



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

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 5 janvier 2018

Accepté le 18 mai 2018

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Schizophrénie

Activité physique

Symptômes

Cognition

Plasticité cérébrale

Physiopathologie

Keywords:

Schizophrenia

Physical activity

Cognition

Symptoms

Cerebral plasticity

Pathophysiology

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.

© L'Encéphale, Paris, 2016.

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

* Auteur correspondant. centre Esquirol, centre hospitalier universitaire, 14000 Caen, France.

Adresse e-mail : trehout-m@chu-caen.fr (M. Tréhout).

<https://doi.org/10.1016/j.encep.2018.05.005>

0013-7006/© L'Encéphale, Paris, 2016.

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.

© L'Encéphale, Paris, 2016.

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 par une 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 de 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 vieillissants. 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 aérobic 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 conçues 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 adjuvante, 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 aérobic (endurance) sur tapis de course ou vélo ergométrique, mais également des exercices de renforcement musculaire, du yoga ou encore du Tai-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 neurobiologiques

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], reconnu 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 cardio-respiratoires [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 randomisés évaluant les bénéfices cliniques de l'activité physique chez les patients atteints de schizophrénie.

Étude	Participants	Description	Durée	Fréquence	Résultats
Acil et al. (2008) [66]	30 SZ	EA vs TH	10 semaines	3 × 40 min/semaine	↓SAPS, ↓SANS et ↓BSI ; ↑WHOQOL-BREF
Battaglia et al. (2013) [67]	18 SZ	Football vs TH	12 semaines	2 × 120 min/semaines	↓poids et ↓IMC ; ↑SF-12
Beebe et al. (2005) [68]	10 SZ	Marche tapis roulant vs TH	16 semaines	3 × 30 min/semaines	↓%masse grasse et ↓PANSS-T ; ↑6MWD
Behere et al. (2011) [69]	66 SZ	Yoga vs EA vs TH	16 semaines	5 × 60 min/semaines	↓PANSS-N, ↓PANSS-P et ↓SOF5 dans le groupe Yoga ; ↑TRENDS dans le groupe Yoga
Duraiswamy et al. (2007) [70]	41 SZ	Yoga vs EA	16 semaines	5 × 60 min/semaines	↓PANSS-T et sous-scores, ↓SOF5 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	25 min	↓SAI et ↓SEES stress ; ↓SEES bien-être
Gholipour et al. (2012) [72]	45 SZ	EA vs TC vs TH	12 semaines + suivi à 6 mois	3 × 120 min/semaines	↓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 semaines	60 min/semaines avec coach + 2 × 45 min/semaines 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 semaines + suivi à 8 semaines	60 min/semaines	↓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	60 min/semaines	↓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 semaines	3 × 60 min/semaines	↑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 semaines avec coach + poursuite 4 semaines sans coach	5 × 60 min/semaines	↓CGIS, ↓HDRS, ↓PANSS-T, ↓PANSS-G dans le groupe Yoga
Marzolini et al. (2009) [78]	13 SZ	EA et ER vs TH	12 semaines	2 × 90 min/semaines	↑6MWD, ↑force musculaire et ↑MHI-T
					↓BDI chez les DM 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 les groupes EA chez les SZ > DM ; ↑BVRT-R (↑apprentissage visuel) chez les SZ > DM

Tableau 1 (Continued)

Étude	Participants	Description	Durée	Fréquence	Résultats
Oertel-Knöchel et al. (2014) [79]	29 SZ et 22 DM	EA vs R vs TH	4 semaines	3 × 75 min (30 min d'EC puis 45 min d'EA ou R)/semaines	↓PANSS-T ; ↑puissance musculaire, ↑VO _{2max} , ↑RAVLT, ↑volume hippocampique et ↑NAA ↓PANSS-T et sous-scores, ↓MADRS ; ↑VO _{2max} et ↑Wpeak ↓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 ↓PANSS-T et sous scores ; ↑connectivité cérébrale ↓PANSS-T, ↓PANSS-P, ↓PANNS-N et ↓SOFS dans le groupe Yoga ; ↓SOFS dans le groupe EA
Pajonk et al. (2010) [36]/Falkai et al. (2013) [40]	16 SZ et 8 TS	EA vs babyfoot	12 semaines	3 × 30 min/semaines	
Scheewe et al. (2012, 2013a, 2013b) [38,80,81]	63 SZ et 55 TS	EA vs TH	6 mois	2 × 60 min/semaines	
Silva et al. (2015) [82]	34 SZ	ER vs EA + ER vs TH	20 semaines	2 × 60 min/semaines	↓PANSS-T et sous-scores ; ↓WHOLQOL-BREF
Svatkova et al. (2015) [41]	33 SZ et 48 T	EA + ER vs TH	6 mois	2 × 60 min/semaines	
Varambally et al. (2012) [83]	83 SZ	Yoga vs EA vs TH	4 semaines avec coach + poursuite 4 mois sans coach	5 × 45 min/semaines	
Visciglia et al. (2011) [84]	18 SZ	Yoga vs TH	8 semaines	2 × 45 min/semaines	

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 aérobic ; 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 Syndrome 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.

