



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mémoire

À la recherche d'un dosage minimal d'antipsychotiques : construire une décision partagée avec les personnes souffrant de psychose



Searching a minimal dosage of antipsychotics: A shared decision-making

Charles Bonsack^{a,*}, Jérôme Favrod^{a,b}, Stéphane Morandi^a

^aDépartement de psychiatrie, PCO, service de psychiatrie communautaire, consultations de Chauderon, centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), place Chauderon 18, 1003 Lausanne, Suisse

^bÉcole de la Source, Haute école spécialisée en Suisse occidentale, Lausanne, Suisse

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 2 juin 2016

Accepté le 2 août 2016

Disponible sur Internet le 13 décembre 2016

Mots clés :

Alliance thérapeutique

Calcul de doses

Information du malade

Neuroleptique

Observance

Psychotrope

Rétablissement

Keywords:

Dose calculation

Neuroleptic

Observance

Patient information

Psychotropic

Recovery

Therapeutic alliance

RÉSUMÉ

L'observance du traitement antipsychotique est souvent faible. Ainsi, deux tiers des participants arrêtent le traitement dans les protocoles d'évaluation clinique en raison de problèmes de tolérance ou d'efficacité. Dans les années 1980, des études ont montré l'intérêt et les limites des méthodes alternatives au traitement antipsychotique de maintien comme le traitement intermittent ou le traitement prophylactique avec des doses minimales. Néanmoins, ces alternatives ont été largement délaissées en raison de leur efficacité relative, ce qui tend à limiter les choix thérapeutiques au maintien d'un traitement antipsychotique aux doses utilisées en phase aiguë. Cette attitude peut interférer avec la relation thérapeutique et nuire à l'appropriation du traitement par les patients. Le but de cet article est de discuter la recherche d'un dosage minimal comme méthode psychiatrique et psychothérapeutique pour améliorer l'*insight*, l'observance du traitement et l'alliance thérapeutique, ainsi que de favoriser le rétablissement, la gestion autonome de la santé et la réduction des effets secondaires tout en évitant les conséquences négatives du risque de rechute. La recherche d'un dosage antipsychotique minimal reste controversée, mais repose sur des bases scientifiques telles que les notions de saillance aberrante ou de taux d'occupation des récepteurs dopaminergiques D2 et bénéficie d'un regain d'intérêt, en particulier pour les premiers épisodes psychotiques.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Objectives. – Antipsychotic medication compliance is low. In the 1980s, studies have shown the value and limitations of alternative methods to continuous standard antipsychotic treatment as intermittent medication or low doses. However, these alternatives were largely abandoned because of their controversial efficacy. Having only one option for maintenance treatment limits treatment choices and constrains therapist's attitude toward maintenance medication at the dosage, which was necessary in the acute phase. This may cause symmetrical relationships with patients, and limits shared decision-making, working alliance and patients' empowerment to manage medication. The purpose of this article is to discuss the search for a minimal dosage as a psychiatric and psychotherapeutic intervention to improve insight, treatment adherence and therapeutic alliance and to promote recovery, self-management of health, while reducing side effects and avoiding the negative consequences of relapse. **Material and methods.** – Development of intervention was based on a literature review focused on shared decision-making, relapse prevention and alternatives to maintenance antipsychotic medication. A clinical vignette illustrates the intervention.

Results. – The recovery process needs patient's hope and taking his/her own responsibilities over the management of disease. This is not possible into a compliance paradigm that implies obedience to

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Charles.bonsack@chuv.ch (C. Bonsack).

