

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

Fabrice Berna^{*1}, Hervé Javelot², Maryne Cuny¹, Benoit Schorr¹, Julie Clauss-Kobayashi¹, Olivier Mainberger¹,
Ludovic C Dormegny-Jeanjean¹, Clément C de Billy¹, Jack R Foucher¹

1. Introduction

Si l'efficacité des antipsychotiques dans le traitement de l'épisode psychotique n'est plus discutée (1), l'intérêt de les maintenir au long cours l'est en revanche de plus en plus ; tout particulièrement sans réajustement de posologie (2, 3). Or la demande de réduire voire d'arrêter les traitements est très fréquente chez nos patients. Cette demande est souvent reçue avec une certaine résistance par les psychiatres (4). Or confronté à un refus, les patients tentent souvent d'eux-mêmes cet arrêt, le plus souvent de façon impulsive et brutale. Les conséquences que l'on connaît ne font alors que renforcer les prescripteurs dans leur conviction que le médicament est « bon pour eux ». Mais est-ce aussi certain ? Plusieurs témoignages montrent pourtant qu'une décroissance, voire un arrêt de l'antipsychotique sont des options envisageables voire souhaitables (5). Cela entre en résonance avec un retour sur la question de la déprescription des psychotropes que mènent actuellement plusieurs écoles de psychiatrie, dont les plus prestigieuses (6, 7). De fait, si nous savons pourquoi et comment introduire les psychotropes, nous manquons de données sur l'intérêt et la façon de les arrêter ; et c'est notamment le cas des antipsychotiques.

2. Prévention de la rechute

Pourtant tout indique que le maintien d'un antipsychotique reste le moyen le plus efficace de prévenir une rechute. Les méta-analyses comparant antipsychotiques et placebo dans la prévention des rechutes donnent en effet des résultats sans appel (8). De même, les récentes méta-analyses comparant le maintien du traitement antipsychotique à sa réduction progressive montrent un risque augmenté de rechute dans la seconde condition (9, 10). Les mêmes conclusions émergent en comparant les antipsychotiques à doses thérapeutiques aux antipsychotiques à doses faibles voire très faibles (11, 12).

2.1. De quelle rechute parle-t-on ?

Mais en regardant ces études de plus près, on s'aperçoit que le critère de la rechute n'est pas l'augmentation du risque de ré-hospitalisation, mais une augmentation légère et transitoire des symptômes psychotiques généralement gérée en ambulatoire (10). Plus questionnable encore, sont les protocoles de décroissance qui

ne tiennent pas compte de la neuroplasticité induite par la prise d'un antipsychotique au long cours. Le plus connu est l'induction d'une hypersensibilité durable des récepteurs D2 responsable d'une hyper-dopaminergie fonctionnelle. Cette dernière est à l'origine du sentiment de bien-être lors des arrêts trop rapides (lune de miel)... qui est rapidement suivi d'une rechute (psychose d'hypersensibilité) (13, 14). Or, la plupart des études utilisent des protocoles de décroissance trop rapides, même celles comparant les doses thérapeutiques aux faibles voire très faibles doses d'antipsychotiques. Ce risque de psychose d'hypersensibilité reste largement sous-estimé et pourrait expliquer une part substantielle des « échecs » d'arrêt des antipsychotiques (14).

2.2. Le coût de la prévention

D'un autre côté, même si le bénéfice des antipsychotiques au long cours était avéré, n'est-il pas parfois trop cher payé ? La morbi-mortalité induite par les effets métaboliques des antipsychotiques est tout aussi avérée et contribue à l'amputation d'une dizaine d'années d'espérance de vie chez nos patients (15). De plus, malgré la résurgence transitoire de symptômes psychotiques à court terme, à moyen terme, les patients ayant bénéficié d'une réduction/arrêt de traitement ont un fonctionnement social et cognitif bien meilleur que ceux randomisés dans la stratégie de maintien (5). N'est-ce pas un objectif plus intéressant que la simple réduction du risque de récurrence de symptômes psychotiques, surtout si ce dernier ne mène pas à l'hospitalisation ? En tout cas c'est celui que souhaitent nos patients (16) !

