

Réduire ou arrêter les antipsychotiques dans la schizophrénie, une pure folie ?

Fabrice Berna^{1,2,3,4*}
Benoit Schorr^{1,2,4}
Ludovic Dormegny-Jeanjean^{4,5,6}
Julie Clauss-Kobayashi^{1,2,7*}
Efflam Bregeon⁸
Jean-Baptiste Causin^{1,2}
Clément de Billy^{4,5,6}
Olivier Mainberger^{4,5,6}
Hervé Javelot^{9,10}
Jack R. Foucher^{1,4,5,6}

¹ Université de Strasbourg,
Faculté de Médecine
de Strasbourg, place de l'Hôpital,
67091 Strasbourg cedex, France

² Hôpitaux Universitaires de Strasbourg,
Service de Psychiatrie 1, Strasbourg

³ Inserm U1114, Strasbourg

⁴ FMTS, Strasbourg

⁵ Hôpitaux Universitaires de Strasbourg,
Centre de neuromodulation non invasive
de Strasbourg (CEMNIS), Strasbourg

⁶ ICube, CNRS UMR 7357, Strasbourg

⁷ SAGE, CNRS UMR 7363, Strasbourg

⁸ Centre Angevin de santé mentale,
Sainte-Gemmes Sur Loire, France

⁹ Centre de Ressources et d'Expertise
en Psychopharmacologie du Grand'Est
(CREPP), EPSAN, Brumath

¹⁰ Université de Strasbourg,
Faculté de Médecine
de Strasbourg, Centre de Recherche
en biomédecine de Strasbourg (CRBS),
Laboratoire de Pharmacologie
et Toxicologie neurocardiovasculaire,
UR7296, Strasbourg

Résumé. La demande d'arrêt du traitement antipsychotique est très fréquente chez les patients diagnostiqués avec une schizophrénie. Le psychiatre est souvent embarrassé d'y répondre, au risque que les patients arrêtent d'eux-mêmes leur traitement. Pourtant, malgré l'efficacité incontestable des antipsychotiques dans le traitement des symptômes positifs et lors des phases aiguës de psychoses, le rapport bénéfice/risque de leur maintien au long cours chez tous les patients fait aujourd'hui débat. Dans cet article, nous proposons d'examiner un certain nombre de biais cognitifs chez nous psychiatres qui peuvent nous amener à tort à ne pas oser tenter une réduction voire un arrêt chez des patients qui seraient éligibles à cette stratégie.

Mots-clés : abandon du traitement, psychose, schizophrénie, antipsychotique, biais cognitif, psychiatre, attitude face au traitement, bénéfice/risque, observance, rechute, traitement au long cours

Abstract. Is Reducing or Stopping Antipsychotic Drugs for Schizophrenia Pure Folly? Patients diagnosed with schizophrenia frequently ask if they can stop taking antipsychotics. Psychiatrists often struggle to find the correct response, aware that if they refuse the patient may stop the treatment anyway. Despite the undeniable efficacy of antipsychotics in the treatment of positive psychotic symptoms and acute phases of psychosis, the benefit-risk ratio of their long-term use in all patients is currently under debate. In this article, we examine some cognitive biases among psychiatrists that may lead us to mistakenly shy away from attempting antipsychotics deprescription in patients who would be eligible for this strategy. We argue that the evaluation of the risk of relapse following antipsychotics discontinuation is potentially biased by several methodological flaws in randomized controlled trials. After experiencing patients relapsing after they stop medication, psychiatrists are likely to jump to the false conclusion that discontinuation should be avoided. We argue that a careful dose reduction can be safe and even beneficial for some patients, even after multiple episodes. This might be the case for those in full remission, with good insight and who present a cycloid psychosis phenotype (a purely relapsing remitting phenotype of psychosis characterized by a good long-term prognosis).

Keywords: Treatment discontinuation, psychosis, schizophrenia, antipsychotic, cognitive bias, psychiatrist, attitude toward treatment, benefit-risk, compliance, relapse, long-term treatment

Resumen. Reducir o abandonar los antipsicóticos en la esquizofrenia, ¿ pura locura? La solicitud de interrupción del tratamiento antipsicótico es muy frecuente entre pacientes diagnosticados de esquizofrenia. A menudo, el psiquiatra se siente molesto al responder a estas peticiones, ante el riesgo de que el paciente interrumpa el tratamiento por su cuenta. Sin embargo, a pesar de la innegable eficacia de los antipsicóticos en el tratamiento de los síntomas positivos y en las fases agudas de psicosis, la relación beneficio/riesgo de mantenerlos a largo plazo entre todos los pacientes es cuestionada en la actualidad. En este artículo, proponemos analizar un cierto número de sesgos cognitivos entre nosotros los psiquiatras que pueden llevarnos, erróneamente, a no atrevernos a intentar una reducción o incluso una discontinuación en unos pacientes que serían elegibles para esta estrategia.

Palabras claves: abandono del tratamiento, psicosis, esquizofrenia, antipsicóticos, sesgo cognitivo, psiquiatra, actitud ante el tratamiento, beneficio-riesgo, conformidad, recaída, tratamiento a largo plazo.

Correspondance : F. Berna
<fabrice.berna@chru-strasbourg.fr>

Malgré l'efficacité incontestable des traitements antipsychotiques dans les phases aiguës de psychose, près de 60 % des patients arrêtent leurs traitements dans les 6 mois suivant une hospitalisation [1]. D'autres patients demandent avec insistance à leur psychiatre qu'il réduise leur traitement. Une demande à laquelle nous sommes souvent réticents car nous sommes habitués à accueillir en hospitalisation les patients qui ont rechuté après l'arrêt du traitement. Pour autant, la déprescription des antipsychotiques (*i.e.* la réduction pouvant aller jusqu'à l'arrêt) pourrait être une stratégie thérapeutique pertinente chez certains patients. Nous souhaitons passer en revue les raisons qui peuvent nous faire hésiter à la proposer et sensibiliser notre communauté aux biais cognitifs que les expériences de rechute des patients que nous suivons sont à même de générer.