medical orders. Working alliance, which is one of the best predictors of outcome in psychotherapy, must also become a goal in psychiatric treatment. Moreover, without treatment choices, there is no room for shared decision-making for both patient and therapist. There is thus a need to shift paradigm in order to open choices for antipsychotic treatment beyond continuous maintenance at standard dosage. A new paradigm may be based on several rational arguments. First, a different conception of relapse is necessary. Linear vision of recovery does not match the experience of individuals: knowledge and mastery of disorders often go through the experience of relapse. While relapses may indeed have harmful consequences when they lead the person into a vicious circle of failure, trauma and rejection of treatment, a well-controlled relapse before a full psychotic episode may be an opportunity to know more about the early signs and management of the disorder in a virtuous circle. Second, recommendations of maintenance treatment for several years are based RCTs, which are limited by on short-term follow-up and high rates of discontinuation due to both efficacy and tolerability problems. Third, several studies showed that patients receiving half standard dosage (about 300 mg EQ CPZ) had no more relapse, less side effects, and better social outcomes. Forth, even if maintenance treatment is the best way to prevent relapse for most individuals, the burden of this treatment remains high for individuals. There is therefore a need to detect those who could remain stable with low dosage, very low prophylactic dosage, intermittent treatment or without treatment. A recent meta-analysis shows that relapse is 2.5 times more frequent in the intermittent treatment with respect to continuous treatment. The discontinuous treatment may also cause sensitization and increase the risk of tardive dyskinesia. These observations led in general not to propose alternatives to continuous treatment in clinical recommendations. However, intermittent treatment remains significantly more effective than placebo, with three times fewer relapses at medium-term. The population of people diagnosed as having schizophrenia is heterogeneous and in some studies, 20%–40% of patients could benefit from a full stop of medication without relapse. In early psychosis, intermittent treatment can detect 20% of patients who can stop the antipsychotic treatment without relapse. Even for those who relapse, the process could have a long-term positive effect on social functioning. Patient adherence to treatment was also higher during intermittent therapy, and the cumulative dose of antipsychotic lower. At last, neuroscience issues such as aberrant salience and dopamine D(2) receptor occupancy give a biological theoretical background to the search of an optimal dosage of antipsychotics. Finally, the therapeutic relationship should go beyond mere prescription of drug, when some patients and therapists confuse “withdrawal of antipsychotic medication” with “discontinuation of treatment”. On the contrary, in view of the search of a minimal dosage, the desire to stop antipsychotic treatment is rather a psychotherapeutic opportunity to develop insight, the ability to identify early signs relapse and to enhance working alliance in a shared decision-making process.

Conclusions. – The search for a minimal dosage of antipsychotics in psychosis remains controversial but feasible, scientifically sound and especially recommended for first-episode psychosis. It assumes that the doses needed for prevention of relapse are lower than in the treatment of an acute episode. Process should be considered with caution and at a slow pace, particularly when the desired dosage reaches 300 mg CPZ EQ or leads to a complete interruption of treatment. The counter-indications include non-stabilized symptoms, dangerousness, a history of severe social consequences or a lack of cooperation with the patient and relatives. The potential consequences of relapse must be carefully examined with the person and family. A short delay between the early signs and full psychotic episode is a relative contraindication, especially if previous episodes have significant risks for the person or to others or had serious social consequences. Further studies should determine more precisely who could benefit from such an approach beyond first psychotic episode, in order to offer other choices to individuals than stopping medication against their therapist's advice.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Bien que des traitements efficaces soient disponibles, de nombreux sujets souffrant de troubles psychiatriques sévères ne bénéficient pas des traitements recommandés, parce que l'observance reste faible. Les méta-analyses montrent que quel que soit le traitement antipsychotique, la majorité des patients arrêtent le traitement initial par manque d'efficacité, du fait de la survenue d'effets secondaires intolérables ou pour d'autres raisons, que ce soit avec des antipsychotiques de première ou de seconde génération. Dans l'étude CATIE comprenant 1432 participants, entre 64 % et 79 % des patients (74 % en moyenne) ont arrêté le traitement avant 18 mois, limitant ainsi largement leur efficacité en situation réelle [31].

