%)	31	26	13	22
Population g ^{ale} (%)	17	31	10	8
Cohorte 1993(%)			9 (x 1,7)	23 (x 2,2)

Schizophrénie et Obésité : Principaux FDR

- Femmes
- Age 40-59 ans
- Patients en emploi protégé
- Patients ambulatoires
- Co-prescription d'antidépresseur
- Comparativement à l'absence de traitement AP :

Clozapine	OR=2,66	[1.61 to 4.42]
Olanzapine	OR=1,86	[1.46 to 2.36]
Rispéridone	OR=1,44	[1.11 to 1.87]
Amisulpride	OR=1,42	[1.07 to 1.89]



Pathologies somatiques sous-évaluées et sous-traitées

➤ Troubles somatiques non traités :

Etude CATIE (*Nasrallah et al., 2006*) :

		H	F
• Diabète	30%	27	36
• HTA	62%	62	63
• Dyslipidémies	88%	87	92

➤ Significativement moins de revascularisation chez les patients schizophrènes ayant fait un IDM (*Druss et al., 2000*)

➤ Arthrose sous-traitée chez les patients schizophrènes (*Redelmeier et al., 1998*)



Schizophrénie et Diabète

- ▶ Prévalence 2 à 3 fois supérieure à celle retrouvée en population générale *(Carney et al., 2006)*

Diabète de type 2 +++

- ▶ 1/3 des nouveaux cas de diabète de type 2 chez le schizophrène pourrait être imputable à certains antipsychotiques atypiques :
Olanzapine, rispéridone, quétiapine *(Lambert et al., 2006)*



Schizophrénie et Cancer

- ▶ Données épidémiologiques beaucoup plus contrastées
- ▶ Hétérogénéité méthodologique :
 - Incidence / Mortalité
 - Prospective / Rétrospective
 - Cohortes : Durée de suivi
 - Prise en compte des localisations



Schizophrénie et Cancer

▶ Premières études (*Mortensen et al., 1989*) :

- ↓ Incidence (poumon, prostate)
- MAIS : ↑ Incidence cancer du pancréas et du sein chez la femme

▶ Etudes ultérieures :

- Incidence globale, toute localisation confondue :

- Poumon :

- Colon, rectum :

- Prostate :

-

- Sein :

} ↑, ↓ ou =

↓

↑



Cohorte

- ▶ Françoise Casadebaig, Alain Philippe
- ▶ **3434 patients** – 122 secteurs – 69 départements
- ≠ Schizo-affectifs
- ≠ Patients hospitalisés à temps plein depuis + d'un an
 - Car accès aux soins somatiques en secteur libéral ≠ de celui de la population générale qui servait de référence
- ▶ Recueil annuel des informations auprès de chaque secteur
 - Pour les patients décédés → certificat officiel de décès (Fichier National des Causes de Décès)
- ▶ Les comparaisons ont été effectuées après ajustement sur l'âge et le sexe par calcul des RSM :
 - Population comparée à celle de l'enquête décennale de 1991 de l'INSEE-CREDES, représentative de la population générale française, pour les 18-64 ans



Description de la cohorte

64% d'hommes

Age moyen = 37,8 ans

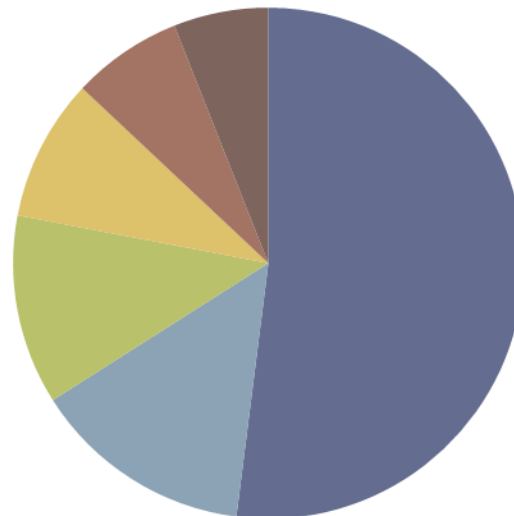
76% de célibataires

12% de salariés

71% percevaient des allocations d'Etat

11% niveau d'études > baccalauréat

Sous-types cliniques de SZ :



- Paranoïde 52%
 - Résiduelle 14%
 - Hébéphrénique 12%
 - Indifférenciée 9%
 - Simple 7%
 - Autres 6%
-



Facteurs de risque

▶ TABAGISME :

- **56%** vs. 33% en population générale
- Consommation de 20 cigarettes/jour ou plus :
Hommes : rapport de 3 pour 1 en population g^{ale}
Femmes : rapport de 5 pour 1

▶ ALCOOL (CAGE) :