La demande d'arrêt des antipsychotiques des patients

La demande d'arrêt du traitement a trouvé une voix d'expression plus importante au cours des dernières années. Les prises de parole des personnes concernées sur ces sujets se sont vues relayées dans les médias ou sur les réseaux sociaux et plusieurs livres rédigés par des personnes concernées rapportant leur chemin vers un sevrage réussi des psychotropes ont été publiés au cours des dernières années. Ce mouvement a d'ailleurs pris une dimension plus politique en Norvège. Elle a conduit au vote d'une loi en 2015, portée par Bent Høje, ministre de la Santé, exigeant l'ouverture d'« unités sans médicaments » dans les hôpitaux psychiatriques [2].

Les réactions des psychiatres norvégiens à cette évolution notable du système de soins ont été contrastées [3]. Si la plupart ne se disaient pas opposés de principe à l'idée d'une réduction du traitement, ils se montraient surtout préoccupés par les risques de rechute. Quant à l'arrêt, ils l'estimaient beaucoup trop risqué. Leurs hésitations s'expliquaient notamment par l'absence de consignes claires sur « comment » réduire le traitement et « chez quel patient ». Les premiers retours d'expérience des médecins travaillant dans ces « unités sans médicament » montrent qu'ils rencontrent des conflits éthiques : comment respecter le choix du patient d'une part, et gérer, de l'autre, son propre sentiment de responsabilité professionnelle et son désir d'aider lorsque ce choix semble exposer le patient à un risque visible [4] ?

Ces témoignages montrent que la déprescription est implicitement associée, chez les psychiatres, à l'idée de risque. Mais qu'en est-il de ses bénéfices ?

Des bénéfices de la déprescription

Commençons ici par préciser que le débat sur le rapport bénéfice/risque du maintien au long cours des

antipsychotiques chez les patients stabilisés réapparaît depuis quelques années. Ceci s'explique notamment par les effets secondaires métaboliques et cardiovasculaires qui pourraient être responsables, au moins en partie, de la réduction de leur espérance de vie [5]. Certes, des études épidémiologiques récentes concluent à une moindre mortalité chez les patients traités [6]. Cependant, leur méthodologie observationnelle comporte des biais qui ne permettent pas d'affirmer ce rôle protecteur. Elle compare en effet des patients observants au traitement à des patients non observants dont les profils cliniques, somatiques ou les comorbidités addictives diffèrent notablement. Rappelons également que la question d'une possible atrophie cérébrale et d'anomalies de la substance blanche corrélée à la durée d'exposition aux antipsychotiques reste ouverte [7].

Les patients, quant à eux, se plaignent d'une sédation, d'un manque de motivation, d'un émoussement des émotions. Or certains de ces effets sont soit directement imputables aux traitements soit accentués par eux.

Nous disposons de plusieurs méta-analyses d'études qui ont comparé deux groupes de patients : un chez qui une réduction du traitement antipsychotique voire un arrêt était proposé et un chez qui le traitement était maintenu à la même dose (e.g. [8]). Celle de Tani et collaborateurs [8] a inclus 37 essais et un total de 2080 patients. Ces études montrent que réduire les antipsychotiques est associé à une amélioration significative des symptômes négatifs, des symptômes parkinsoniens et des fonctions cognitives (sur une période moyenne d'observation de 12 mois). L'arrêt des antipsychotiques quant à lui est associé à une amélioration significative du poids, des symptômes parkinsoniens et de la sédation sur une période moyenne d'observation de 6 mois.

Il peut donc y avoir un réel intérêt à la réduction des doses, alors pourquoi avons-nous souvent une réticence à déprescrire ? Nous proposons d'examiner ici un certain nombre de biais cognitifs ou de fausses croyances susceptibles de nourrir cette hésitation.

« La schizophrénie est une maladie chronique qui nécessite un traitement à vie »

Deux points de cette affirmation nécessitent d'être examinés : l'idée que la schizophrénie serait *chronique* et qu'elle serait *une* maladie (voir aussi [9, 10]).

Bien que le diagnostic de schizophrénie selon le DSM-5 est intimement lié à la notion d'« épisode », caractérisé à la fois par des symptômes et un retentissement fonctionnel, c'est en tant que trouble (*disorder* en anglais) que nous le posons. Or la notion de trouble reste implicitement associée dans l'esprit des psychiatres, à celui d'une maladie chronique, censée durer toute la vie (ou presque). Une conception qui en faisant l'analogie avec le diabète ou l'hypertension, justifierait que la schizophrénie relève d'un traitement à vie.

On estime pourtant que jusqu'à 40 % des patients qui atteignent la rémission après un premier épisode psychotique pourraient avoir un pronostic à long terme très positif sans antipsychotique ou à de très faibles doses [11, 12]. Et même lorsqu'il y en a eu plusieurs, les études longitudinales conduites sur une durée 20 à 30 ans nous montrent une rémission voire une guérison parfois chez plus de la moitié des patients. À titre d'exemple, l'étude du Vermont [13, 14] arrive à la conclusion qu'après 20 à 25 ans de suivi, la moitié de patients ne prenait plus de traitement (30 % ne respectaient pas la prescription réalisée, 20 % n'en avaient plus de prescrit), un quart prenait un traitement de façon intermittente et seulement un quart prenait un traitement régulier.

Alors que Bleuler, prudent, parlait du « groupe des schizophrénies », le DSM-5 a préféré faire disparaître l'idée qu'il puisse exister des sous-groupes plus homogènes et définit *la* schizophrénie comme *une* entité diagnostique en dépit de la très grande hétérogénéité clinique qui caractérise ce trouble. Des études anciennes avaient pourtant soigneusement décrit des profils évolutifs et pronostics de patients très distincts [15]. Environ 25 % des schizophrénies comporteraient ainsi une évolution rémittente pure caractérisée par une rémission complète des symptômes même après plusieurs épisodes. C'est cette évolution favorable qui a poussé l'école de Wernicke-Kleist-Leonhard (WKL) à les isoler sous le nom de « psychoses cycloïdes », pour réserver le terme de « schizophrénie » aux seules formes pouvant évoluer vers la chronicité [16].