3. Le courant de déprescription

Actuellement, le courant de déprescription se focalise sur l'optimisation des protocoles de décroissance. Plusieurs études en Europe mais aussi en Australie et à Taïwan viennent de s'achever ou sont en cours pour comparer la réduction vs. le maintien des antipsychotiques chez des patients après un premier épisode psychotique mais aussi chez des patients plus chroniques et stabilisés (17-22). Les recommandations quant aux traitements antipsychotiques ont suivi voire devancé le mouvement. Les mises à jour actuelles recommandent la réduction voire l'arrêt des

* Correspondance. Mail: fabrice.berna@chru-strasbourg.fr. ¹ Hôpitaux Universitaires de Strasbourg ; ² CHS Etablissement Public de Santé Alsace Nord, France.

antipsychotiques après un épisode psychotique unique. Certaines considèrent même cette stratégie comme viable après plusieurs épisodes (23). Malheureusement, aucune de ces recommandations ne propose de protocole de décroissance minimisant le risque de psychose d'hypersensibilité ; de telles recommandations ont donc toute chance d'être contre-productives et préparent un retournement de tendance renforçant la méfiance vis-à-vis de ces stratégies.

3.1. Vers une déprescription de précision ?

De plus, elles ne posent pas non plus une autre question importante : le rapport bénéfice / coût d'une réduction ou d'arrêt de traitement est-il le même pour tous les patients ? Ou inversement n'est-il intéressant que pour une fraction d'entre eux ? Cette façon de raisonner et de faire des études en considérant tous les patients avec un diagnostic de schizophrénie comme identiques est trop simpliste.

Les psychoses cycloïdes

La psychiatrie française avait pourtant pour habitude de distinguer les bouffées délirantes aiguës des autres psychoses en raison de leur meilleur pronostic. Les psychoses cycloïdes sont une version optimisée de ce concept élaboré par l'école de Wernicke-Kleist-Leonhard (24, 25) avant l'introduction des antipsychotiques et sur la base d'observations longitudinales sur plus de 3 décennies. Les psychoses cycloïdes regroupent des phénotypes psychotiques d'évolution rémittente pure (24) ; cela signifie que les patients retrouvent leur état initial après chaque épisode (26, 27). Nous

pensons que ces patients pourraient être des candidats de choix à une réduction des doses du fait leur évolution spontanée favorable mais aussi parce qu'ils supportent souvent mal des doses élevées d'antipsychotiques.

3.2. Modalités de décroissance

La question cruciale reste de définir les modalités précises de décroissance des antipsychotiques. Nous avons comparé les différents schémas proposés dans les études récentes et en cours et tiré profit de ces études pour proposer un nouveau schéma légèrement adapté. Son intérêt est de combiner les forces de ces différents modèles en particulier, la gestion délicate de la réduction des doses les plus faibles (voir Figure 1 pour la risperidone). Il faut en effet insister sur le fait que la décroissance des antipsychotiques doit tenir compte du fait que le taux d'occupation des récepteurs D2 à la dopamine n'est pas corrélée de façon linéaire mais de façon hyperbolique à la dose d'antipsychotique administrée (14). Par conséquent, réduire une dose de risperidone de 4 à 2mg a moins d'impact en termes de réduction du taux d'occupation des récepteurs D2 qu'une réduction de 1 à 0,5 mg... même si nous avons affaire à une réduction de 50% de la dose dans les deux cas, et même si cette réduction est de 2mg dans le premier cas et de seulement 0,5 mg dans le second (voir Figure 2).

Nous tenons à la disposition des personnes intéressées ces schémas de décroissance en précisant que nous envisageons de les évaluer dans le cadre d'un programme de recherche clinique national (en cours d'évaluation).