- **4%** : oui à item 4 (besoin de boire dès le matin) ou oui à au moins deux des autres items
- **16%** : oui à au moins 1 des 3 premiers items
Hommes : 21%
Femmes : 7%

▶ CONSOMMATION DE DROGUES [QS=consommation actuelle] :

- **7%** des patients (cannabis ++)
 - Moins de 35 ans ++
-



Représentativité des populations

	1993	2005	
		ESPASS	CGS
N	3434	6007	2092
Age moyen	37,8 ± 10,8	37,0 ± 11,8	37,9 ± 11,1
Hommes (%)	63,8	62,0	68,7
Célibataires (%)	76,8	72,3	78,2
Salariés (%)	12	13,5	15,4 (dont 4,8 CAT)
Niveau d'études > bac (%)	11 (>)	-	30,2 (≥)
Paranoïde (%)	56,6	47,4	56,2
Fumeurs (%)	56 vs. 33	-	31,5
Abus d'alcool (%)	16 (CAGE)	-	10,9

Morbidité somatique

- ▶ EPILEPSIE $\times 2$
- ▶ SIDA $\times 4$
- ▶ DIABÈTES (ID et NID) $\times 1,5$ NS pour ID seul
Risque majoré chez les femmes $\times 1,9$
- ▶ CANCERS =
- ▶ MALADIES CV =



Mortalité à 11 ans

► Mortalité toutes causes confondues : 13,9% (n=476)

	Hommes				Femmes			
	Attendu	Observé	RSM	IC 95%	Attendu	Observé	RSM	IC 95%
Toutes causes	94,3	337	3,6	3,3-3,9	32	139	4,3	3,7-5,1
Suicide	7,9	113	14,3	12,5-16,5	1,8	30	16,7	12,9-21,8
Cancer	34	46	1,4	NS	14,7	28	1,9	1,4-2,8
Maladies CV	16,7	41	2,5	1,9-3,4	5,4	29	5,4	3,9-7,6
Maladies digestives	6,1	11	1,8	NS	2,1	5	2,4	NS
Causes neuro.	1,7	11	6,4	3,8-10,8	0,9	4	4,3	1,8-10,7
Infections	4,3	16	3,7	2,4-5,9	0,7	2	2,7	NS
Accidents	9	16	1,8	1,1-2,9	1,8	6	3,3	1,7-7,1



Mortalité par cancer

	Hommes				Femmes			
	Attendu	Observé	RSM	IC 95%	Attendu	Observé	RSM	IC 95%
Tous cancers	34	46	1,4	NS	14,7	28	1,9	1,4-2,8
Poumon	10,6	23	2,2	1,6-3,3	2,0	3	1,5	NS
Sein	-	-			4,0	11	2,8	1,6 -4,9
Colon	1,5	1	0,7	NS	0,8	4	5,0	2,1-12,0
Foie	1,9	1	0,5	NS	0,3	0	-	-
Estomac	1	1	1,0	-	0,3	2	6,7	2,0-22,0
Pancréas	1,5	2	1,3	NS	0,6	1	1,7	NS
Testicule	0,1	1	10	2,1-49,0	-	-		
Prostate	0,7	1	1,4	NS	-	-		
Vessie	0,7	2	2,9	NS	0,1	0	-	-
ORL	0,8	4	5,0	2,1-12,0	0,1	0	-	-
Cutané	0,4	0	-	-	0,2	1	5,0	NS

Mortalité par cancer du poumon : FDR

	Beta	p	Exp (beta)	IC95%
Sexe	1,10	0,057	3,01	0,87-10,46
Age	1,05	0,017	2,86	1,09-7,50
Durée tabagisme	0,06	0,018	1,07	1,03-1,10
IMC	0,82	0,072	2,28	1,01-5,14

Autres études de mortalité

		Cohorte	Buda et al., 1988	Mortensen & Juel, 1990	Mortensen & Juel, 1993	Waddington, 1998	Ösby et al., 2000	Cohen et al., 2002
Tous K	H	NS	NS	↓	NS	↓	NS	↓
	F	↑	NS	↑	NS		↑	↓
Poumon	H	↑		↓			NS	
	F	NS						
Sein	F	↑		↑			↑	




Hypothèses étiopathogéniques

Facteurs de risque

- ▶ Facteurs de vulnérabilité :
 - Tabagisme
 - Alcool / Toxiques
 - Hygiène alimentaire
 - AP \Rightarrow \uparrow prolactinémie
- ▶ Facteurs de moins bon pronostic (\Rightarrow \uparrow mortalité) :
 - Dépistage plus tardif
 - Suivi somatique
 - Compliance aux traitements

Facteurs de protection

- ▶ Facteurs génétiques
 - ▶ Facteurs immunitaires
- 
- ▶ Réactivité émotionnelle \downarrow
 - ▶ Neuroleptiques
-
- ▶ Moindre exposition solaire
 - ▶ Moins de relations sexuelles
-
- *Sous-diagnostic*