Les psychoses cycloïdes sont un phénotype de psychoses rémittentes pures, peu hérissables, de bon pronostic, caractérisées par une symptomatologie généralement aiguë et polymorphe et une présentation schizo-affective. À titre d'exemple, une étude [17] a montré que 13 ans après un épisode psychotique inaugural, les patients avec psychoses cycloïdes se différenciaient des autres (*i.e.* schizophrénies au sens de WKL) par l'absence quasi complète des symptômes psychotiques (score de PANSS total à $31,9 \pm 2,6$ contre $57,0 \pm 18,1$), un meilleur fonctionnement global, un taux d'emploi en milieu ordinaire quatre fois plus élevé (72,7 % vs 18,2 %) et par une dose moyenne de traitement trois fois plus faible (103 ± 91 mg équivalent chlorpromazine (EqCpz) vs 316 ± 285 mg EqCpz). Enfin, 20 % des patients avec psychose cycloïde ne prenaient plus de traitement (contre 4,5 % chez les autres). Ajoutons encore que ces patients semblent particulièrement sensibles aux effets cognitifs et neurologiques des antipsychotiques, même lorsqu'ils sont prescrits aux doses usuelles. Ils peuvent être par ailleurs bien stabilisés sous traitement thymorégulateur lorsque le risque de rechute est élevé ou pour atténuer les symptômes thymiques souvent associés.

Savoir reconnaître le phénotype de psychose cycloïde chez les patients permettrait ainsi d'envisager une stratégie thérapeutique ciblée ne reposant pas nécessairement sur le maintien d'un traitement au long cours

comme cela pourrait être le cas pour d'autres phénotypes d'évolution moins favorable.

« Les études démontrent que les antipsychotiques offrent la meilleure protection contre la rechute »

Plusieurs études et méta-analyses concluent en effet à un moindre taux de rechute chez les patients chez qui l'antipsychotique est maintenu comparativement à ceux chez qui il est réduit voire arrêté [8]. Mais cette conclusion passe sous silence plusieurs limites méthodologiques qui en atténuent considérablement la validité ou du moins le caractère systématique.

Par exemple, la rapidité avec laquelle l'antipsychotique est réduit joue un rôle important dans le taux de rechute : supérieur à 75 % en cas d'arrêt brutal, il est légèrement supérieur à 50 % lorsque l'arrêt s'étend entre 1 et 10 semaines et approche 30 % pour un arrêt étendu sur plus de 10 semaines [18]. Nous le développerons plus loin : quelques jours sous antipsychotiques peuvent suffire pour sensibiliser durablement les récepteurs post-synaptiques, de sorte que leur arrêt entraîne une hyper-dopaminergie fonctionnelle pouvant occasionner des psychoses de sevrage même chez des individus sans antécédents de trouble psychotique [19].

Dès lors, doit-on interpréter le plus fort taux de rechute observé en réduisant/arrêtant l'antipsychotique comme un meilleur effet préventif des rechutes lié au maintien de l'antipsychotique ou comme un taux de sevrage plus élevé induit par la stratégie réduction/arrêt trop brutale dans l'autre groupe ? Ces éléments sont-ils suffisants pour considérer que la stratégie réduction/arrêt ne doit pas être proposée ?

Non, il nous incombe de vérifier si la stratégie de réduction/arrêt étendue sur une longue période comporte un risque plus élevé de rechute. À ce jour, les deux études [20, 21] qui ont utilisé les protocoles de réduction les plus longs (sur plus de 6 mois) ne montrent pas de surrisque de rechute dans la condition décroissance (jusqu'à l'arrêt) *versus* maintien.

« La rechute est une terrible épreuve pour le patient et sa famille, il faut à tout prix l'éviter »

Nous sommes bien évidemment d'accord avec cette affirmation. Cependant, l'usage du terme rechute dans les études cliniques est plus trompeur qu'il n'y paraît. En effet, la représentation que nous avons de la rechute correspond généralement à celle d'une crise psychotique aux conséquences souvent dommageables et qui se conclut par une réhospitalisation. Or la définition de la rechute dans les études randomisées contrôlées s'intéressant à la décroissance, manque cruellement

de précision [22]. Il est donc essentiel de vérifier et de préciser de quelle rechute on parle pour mieux mesurer les risques.

La méta-analyse citée plus haut [8] montre que dans 18 études sur 37 (48,6 %), la rechute n'est pas définie précisément. Quant aux autres études, deux seulement définissent la rechute par la survenue d'une ré-hospitalisation, quatre par une réhospitalisation ou une augmentation du traitement antipsychotique. Enfin, neuf la résumant à une simple augmentation des symptômes sans en préciser les conséquences.

Or le risque de rechute est fortement dépendant de la définition qu'on lui donne : si dans une acception très large ce risque est significativement plus élevé avec la stratégie réduction/arrêt vs maintien (19,2 % vs 8,9 %), la différence entre les deux stratégies n'est plus significative quand on considère juste le risque de réhospitalisation (ce risque est bien plus faible : 9,9 % vs 4,4 %). Ainsi, même lors d'un arrêt brutal, la moitié des recrudescences symptomatiques sont gérées en ambulatoire.

« Presque tous mes patients qui ont arrêté leur antipsychotique ont rechuté »

Nous avons tous fait cette expérience et l'avons malheureusement renouvelée de nombreuses fois. La conclusion que nous avons tendance à tirer en pratique est qu'arrêter ou réduire les antipsychotiques est dangereux pour les patients. Nous souhaitons montrer qu'il s'agit de nouveau d'une conclusion hâtive et erronée.