Risperidone

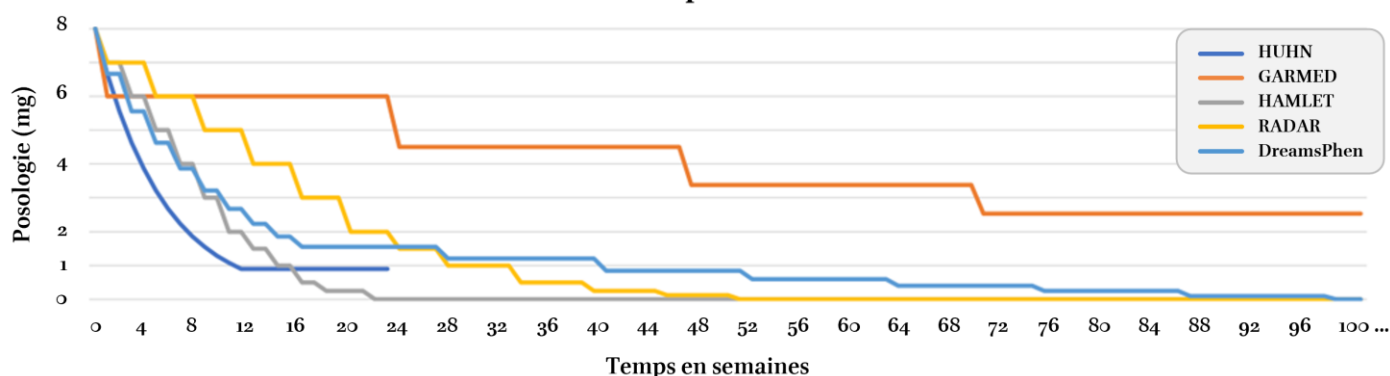
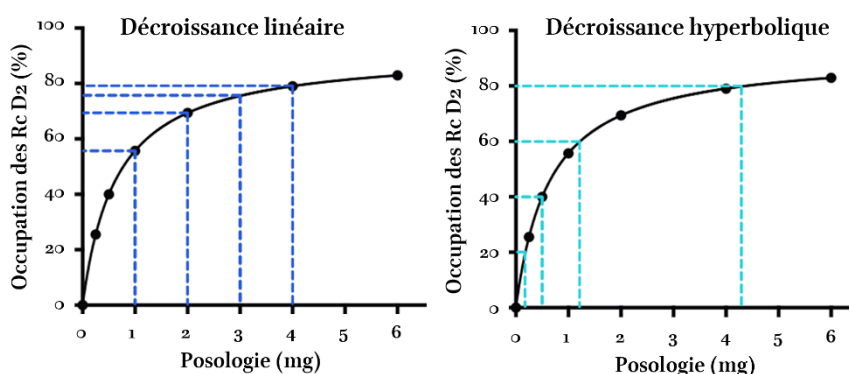


Figure 1 : Exemple de schémas de réduction de la risperidone en fonction des semaines dans différentes études. GARMED (19), RADAR (20), HAMLET (17), HUH (18), DreamsPhen : notre proposition.

Figure 2 : Relation hyperbolique entre dose d'antipsychotique et taux d'occupation des récepteurs D2 à la dopamine. Exemple pour l'haloperidol (venant de (14)). Gauche: la réduction linéaire des doses d'haloperidol produit des changements de nature hyperbolique en terme de saturation des récepteurs D2, la décroissance la plus importante étant de 55,7 % en réduisant la dose de 1 à 0mg. Droite: la décroissance hyperbolique des doses d'haloperidol correspond à des réductions linéaires en termes d'occupation des récepteurs D2 (dans ce cas, des intervalles de 20% d'occupation des récepteurs D2).