Facteurs génétiques

▶ Epidémiologie = 1^{er} argument :

- Incidence ↓ chez apparentés au 1^{er} degré (*Levav et al., 2007*) :
 - Parents : 0.90 [0.88-0.93]
 - Fratrie : 0.89 [0.84-0.94]
- Mais études contradictoires

▶ Biologie moléculaire :

- Objectif = Identifier des polymorphismes de gènes impliqués à la fois dans les mécanismes étiopathogéniques liés à la SZ et au cancer



Facteurs génétiques

- ▶ Gènes TSG (Tumor Suppressor Genes) :
 - Gène p53 : impliqué dans l'apoptose (mort cellulaire programmée)
 - ▶ Polymorphisme incriminé $\Rightarrow \uparrow$ Apoptose $\Rightarrow \downarrow$ Risque de cancer
 - Gène codant pour le récepteur $\beta 2$ du TGF (Tumor Growth Factor)
- ▶ Polymorphisme du gène codant pour la NRG-I (Neuréguline I)
 - Protéine impliquée dans l'adhésion et la migration cellulaire
- ▶ Gène codant pour la catéchol-O-méthyltransférase (COMT)
 - $\Rightarrow \uparrow$ catécholamine o-quinone adrénochrome
 - Aux effets : hallucinogène et antitumoral
- ▶ Autres :
 - Mutation du gène codant pour le récepteur CCR5-delta aux chémokines
 - Gènes codant pour la phosphatidylinositide 3-kinase et la protéine kinase B : rôle dans la croissance et la prolifération cellulaire



Systeme immunitaire

- ▶ **Cellules NK** : activité↑
- ▶ Rôle du **NF-κB** et des **cytokines pro-inflammatoires** :
 - ▶ Rôle du **NF-κB** :
 - Facteur fortement impliqué dans la prolifération tumorale, le développement de métastases, et la chimiorésistance
 - **Stress induit dans des conditions expérimentales** ⇒ ↑ **NF-κB**
 - ▶ Double rôle des **cytokines pro-inflammatoires** (IL-1, IL-6, TNFα, IFNα) :
 - Dans l'apparition et l'évolution des néoplasies
 - Dans la survenue d'états dépressifs
 - **Stress induit dans des conditions expérimentales** ⇒ ↑ **CPI**
- ▶ **Hypothèse = moindre réactivité émotionnelle des patients SZ**
→ **moins de réactivité au stress**



Neuroleptiques

▶ Données épidémiologiques :

▶ Etude sur une cohorte de 25.000 sujets traités par NLP (*Dalton et al., 2006*)

▶ Diminution du risque de cancer :

- Du **colon** (F) : OR=0.78 [0.62-0.98]
- Du **rectum** (H et F) : OR=0.61 [0.41-0.91] OR=0.82 [0.56-1.19]
- De la **prostate** OR=0.87 [0.69-1.08]

▶ Butyrophénones +/-

▶ Phénotiazines ++ :

- Chlorpromazine, perphénazine, trifluorpérazine ++ (*Stelazine*[®])
- ⇒ Inhibition de la croissance cellulaire
 - ▶ Down-regulation du récepteur du facteur de croissance épidermique
 - Rôle essentiel du FCE dans les cancers : colon, sein, poumon, pancréas
 - ▶ Effet antagoniste de l'activité de la calmoduline
- ↑ prolactine ⇒ ↓ testostérone ⇒ ↓ incidence K prostate



Conclusions

- ▶ Malgré l'amélioration de la prise en charge globale
- ▶ Persistance d'une surmortalité prématurée x 2-3
- ▶ Toutes les causes naturelles sont surreprésentées
- ▶ Nécessité :
 - ▶ D'améliorer la prévention
 - ↓ FDR : alcool/tabac, sédentarité, ! Antipsychotiques atypiques, ...
 - ▶ D'améliorer le dépistage
 - Médecins généralistes référents ++
 - Bilans somatiques et biologiques systématiques
 - ▶ D'améliorer les prises en charge somatiques
 - ↑ Observance : approche psycho-éducative



Conclusions

▶ Cancer :

- ▶ Données épidémiologiques hétérogènes et contrastées
 - Etudes d'incidence :
 - Très sensibles aux biais de sélection
 - Poumon ↓ quand prise en compte du tabagisme
 - Etudes de mortalité : plutôt ↑ (sein ++)
 - Compte tenu de la plus grande exposition à certains FDR, l'incidence globale serait au moins égale à celle retrouvée en population générale, mais la mortalité supérieure
- ▶ Interaction gènes / environnement
- ▶ Rôle des facteurs génétiques : études à charge ...