Que nous apprend cette expérience ? Qu'un arrêt brutal des antipsychotiques est risqué. Mais elle ne nous permet pas de conclure qu'une réduction du traitement, si elle est faite de façon très progressive et éventuellement jusqu'à l'arrêt est risquée. Elle ne nous permet pas non plus de savoir chez quel patient et à quel moment il peut être intéressant ou au contraire plus risqué de tenter une réduction ou un arrêt. En effet, bien souvent les patients arrêtent brutalement leur traitement lorsqu'ils ne sont pas bien stabilisés ou lorsque la conscience de leur trouble n'est pas optimale. À l'inverse, les patients ayant une psychose cycloïde et susceptibles de tirer un plus grand bénéfice à réduire leur traitement sont parfois les plus réticents à le faire, car ils craignent la rechute et les conséquences négatives qu'elle pourrait avoir sur leur vie. Ce faisant, ils renforcent notre croyance dans l'intérêt d'un maintien des doses.

Ces expériences tendent à nous dissuader d'oser la déprescription de façon générale et nous empêchent de considérer qu'il pourrait exister des patients à faible risque de rechute en cas de réduction ou d'arrêt : par exemple des patients stabilisés, faiblement symptomatiques, disposant d'une bonne conscience de leur trouble et volontaires pour s'engager avec le psychiatre dans une stratégie très progressive de réduction.

« J'ai essayé plusieurs fois d'arrêter l'antipsychotique et mon patient a rechuté »

Plusieurs psychiatres ont peut-être pu s'essayer à une réduction plus progressive des traitements, pensant ainsi minimiser le risque de rechute. Mais nous sommes parfois surpris de constater que lorsqu'un patient est équilibré avec des doses infra-thérapeutiques (par exemple, 0,5 ou 1 mg/j de rispéridone, 2,5 ou 5 mg/j d'olanzapine), il rechute malgré tout à l'arrêt des dernières doses. Nous en concluons alors que même l'arrêt progressif est risqué.

Là encore cette conclusion comporte de possibles biais.

En effet, la représentation que nous avons d'une décroissance très progressive peut être éloignée des réalités psychopharmacologiques concernant les interactions entre antipsychotiques et récepteurs dopaminergiques.

On pourra s'étonner d'ailleurs, 70 ans après la découverte des antipsychotiques, qu'aucune recommandation claire n'ait été formulée pour guider une déprescription sécuritaire de ces médicaments, soucieuse d'en minimiser les risques. Pire, un nombre infime de recherches a porté sur ce sujet en comparaison des très nombreuses études qui se sont appliquées à optimiser les conditions d'instauration du traitement, le switch entre molécules en cas d'inefficacité d'un antipsychotique (qui a réduit progressivement de 6 semaines à 2-3 semaines), ou encore le traitement de la schizophrénie résistante.

Cette absence est d'autant moins compréhensible que les recommandations sur le traitement de la schizophrénie invitent à poursuivre l'antipsychotique au moins un à deux ans après un premier épisode et cinq ans après un deuxième épisode [23]. Elles évoquent donc clairement (ou plutôt en creux) la possibilité de l'arrêt, sans cependant préciser comment procéder concrètement. Aucune ne précise enfin si cet arrêt doit concerner tous les patients ou seulement certains et sur quels critères cliniques.

Il a fallu attendre le début des années 2020 pour que des chercheurs anglais [24] proposent enfin un modèle théorique permettant de penser la décroissance des antipsychotiques. Leur modèle s'appuie notamment sur la notion de psychose d'hypersensibilité à la dopamine décrite dès la fin des années 1970 [19].

Syndrome de sevrage aux antipsychotiques et psychose d'hypersensibilité à la dopamine

La psychose d'hypersensibilité à la dopamine [19] correspond à la survenue de symptômes psychotiques positifs (délire, hallucinations) déclenchée, non par une augmentation de la libération de la dopamine en présynaptique (modèle actuellement le plus pertinent pour