Bibliographie

1. S. Leucht, A. Cipriani, L. Spineli, D. Mavridis, D. Orey, F. Richter, M. Samara, C. Barbui, R. R. Engel, J. R. Geddes, W. Kissling, M. P. Stapf, B. Lässig, G. Salanti, J. M. Davis, Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 382, 951–962 (2013).
2. J. Moncrieff, Antipsychotic Maintenance Treatment: Time to Rethink? *PLoS Med.* 12, e1001861 (2015).
3. R. M. Murray, D. Quattrone, S. Natesan, J. van Os, M. Nordentoft, O. Howes, M. Di Forti, D. Taylor, Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? *Br J Psychiatry*. 209, 361–365 (2016).
4. R. A. Yeisen, J. Bjørnstad, I. Joa, J. O. Johannessen, S. Opjordsmoen, Psychiatrists' reflections on a medication-free program for patients with psychosis. *J Psychopharmacol.* 33, 459–465 (2019).
5. L. Wunderink, R. M. Nieboer, D. Wiersma, S. Sytema, F. J. Nienhuis, 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*. 70, 913 (2013).
6. S. Gupta, J. D. Cahill, R. Miller, Deprescribing antipsychotics: a guide for clinicians. *BJPsych advances*. 24, 295–302 (2018).
7. M. A. Horowitz, R. M. Murray, D. Taylor, Tapering Antipsychotic Treatment. *JAMA Psychiatry*. 78, 125 (2021).
8. M. De Hert, J. Sermon, P. Geerts, K. Vansteelandt, J. Peuskens, J. Detraux, The Use of Continuous Treatment Versus Placebo or Intermittent Treatment Strategies in Stabilized Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with First- and Second-Generation Antipsychotics. *CNS Drugs*. 29, 637–658 (2015).
9. T. Kishi, T. Ikuta, Y. Matsui, K. Inada, Y. Matsuda, K. Mishima, N. Iwata, Effect of discontinuation v. maintenance of antipsychotic medication on relapse rates in patients with remitted/stable first-episode psychosis: a meta-analysis. *Psychol Med.* 49, 772–779 (2019).
10. H. Tani, S. Takasu, H. Uchida, T. Suzuki, M. Mimura, H. Takeuchi, Factors associated with successful antipsychotic dose reduction in schizophrenia: a systematic review of prospective clinical trials and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychopharmacology*. 45, 887–901 (2020).
11. M. Højlund, A. F. Kemp, P. M. Haddad, J. C. Neill, C. U. Correll, Standard versus reduced dose of antipsychotics for relapse prevention in multi-episode schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Psychiatry*. 8, 471–486 (2021).
12. S. Leucht, S. Bauer, S. Sifis, T. Hamza, H. Wu, J. Schneider-Thoma, G. Salanti, J. M. Davis, Examination of Dosing of Antipsychotic Drugs for Relapse Prevention in Patients With Stable Schizophrenia: A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* (2021), doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.2130.
13. G. Chouinard, A.-N. Samaha, V.-A. Chouinard, C.-S. Peretti, N. Kanahara, M. Takase, M. Iyo, Antipsychotic-Induced Dopamine Supersensitivity Psychosis: Pharmacology, Criteria, and Therapy. *Psychother Psychosom.* 86, 189–219 (2017).
14. M. A. Horowitz, S. Jauhar, S. Natesan, R. M. Murray, D. Taylor, A Method for Tapering Antipsychotic Treatment That May Minimize the Risk of Relapse. *Schizophr Bull.* 47, 1116–1129 (2021).
15. C. U. Correll, J. M. Rubio, J. M. Kane, What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia?: Forum – Is the Risk-Benefit Ratio of Long-Term Antipsychotic Treatment Favorable for Most People with Schizophrenia, and what can we do to Improve it? *World Psychiatry*. 17, 149–160 (2018).
16. B. L. Leonhardt, K. Huling, J. A. Hamm, D. Roe, I. Hasson-Ohayon, H. J. McLeod, P. H. Lysaker, Recovery and serious mental illness: a review of current clinical and research paradigms and future directions. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 17, 1117–1130 (2017).
17. M. J. H. Begemann, I. A. Thompson, W. Veling, S. S. Gangadin, C. N. W. Geraets, E. van 't Hag, S. J. Müller-Kuperus, P. P. Oomen, A. E. Voppel, M. van der Gaag, M. J. Kikkert, J. Van Os, H. F. E. Smit, R. H. Kneegting, S. Wiersma, L. H. Stouten, H. J. Gijsman, L. Wunderink, A. B. P. Staring, S. R. T. Veerman, A. G. S. Mahabir, J. Kurkamp, G. H. M. Pijnenborg, N. D. Veen, M. Marcelis, K. P. Grootens, G. Faber, N. J. van Beveren, A. Been, T. van den Brink, M. Bak, T. A. M. J. van Amelsvoort, A. Ruissen, C. Blanke, K. Groen, L. de Haan, I. E. C. Sommer, To continue or not to continue? Antipsychotic medication maintenance versus dose-reduction/discontinuation in first episode psychosis: HAMLETT, a pragmatic multicenter single-blind randomized controlled trial. *Trials*. 21, 147 (2020).
18. M. Huhn, C. Leucht, P. Rothe, M. Dold, S. Heres, S. Bornschein, T. Schneider-Axmann, A. Hasan, S. Leucht, Reducing antipsychotic drugs in stable patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized controlled pilot trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 271, 293–302 (2021).
19. C.-C. Liu, M. H. Hsieh, Y.-L. Chien, C.-M. Liu, Y.-T. Lin, T.-J. Hwang, H.-G. Hwu, Protocol of guided antipsychotic reduction to reach minimum effective dose (GARMED) in patients with remitted psychosis based on pragmatic design. *Early Intervention in Psychiatry* (2021), doi:10.1111/eip.13144.
20. J. Moncrieff, G. Lewis, N. Freemantle, S. Johnson, T. R. E. Barnes, N. Morant, V. Pinfold, R. Hunter, L. J. Kent, R. Smith, K. Darton, R. Horne, N. E. Crellin, R. E. Cooper, L. Marston, S. Priebe, Randomised controlled trial of gradual antipsychotic reduction and discontinuation in people with schizophrenia and related disorders: the RADAR trial (Research into Antipsychotic Discontinuation and Reduction). *BMJ Open*. 9, e030912 (2019).
21. A. E. Stürup, H. D. Jensen, S. Dolmer, M. Birk, N. Albert, M. Nielsen, C. Hjorthøj, L. Eplöv, B. H. Ebdrup, O. Mors, M. Nordentoft, TAILOR – tapered discontinuation versus maintenance therapy of antipsychotic medication in patients with newly diagnosed schizophrenia or persistent delusional disorder in remission of psychotic symptoms: study protocol for a randomized clinical trial. *Trials*. 18, 1–12 (2017).
22. A. Weller, J. Gleeson, M. Alvarez-Jimenez, P. McGorry, B. Nelson, K. Allott, S. Bendall, C. Bartholomeusz, P. Koval, S. Harrigan, B. O'Donoghue, A. Fornito, C. Pantelis, G. Paul Amminger, A. Ratheesh, A. Polari, S. J. Wood, K. van der El, C. Ellinghaus, J. Gates, J. O'Connell, M.