Dans ce contexte, le concept d'observance du traitement comme obéissance du patient aux recommandations du médecin ne favorise pas la prise d'autonomie de personnes qui doivent gérer des conflits décisionnels pendant plusieurs années [6,10]. Les personnes qui souhaitent diminuer ou arrêter leur traitement se heurtent le plus souvent à un refus du thérapeute, ce qui peut provoquer des arrêts de traitement et limite les possibilités de

discussion, d'accompagnement du processus et d'augmentation de l'autodétermination sur le thème du traitement médicamenteux [34]. Même la notion d'adhésion au traitement apparaît limitée, car elle tend à considérer la personne qui ne choisit pas le traitement proposé comme dans l'erreur ou encore symptomatique [6].

L'observance doit donc être reconsidérée pour aboutir à une relation de collaboration dans laquelle le patient et le thérapeute assument ensemble la responsabilité d'arriver à une forme de traitement à laquelle le patient peut adhérer. Pour cela, certaines barrières doivent être surmontées, qu'elles soient liées aux caractéristiques du patient et de sa famille, de la relation médecin-malade, ou de l'organisation des services de santé [7].

Le but de cet article est d'examiner par le biais d'une revue de littérature et d'une vignette clinique sur quels principes construire une décision partagée pour le traitement antipsychotique de la schizophrénie dans une démarche psychiatrique et psychothérapeutique intégrée, afin d'améliorer l'appropriation du traitement par le patient et l'alliance thérapeutique, favoriser le rétablissement et l'*insight*, ainsi que la gestion autonome de la santé et la réduction des effets secondaires, tout en évitant les conséquences négatives du risque de rechute.

2. Principes

2.1. Modèle du rétablissement

Le modèle du rétablissement fournit un cadre de valeurs essentielles pour développer une participation plus active au traitement. Le rétablissement a trois composantes internes : l'espoir, la cicatrisation et l'autodétermination ; et trois composantes externes : le respect des droits fondamentaux, une culture positive de la cicatrisation, et des services orientés vers le rétablissement [22]. L'idée de devoir prendre une médication à vie peut aisément détruire le fragile espoir de se rétablir [8]. La communication de différentes options thérapeutiques doit donc protéger cet espoir fragile, tout comme l'idée que la guérison au sens médical n'est pas une condition essentielle pour se rétablir [2]. Dans une perspective de rétablissement, Corrigan et al. [6] proposent ainsi de faire évoluer la notion d'adhésion vers le concept d'autodétermination, plus en phase avec les conceptions actuelles de psychologie de la santé et de santé publique. L'autodétermination s'appuie sur trois composantes essentielles [22] :

- l'autonomie, qui suppose un partage d'information, une liberté de choisir entre plusieurs options, la confiance en soi et un respect des droits fondamentaux d'agir de manière indépendante ;
- le courage de prendre des risques, de sortir des routines rassurantes et de faire entendre sa voix ;
- la responsabilité d'assumer ses obligations et les conséquences de ses choix.

Enfin, la vision linéaire du rétablissement ne correspond pas à la réalité de l'expérience des personnes concernées : le rétablissement est un processus de croissance continue avec des épisodes occasionnels de repli [2]. Ainsi, l'expérience de la rechute est commune, et peut soit aboutir à des expériences traumatiques qui conduisent à l'évitement du traitement [37], ou au contraire, à développer ses connaissances des troubles, des signes précoces et des moyens d'y faire face.

Vignette clinique : Eugène, 32 ans, souffre d'une schizophrénie paranoïde depuis une dizaine d'années. Ses troubles ont été difficiles à stabiliser. Ils ont nécessité de nombreuses hospitalisations et l'introduction de 700 mg par jour de clozapine. Eugène souhaite arrêter le traitement peu après la sortie de l'hôpital, en expliquant que celui-ci l'empêche de se réveiller pour réaliser ses activités quotidiennes.

De nombreux patients considèrent le rétablissement comme la capacité à vivre pleinement leur vie. Cette volonté peut entrer en contradiction avec l'objectif thérapeutique si celui-ci est défini sur la base de la disparition complète des symptômes, et que cet objectif n'est atteint qu'au prix d'effets indésirables comme une importante sédation. La vision divergente du rétablissement peut susciter une incompréhension mutuelle entre patient et thérapeute.