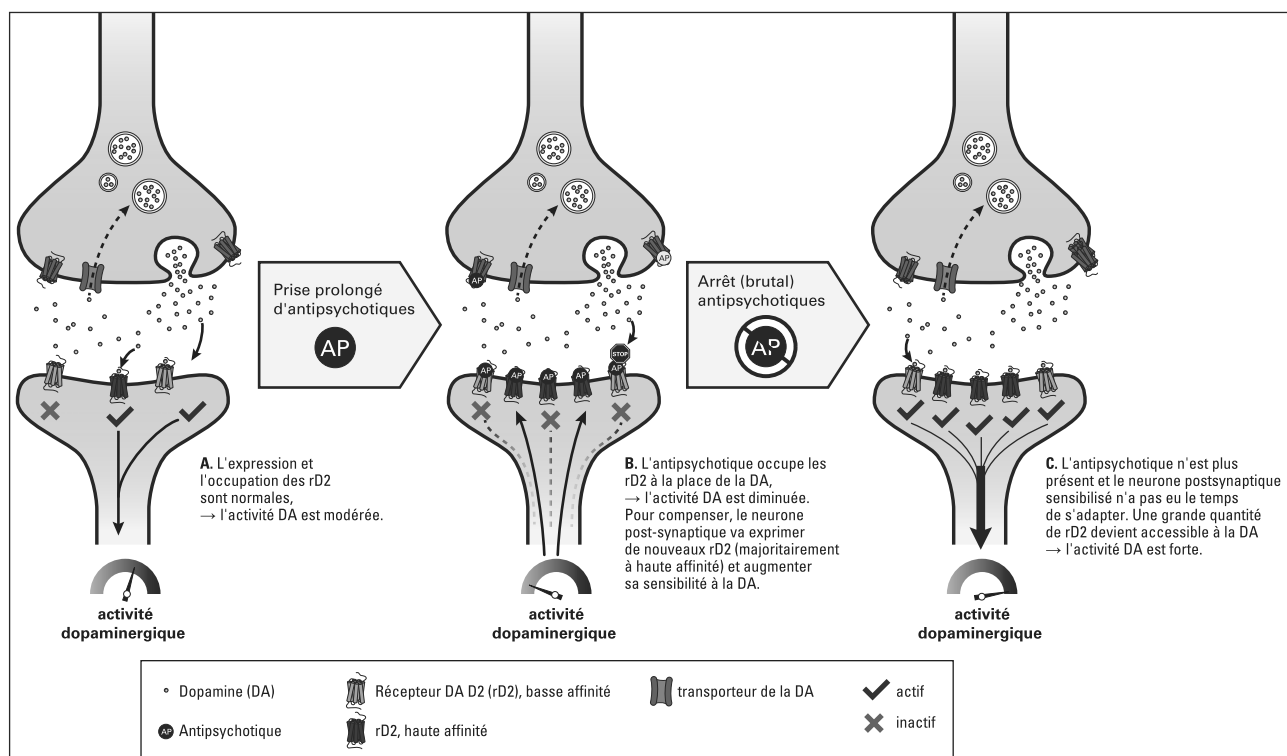


Figure 1. Mécanismes de la psychose d'hypersensibilité à la dopamine.

expliquer les symptômes positifs de la schizophrénie et dans la manie) mais par une augmentation du nombre et de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques consécutifs à leur blocage lié à une imprégnation prolongée aux antipsychotiques. Elle peut s'installer en quelques semaines.

Dans ce cas, l'arrêt brutal de l'antipsychotique met subitement à disposition un nombre important de récepteurs dopaminergiques sur lesquels va se fixer la dopamine dont l'hypersécrétion n'a pas été modifiée par le traitement, induisant les symptômes (figure 1).

Cette psychose d'hypersensibilité à la dopamine a été décrite chez des patients sans antécédent psychiatrique traités par des « neuroleptiques cachés » (métopropramide, résérpine) et des patients prenant durablement des antipsychotiques pour des pathologies psychiatriques non psychotiques (dépression, TOCs, dysmorphophobie). Ce risque nous rappelle de rester très vigilants sur la prescription d'antipsychotiques hors AMM et nous oblige à réévaluer voire remettre en question une prescription d'antipsychotique au long cours lorsque son indication n'est pas claire.

Mais la psychose d'hypersensibilité n'est qu'un des symptômes de sevrage possibles lors d'un arrêt brutal ou trop rapide des antipsychotiques. D'autres symptômes peuvent apparaître dont la nature et la chronologie d'apparition dépendent des récepteurs concernés. Les premiers symptômes à apparaître dans les jours qui suivent l'arrêt et jusqu'à quelques semaines ont peu à voir avec les récepteurs dopaminergiques. L'insomnie,

l'agitation ou l'anxiété s'expliquent par la levée des effets de régulation sérotoninergiques, adrénergiques ou encore cholinergiques (selon le profil réceptologique de la molécule concernée) conduisant à un rebond fonctionnel d'activité de ces voies de neurotransmission. D'autres symptômes orientent plus vers certains récepteurs : troubles digestifs ou encore vertiges et paresthésies de nature cholinergique et sérotoninergique, hypertension artérielle et palpitations de nature adrénergique, perte d'appétit de nature histaminergique.

Les manifestations dopaminergiques du sevrage aux antipsychotiques sont, elles, plus différées avec une fenêtre de vulnérabilité qui débute quelques semaines après l'arrêt et peut s'étendre plusieurs mois voire années après le sevrage. Les premiers symptômes sont liés à la voie nigro-striée et se manifestent par des dyskinésies de sevrage, un parkinsonisme ou une akathisie. La sensation de bien-être qui caractérise la « lune de miel » correspond à l'hyperdopaminergie fonctionnelle de la voie mésolimbique à risque d'évolution vers une agitation psychotique alors que celle de la voie mésocorticale et du striatum associatif s'expriment par des hallucinations, des idées de persécution ou le retour de symptômes positifs antérieurs du patient. Le risque de déclencher des symptômes psychotiques de sevrage après un arrêt du traitement persiste durant plusieurs mois. Deux études ont évalué ce risque en suivant les patients plus de deux ans [25, 26] : il se situe entre 43 et 56 % la première année, 8 et 22 % la deuxième année puis 2 à 4 % les années suivantes [24].

Insistons encore, ce risque peut être considérablement réduit en réalisant une décroissance très progressive du traitement.

Déprescrire les antipsychotiques : mode d'emploi

La réflexion sur la déprescription des antipsychotiques prend depuis quelques années une dimension internationale avec la création du TAPER-network qui regroupe les différentes équipes en Europe et dans le monde qui conduisent des études sur la déprescription des antipsychotiques [27]. La *figure 2* rappelle les éléments principaux de la discussion bénéfice/risque de la déprescription.

Comment ?

Les travaux de Mark Horowitz [24] ont permis de concevoir un modèle de la décroissance au plus proche des connaissances psychopharmacologiques sur la relation entre la dose prescrite de l'antipsychotique et le taux d'occupation des récepteurs dopaminergiques. Cette relation est en effet hyperbolique, autrement dit non linéaire. Ainsi, de faibles doses d'antipsychotiques vont occuper une grande proportion de récepteurs dopaminergiques alors qu'au-delà d'une certaine dose, (correspondant pour plusieurs molécules à la dose minimale efficace) l'augmentation supplémentaire des doses se traduit par une faible augmentation de l'occupation des récepteurs (voir *figure 3*).

Les schémas de déprescription peuvent donc s'inspirer de ces connaissances en autorisant une décroissance lente, possiblement un peu plus rapide pour des

doses au-dessus de la dose minimale efficace (on parle aussi de minimisation de la dose), mais surtout la plus progressive possible en dessous de cette dose minimale efficace. L'utilisation d'antipsychotiques à action prolongée représenterait une option particulièrement intéressante garantissant à la fois une sécurité et une maniabilité optimale pour gérer la réduction des doses. Une alternative qui se développe dans certains pays consiste à recourir à des conditionnements particuliers des antipsychotiques sous forme de *Tapering strips*, permettant d'assurer une décroissance très maîtrisée de la dose [28].