- Mueller, L. Wunderink, E. Killackey, Can antipsychotic dose reduction lead to better functional recovery in first-episode psychosis? A randomized controlled-trial of antipsychotic dose reduction. The reduce trial: Study protocol. *Early Interv Psychiatry*. 13, 1345–1356 (2019).
23. Y. Shimomura, Y. Kikuchi, T. Suzuki, H. Uchida, M. Mimura, H. Takeuchi, Antipsychotic treatment in the maintenance phase of schizophrenia: An updated systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophrenia Research*. 215, 8–16 (2020).
24. J. Foucher, M. Gawlik, J. Roth, C. de Crespigny de Billy, L. Jeanjean, A. Obrecht, O. Mainberger, J. Clauss, J. Elowe, S. Weibel, B. Schorr, M. Cetkovich, C. Morra, F. Rebok, T. Ban, B. Bollmann, M. Roser, M. Hanke, B. Jabs, E. Franzek, F. Berna, B. Pfuhlmann, Wernicke-Kleist-Leonhard phenotypes of endogenous psychoses: a review of their validity . *Dialogues Clin Neurosci*. 22, 37–49 (2020). ([lien](#))
25. K. Leonhard, *Classification des psychoses endogènes* (Elsevier Masson, 2020).
26. B. E. Jabs, U. Krause, G. Althaus, A. J. Bartsch, G. Stöber, B. Pfuhlmann, Differences in Quality of Life and Course of Illness between Cycloid and Schizophrenic Psychoses-a Comparative Study. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 5, 136–142 (2004)
27. F. Berna, B. Schorr, H. Javelot, LC Dormegny-Jeanjean, JR Foucher. Real-world effectiveness studies of low doses of antipsychotics. *The Lancet Psychiatry*, 2022; 9(7): 536 ([lien](#))