2.2. Aspects psychiatriques et psychothérapeutiques intégrés

Décision partagée et plan de crise conjoint : Corrigan et al. [6] suggèrent deux manières de promouvoir l'autodétermination : aider les acteurs directs par des approches telles que la décision partagée et agir dans l'environnement sur les obstacles à la capacité de choisir. La décision partagée est un concept développé en médecine depuis plusieurs décennies pour permettre aux personnes de prendre des décisions optimales de santé en fonction de leurs convictions et de leurs valeurs. Les aspects clés du processus de décision partagée sont :

- la participation active au moins du patient et du médecin ;
- le partage d'informations de part et d'autre ;
- la construction par étapes d'un consensus sur le traitement préféré ;
- de parvenir à un accord sur le traitement à mettre en place [5].

Les aides à la décision partagée ont été largement utilisées pour des problèmes médicaux tels que la chirurgie électorale ou le diabète [39], et plus récemment dans les soins en santé mentale [18,40]. En psychiatrie, la décision partagée fournit un modèle pour évaluer les avantages et inconvénients d'un traitement au long cours dans le contexte du rétablissement d'un trouble psychiatrique sévère [10]. Le plan de crise conjoint utilise la décision partagée pour anticiper les choix de soutien social et d'interventions dès la survenue de signes précoces de rechutes [20]. Ces méthodes sont prometteuses, mais se heurtent néanmoins à certaines réticences des cliniciens telles que :

- une ambivalence quant à la planification des soins ;
- la perception de « déjà pratiquer la décision partagée » ;
- des doutes quant à la pertinence clinique des choix des usagers ;
- la « limitation des choix possibles à offrir aux usagers » [12].

Construire une décision partagée avec des personnes qui refusent un traitement à long terme suppose de proposer un éventail de choix, en incluant des solutions qui ne seraient pas systématiquement recommandées pour le plus grand nombre, telles qu'un dosage minimal prophylactique ou une médication intermittente.

2.3. Une conception différente de la rechute

Les conditions de recherche restent très éloignées de la réalité clinique et le choix d'un traitement antipsychotique à long terme ne peut pas se baser uniquement sur des résultats d'essais cliniques randomisés [4]. En effet, la durée de ces études ne dépasse pratiquement jamais deux ans et 70 % des participants ont interrompu le traitement à un moment ou un autre de l'étude en raison d'intolérance au traitement ou de manque d'efficacité [31]. Comblant le fossé entre les réalités cliniques et les données de la recherche nécessite d'évaluer l'évolution des patients de manière plus large que l'occurrence ou non d'une rechute symptomatique. L'ampleur et les conséquences de la rechute doivent également être évaluées, ainsi que la qualité de vie, le statut occupationnel et social, ainsi ou que le rapport bénéfices-risques du traitement et de ses effets secondaires [4]. Les rechutes peuvent en effet avoir en effet des conséquences néfastes lorsqu'elles entraînent la personne dans un cercle vicieux d'échecs, de traumatismes et de rejet du traitement [47]. En revanche, certaines rechutes bien contrôlées peuvent aussi être l'occasion d'en connaître plus sur les signes précoces et la gestion des troubles dans un cercle vertueux.

2.4. Les conditions de prévention de la rechute

La prévention des épisodes psychotiques repose sur deux exigences cliniques :

- la reconnaissance des signes précoces par la personne et ses proches ;
- un délai suffisant entre les signes précoces et les symptômes florides.

Pris de manière générale, les signes précoces sont divers, peu spécifiques et ne se manifestent pas toujours par des symptômes psychotiques : si pour près de la moitié des personnes, des hallucinations sont d'emblée présentes, d'autres symptômes

moins spécifiques peuvent apparaître comme de la méfiance, une modification du sommeil, de l'anxiété, une baisse intellectuelle subjective, une hostilité, des symptômes somatiques ou des délires, des troubles de la pensée ou de comportement, ou encore une dépression [19]. En revanche, des signes précoces spécifiques à chaque personne peuvent le plus souvent être identifiés par les patients et leurs proches - ce que certains définissent comme la « signature » de la rechute [21]. Enfin, le délai entre signes précoces et l'épisode aigu doit être suffisant pour permettre la mise en place d'une intervention. Si la survenue brutale d'un épisode psychotique rend une prévention quasi impossible chez une minorité de personnes (7–11 % en moins d'un jour), le délai est de plus de sept jours pour la majorité (50–68 %) [21].