L'étude DREAMS-PHEN (PHRC national 2022) qui débutera sur 15 centres en France en 2023, sera la première à tester ce schéma très progressif de décroissance inspiré des dernières recommandations d'Horowitz et son équipe [24]. Il sera couplé à un programme en ligne de psychoéducation ciblant les signes de sevrage et de rechute et incluant des méthodes de gestion du stress.

Pour quels patients ?

La grande majorité des études sur la déprescription des antipsychotiques a inclus des patients stabilisés cliniquement, généralement à distance de quelques mois du dernier épisode psychotique. Il s'agissait le plus souvent de patients recrutés après leur premier épisode mais quelques études ont porté aussi sur des patients avec plusieurs épisodes.

Dans l'étude DREAMS-PHEN, seront inclus des patients cliniquement stabilisés, c'est-à-dire avec des symptômes positifs à un niveau résiduel (score PANSS de ces items < 4) et à distance de 6 mois du dernier épisode psychotique. Les patients avec épisode(s)

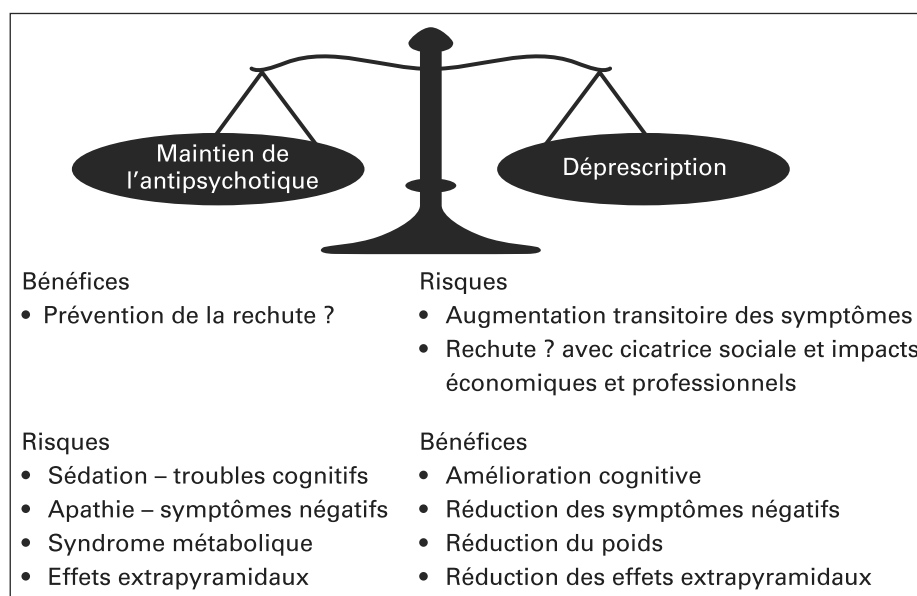


Figure 2. Synthèse des bénéfices et des risques du maintien *versus* de la déprescription des antipsychotiques.