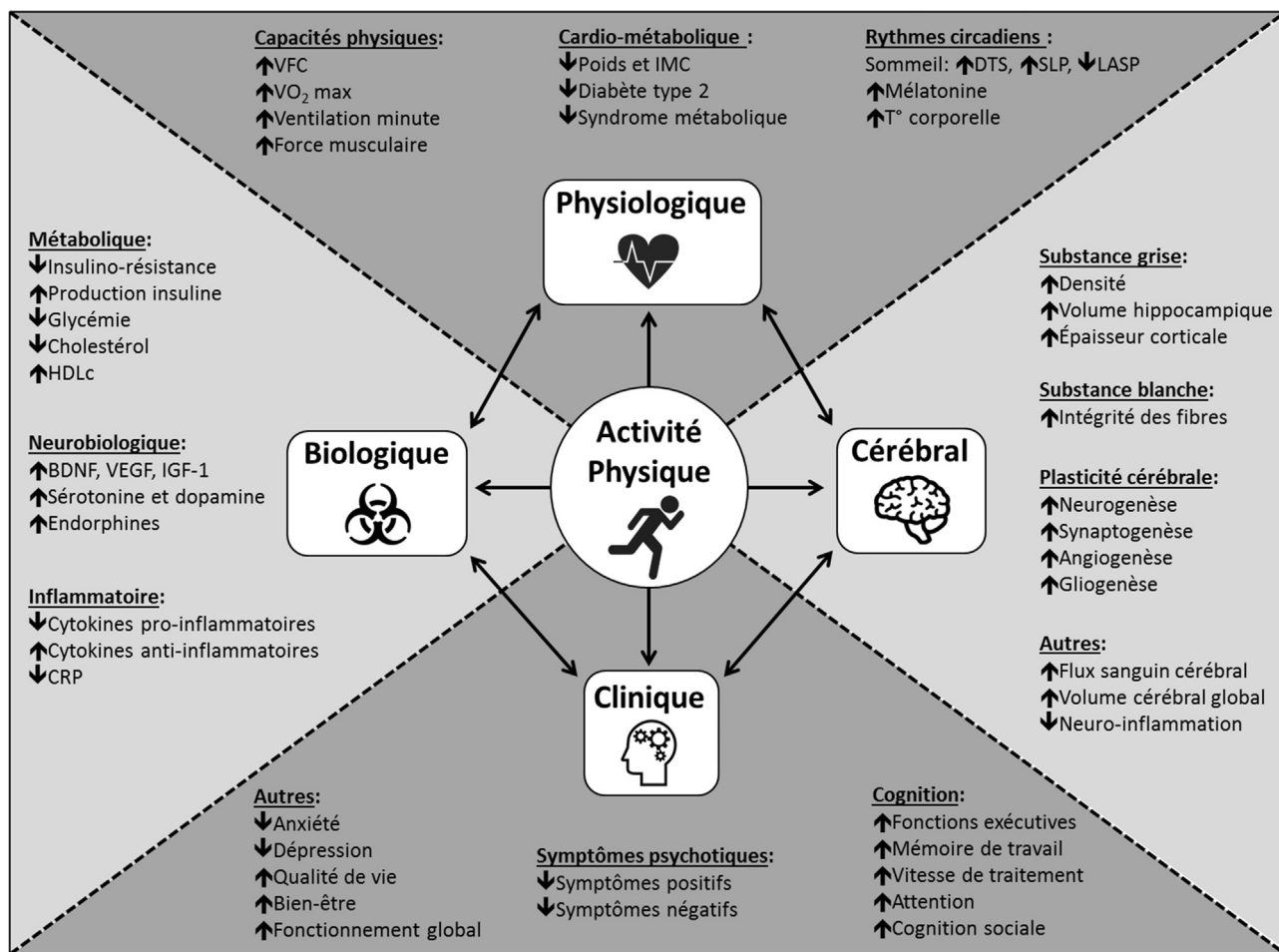


Fig. 1. Les mécanismes physiopathologiques de l'activité physique chez les patients atteints de schizophrénie. BDNF : *brain-derived neurotrophic factor* (facteur neurotrophique dérivé du cerveau) ; CRP : *c-reactive protein* (protéine C-réactive) ; DTS : durée totale de sommeil ; IGF-1 : *insulin-like 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-1β, l'IL-2, l'IL-6, l'IL-12, l'IFN-γ ou le TNF-α 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 générerait 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 aérobic 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 3^e 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 (W_{peak}) 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 stressors 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 socio-économiques. 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 reçoivent 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 trans-théorique 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'auto-efficacité.

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 perçus 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 perçus 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'insulino-résistance 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 cardio-metabolic abnormalities in drug naïve, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. *World Psychiatry* 2013;12(3):240-50.

- [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 disease 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 schizophrenia: 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 multipisode 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, Karels 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 J Psychiatry* 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, Sesboué 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] Lalonde 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] Gouylan 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.

- [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, Inguiglia 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 and effects of a group-based resistance 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.