Vignette clinique : malgré ses réticences au traitement, Eugène souhaite éviter les hospitalisations, qu'il ressent comme traumatiques. Il craint également de perdre son appartement. Un processus de décision partagée s'engage autour de l'élaboration d'un plan de crise conjoint, en examinant avec le thérapeute les moyens de prévenir une hospitalisation tout en essayant de diminuer l'effet sédatif du traitement. Eugène se rend compte qu'il devient irritable et un peu « parano » lorsqu'il commence à aller moins bien. Il a aussi de la peine à faire confiance et cache la diminution ou l'arrêt du traitement.

Une fois leur expérience personnelle du traitement reconnue par les soignants, les patients s'engagent volontiers dans un processus de décision partagée. L'avis du clinicien peut diverger du choix du patient, mais il doit considérer les choix possibles pour trouver un meilleur équilibre entre l'effet antipsychotique et les effets secondaires insupportables pour la personne tels qu'une sédation excessive par exemple.

2.5. Gestion optimale du traitement antipsychotique

Même si le maintien d'un traitement antipsychotique permet de prévenir les rechutes chez le plus grand nombre, il paraît essentiel de détecter les personnes qui pourraient s'en passer étant donné les risques que représente ce traitement à long terme : dyskinésie tardive, syndrome métabolique ou autres effets secondaires tels que les effets antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 sur l'anticipation d'une récompense [26]. Pour une proportion substantielle de personnes, et en particulier après un premier épisode, la solution optimale serait probablement de diminuer lentement le dosage d'antipsychotique jusqu'à la dose la plus basse qui contrôle les symptômes psychotiques de manière satisfaisante ; pour certains, cela pourrait signifier d'arrêter du traitement neuroleptique [16]. La baisse des doses doit être très progressive pour éviter les effets de sevrage ou les effets rebonds (résurgence des symptômes ou aggravation d'une dyskinésie par exemple).

2.6. Alliance thérapeutique

La relation thérapeutique peut aller d'une relation soignant-malade très asymétrique telle que l'observance, qui suppose l'obéissance du patient à la prescription médicale, jusqu'à une relation de collaboration entre deux partenaires à un niveau de pouvoir équivalent telle que l'alliance thérapeutique. L'alliance thérapeutique est le facteur prédictif le plus consistant de l'efficacité en psychothérapie [33], et pourrait constituer également une part active du traitement psychiatrique [36]. L'alliance thérapeutique diffère de la notion d'adhésion au traitement par les caractéristiques suivantes :

- la nature collaborative de la relation ;
- le lien affectif entre le patient et le thérapeute ;
- la capacité du patient et du thérapeute de se mettre d'accord sur les buts et les moyens de traitement [33].

Bien que le contexte des services psychiatriques habituels s'écarte du cadre habituel de la psychothérapie sur plusieurs points importants, comme l'usage potentiel de soins sous contrainte, la nature ouverte du traitement et la plus grande variabilité de fréquence, durée et buts des entretiens, certaines études ont commencé à montrer qu'une meilleure alliance de travail conduisait aussi à une meilleure adhésion au traitement et de meilleurs résultats thérapeutiques dans des traitements psychiatriques complexes de personnes souffrant de psychose [35].

Vignette clinique : Eugène constate qu'il a son mot à dire dans le traitement, ce qui renforce sa volonté de collaborer ouvertement malgré sa méfiance. Il s'accorde avec son thérapeute pour diminuer progressivement le traitement tout en surveillant régulièrement les dosages sanguins de clozapine et en maintenant un contact hebdomadaire avec une infirmière quoi qu'il arrive.