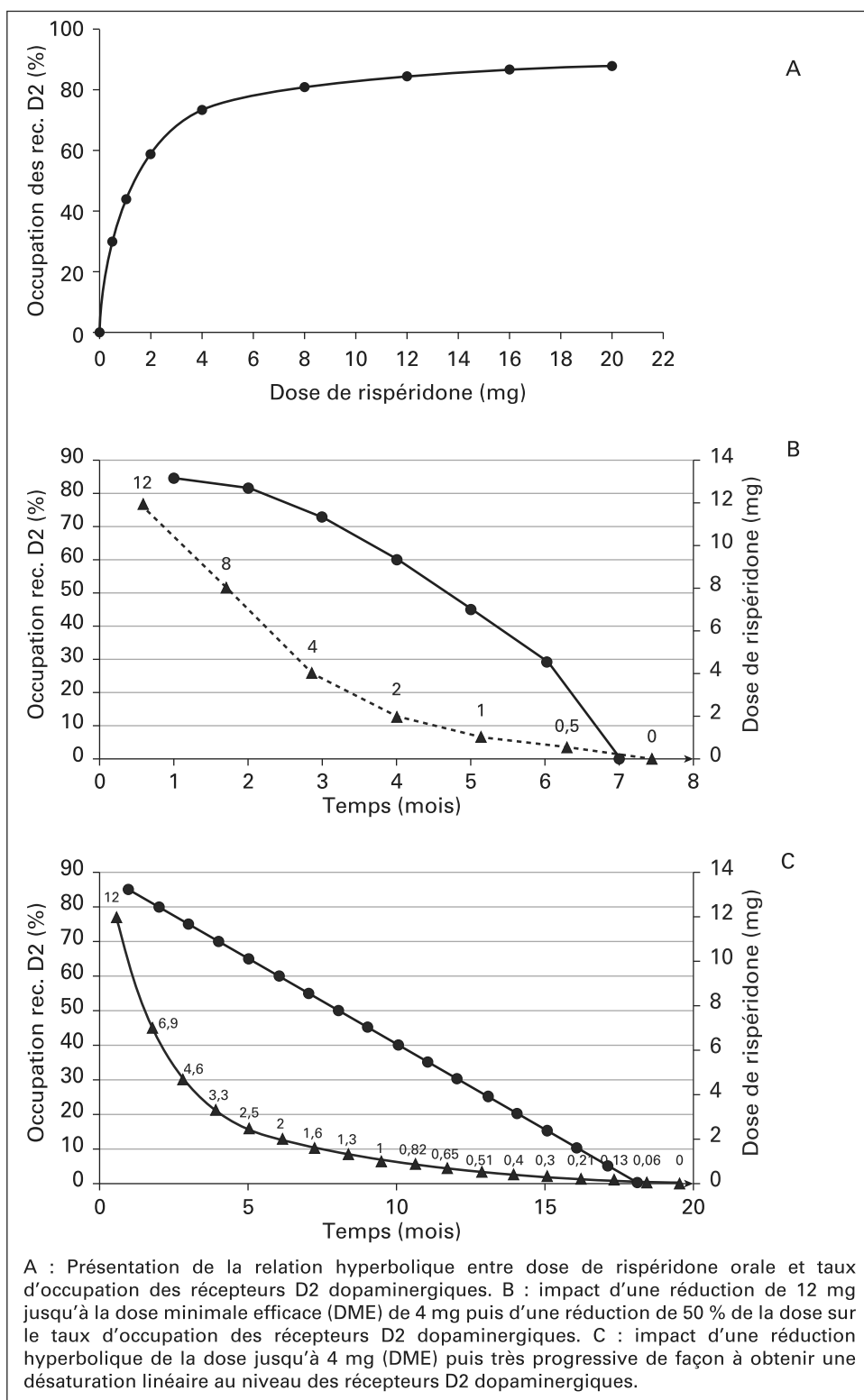


Figure 3. Schéma explicatif des relations entre dose d'antipsychotique et taux d'occupation des récepteurs D2 en lien avec deux méthodes de décroissance.

unique ou multiples seront inclus. En revanche, les antécédents de passage à l'acte hétéro-agressif grave, d'actes médico-légaux ou de tentatives de suicide graves lors d'un épisode psychotique antérieur représenteront

un critère d'exclusion, ceci pour garantir un maximum de sécurité aux patients inclus. De même, les patients traités par clozapine ne seront pas inclus, considérant

qu'il s'agit généralement de patients ayant une schizophrénie résistante.

Nous faisons l'hypothèse que certains patients seraient de meilleurs candidats à la décroissance voire à l'arrêt des antipsychotiques. Il s'agit des patients présentant une psychose cycloïde telle que nous l'avons définie plus haut. En effet, le rapport bénéfice/risque d'un maintien au long cours des antipsychotiques à doses standard chez ces patients pourrait être particulièrement négatif du fait de la sensibilité particulière de ces patients aux effets secondaires cognitifs et neurologiques des traitements. Karl Leonhard qui dirigeait la chaire de psychiatrie de l'hôpital de la Charité à Berlin dans les années 60 et qui disposait d'une grande expertise dans l'accompagnement de ces patients (y compris avant l'ère des neuroleptiques) expliquait :

« Je vois malheureusement aujourd'hui beaucoup de patients cycloïdes qui restent dans un état déficitaire en raison de leur maintien sous traitement (neuroleptique), alors qu'ils auraient été en rémission complète sans médicament. Le mal est d'autant plus grand qu'à long terme [...] il se produit une accoutumance telle que même dans le cas des psychoses phasiques, l'arrêt du traitement provoque une rechute. À mon avis, une psychose cycloïde ne devrait être traitée par des moyens psycho-pharmacologiques que durant la phase aiguë » [16].

Cette expérience clinique est confirmée par les psychiatres familiers du diagnostic de psychose cycloïde mais reste à valider par des études expérimentales. Si notre hypothèse se vérifie, elle aurait un impact sur la prise en charge des 20 à 25 % des patients qui pourraient profiter en premier lieu de la déprescription des antipsychotiques. Il est possible qu'une certaine proportion des autres patients puissent en bénéficier aussi, mais il peut s'anticiper dans cette population une plus grande difficulté à réduire les doses en dessous de la dose minimale efficace et par conséquent, à envisager l'arrêt.

Au total, l'étude DREAMS-PHEN inclura 288 patients répartis en 4 groupes : 1) psychose cycloïde avec maintien de l'antipsychotique à la même dose, 2) psychose cycloïde avec décroissance de l'antipsychotique, 3) trouble schizophrénique (sans psychose cycloïde) avec maintien de l'antipsychotique à la même dose, 4) trouble schizophrénique (sans psychose cycloïde) avec décroissance de l'antipsychotique.

Conclusion

Nous, psychiatres, sommes fréquemment confrontés à des patients qui ont rechuté après avoir arrêté leur traitement. Mais il est important de savoir interroger nos possibles biais de pensée générés par cette expérience. Un de ces biais consiste à conclure que le maintien au long cours du traitement antipsychotique doit être la règle chez tous les patients. Comme nous l'avons

vu, le rapport bénéfice/risque du traitement au long cours reste discuté, en particulier chez les patients bien stabilisés et peu symptomatiques. Une réduction (voire un arrêt) très progressif des antipsychotiques apporte des bénéfices non négligeables (réduction de la sédation et du syndrome métabolique, amélioration des fonctions cognitives et de la qualité de vie). Elle peut donc représenter une stratégie pertinente pour certains patients, répondant ainsi à leur demande fréquente et rarement satisfaite. Ces réflexions nous rappellent aussi que la dose qui a permis de stabiliser l'épisode aigu peut être réduite lors de la phase de maintien [29] et que nombreux sont encore les patients dont la dose de maintien est trop élevée voire qui cumulent inutilement plusieurs lignes d'antipsychotiques.

Liens d'intérêts les auteurs ne déclarent aucun lien d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique dans les cinq dernières années qui soit susceptible d'influencer leur jugement professionnel sur la question.

Plusieurs auteurs sont membres de l'international WKL society, JRF en est le président, FB le vice-secrétaire.

FB et JRF sont investigateurs principaux de l'étude DREAMS-PHEN (PHRC-N 2022).

Références

- Vega D, Acosta FJ, Saavedra P. Nonadherence after hospital discharge in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder : A six-month naturalistic follow-up study. *Compr Psychiatry* 2021 ; 108 : 152240.
- Oedegaard CH, Davidson L, Stige B, Veseth M, Blindheim A, Garvik L, et al. « It means so much for me to have a choice » : a qualitative study providing first-person perspectives on medication-free treatment in mental health care. *BMC Psychiatry* 2020 ; 20 (1) : 399.
- Cooper RE, Hanratty É, Morant N, Moncrieff J. Mental health professionals' views and experiences of antipsychotic reduction and discontinuation. *PLoS One* 2019 ; 14 (6) : e0218711.
- Oedegaard CH, Ruano AL, Blindheim A, Veseth M, Stige B, Davidson L, et al. How can we best help this patient? Exploring mental health therapists' reflections on medication-free care for patients with psychosis in Norway. *Int J Ment Health Syst* 2022 ; 16 (1) : 19.
- Correll CU, Rubio JM, Kane JM. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? *World Psychiatry* 2018 ; 17 (2) : 149-60.
- Correll CU, Bitter I, Hoti F, Mehtälä J, Wooller A, Pungor K, et al. Factors and their weight in reducing life expectancy in schizophrenia. *Schizophr Res* 2022 ; 250 : 67-75.
- Van Haren NE, Cahn W, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Confounders of excessive brain volume loss in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2013 ; 37(10 Pt 1) : 2418-23.
- Tani H, Takasu S, Uchida H, Suzuki T, Mimura M, Takeuchi H. Factors associated with successful antipsychotic dose reduction in schizophrenia : a systematic review of prospective clinical trials and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 2020 ; 45 (5) : 887-901.
- Foucher JR, Bennouna Greene V. La CIM et le DSM ou l'impossible validation : pourquoi le ver est dans le fruit. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr* 2010 ; 168 (8) : 609-15.
- Foucher JR, Clauss JM, Obrecht A, de Billy C, Mainberger O, Schorr B, et al. Bases épistémologiques de la recherche sur les psychoses. Quelle solution pour le choc des paradigmes? *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr* 2019 ; S0003448719303270.
- McGorry P, Alvarez-Jimenez M, Killackey E. Antipsychotic Medication During the Critical Period Following Remission From First-Episode Psychosis : Less Is More. *JAMA Psychiatry* 2013 ; 70 (9) : 898-900.
- Murray RM, Quattrone D, Natesan S, van Os J, Nordentoft M, Howes O, et al. Should psychiatrists be more cautious about the

long-term prophylactic use of antipsychotics? *Br J Psychiatry* 2016 ; 209 (5) : 361-5.

13. Harding CM, Brooks GW, Ashikaga T, Strauss JS, Breier A. The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness, II : Long-term outcome of subjects who retrospectively met DSM-III criteria for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987 ; 144 (6) : 727-35.
14. Harding CM. Course types in schizophrenia : an analysis of European and American studies. *Schizophr Bull* 1988 ; 14 (4) : 633-43.
15. Ciompi L. Learning from outcome studies Toward a comprehensive biological-psychosocial understanding of schizophrenia. *Schizophr Res* 1988 ; 1 (6) : 373-84.
16. Leonhard K. *Classification des psychoses endogènes*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2020.
17. Jabs BE, Krause U, Althaus G, Bartsch AJ, Stöber G, Pfuhlmann B. Differences in Quality of Life and Course of Illness between Cycloid and Schizophrenic Psychoses—a Comparative Study. *World J Biol Psychiatry* 2004 ; 5(3) : 136-42.
18. Tiihonen J, Tanskanen A, Taipale H. 20-Year Nationwide Follow-Up Study on Discontinuation of Antipsychotic Treatment in First-Episode Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2018 ; 175(8) : 765-73.
19. Chouinard G, Samaha AN, Chouinard VA, Peretti CS, Kanahara N, Takase M, *et al*. Antipsychotic-Induced Dopamine Supersensitivity Psychosis : Pharmacology, Criteria, and Therapy. *Psychother Psychosom* 2017 ; 86(4) : 189-219.
20. Landolt K, Rössler W, Ajdacic-Gross V, Derks EM, Libiger J, Kahn RS, *et al*. Predictors of discontinuation of antipsychotic medication and subsequent outcomes in the European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST). *Schizophr Res* 2016 ; 172(1) : 145-51.
21. Steingard S. Five Year Outcomes of Tapering Antipsychotic Drug Doses in a Community Mental Health Center. *Community Ment Health J* 2018 ; 54 (8) : 1097-100.
22. Moncrieff J, Crellin NE, Long MA, Cooper RE, Stockmann T. Definitions of relapse in trials comparing antipsychotic maintenance with discontinuation or reduction for schizophrenia spectrum disorders : A systematic review. *Schizophr Res* 2020 ; 225 : 47-54.
23. Shimomura Y, Kikuchi Y, Suzuki T, Uchida H, Mimura M, Takeuchi H. Antipsychotic treatment in the maintenance phase of schizophrenia : An updated systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res* 2020 ; 215 : 8-16.
24. Horowitz MA, Jauhar S, Natesan S, Murray RM, Taylor D. A Method for Tapering Antipsychotic Treatment That May Minimize the Risk of Relapse. *Schizophr Bull* 2021 ; 47(4) : 1116-29.
25. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytema S, Nienhuis FJ. Recovery in Remitted First-Episode Psychosis at 7 Years of Follow-up of an Early Dose Reduction/Discontinuation or Maintenance Treatment Strategy : Long-term Follow-up of a 2-Year Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2013 ; 70(9) : 913.
26. Mayoral-van Son J, de la Foz VOG, Martinez-Garcia O, Moreno T, Parrilla-Escobar M, Valdizan EM, *et al*. Clinical outcome after antipsychotic treatment discontinuation in functionally recovered first-episode nonaffective psychosis individuals : a 3-year naturalistic follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2016 ; 77(4) : 492-500.
27. Speyer H, Begemann M, Albert N, Weller A, Nordentoft M, Veling W, *et al*. Discontinuation of antipsychotic medication—time to rethink trial design. *Lancet Psychiatry* 2020 ; 7 (10) : 841-2.
28. Musso M, van Os J, Groot PC. Un sevrage progressif responsable et sûr à l'aide de Tapering strips. *Inf Psychiatr* 2022 ; 98 (9) : 737-42.
29. Leucht S, Bauer S, Sifakis S, Hamza T, Wu H, Schneider-Thoma J, *et al*. Examination of Dosing of Antipsychotic Drugs for Relapse Prevention in Patients With Stable Schizophrenia : A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021 ; 78 (11) : 1238-48.