L'alliance thérapeutique se construit à partir de la reconnaissance du bien-fondé des attentes du patient, qui lui permet de sortir du statut d'objet à soigner pour devenir un sujet à part entière dans la relation avec le médecin.

2.7. Recommandations pour le traitement antipsychotique et dosage minimal

De nombreux usagers reprochent aux médecins des prescriptions excessives de psychotropes et les patients s'interrogent sur le maintien de la même posologie lors de la période de crise et lors de la période de stabilisation [34]. Or, à l'exception des recommandations pour les psychoses débutantes [11,27], la plupart des *guidelines* déconseillent clairement le traitement intermittent, voire la réduction des doses après la phase aiguë, bien que cela reste un sujet de controverse [43]. La formulation de certaines recommandations reflète la difficulté des auteurs à traiter cette controverse sur la base des données probantes existantes. Par exemple, Leucht et al. suggèrent « de ne pas diminuer la dose nécessaire au traitement aigu », tout en indiquant que, « en raison de pressions variées, les psychiatres ont tendance à donner des doses très élevées en phase aiguë » et que « la phase de maintenance devrait être utilisée pour réduire ces doses excessives » [30]. Les mêmes auteurs reconnaissent que 15–20 % des patients pourraient se passer de traitement neuroleptique à long terme, et que des doses faibles (5–9 mg Olanzapine, soit 105–210 EQ CPZ) n'augmentent pas de manière significative le risque de rechute (au contraire des doses très faibles < 5 mg Olanzapine, soit < 105 EQ CPZ) [30]. Lehman et al. [28], après avoir recommandé de maintenir les doses qui ont été nécessaires durant la phase aiguë, soulignent que jusqu'à 50 % des personnes pourraient bénéficier de doses inférieures à 300 EQ CPZ, « justifiant un effort de réduction des doses progressif et soigneusement évalué pour réduire le dosage au cours du temps ».

Plusieurs arguments permettent néanmoins d'envisager une recherche plus active d'un dosage minimal d'antipsychotiques. Premièrement, les données à disposition ne permettent pas de déterminer si les doses utilisées pour le traitement aigu de la schizophrénie sont aussi nécessaires pour la prévention des rechutes. De fait, il semble que les doses faibles ($\geq 0,5$ à < 1 dose standard) soient aussi efficaces que les doses standards [44]. Deuxièmement, la recherche d'une dose minimale est considérée comme la manière qui présente le moins de risque d'aggravation des symptômes psychotiques pour limiter les dyskinésies tardives, les effets extrapyramidaux, métaboliques ou d'améliorer la cognition [42]. En effet, beaucoup d'effets secondaires sont dose-dépendants, y compris pour les antipsychotiques de deuxième génération tels que la prise de poids, l'hyperlipidémie, le diabète, ou le risque de thrombose veineuse [17], ou le risque de mort subite [45]. Troisièmement, chez les patients stabilisés, même s'il existe un risque plus élevé

d'exacerbation des symptômes psychotiques avec des doses d'antipsychotiques dix fois moins élevées que les doses habituelles, la moitié des personnes peuvent rester stables sous ce régime [23]. De plus, l'efficacité d'un dosage minimal serait comparable aux doses usuelles lorsque les cliniciens ont la flexibilité d'ajuster les doses dès les premiers signes d'exacerbation de symptômes psychotiques [32]. Enfin, une méta-analyse comprenant des antipsychotiques de première et de deuxième génération a montré que l'amélioration clinique n'augmentait pas au-delà de doses supérieures à 375 mg d'équivalent CPZ, alors qu'une augmentation significative des effets secondaires était observée [15]. Les études d'efficacité en situation réelle ont confirmé que les 40 % des patients qui reçoivent des doses inférieures à 300 mg d'équivalent CPZ d'antipsychotiques de première génération ont moins d'effets secondaires, un meilleur fonctionnement social et plus de chance d'être employés, sans aucune conséquence négative, ce qui suggère qu'une dose inférieure aux recommandations pourrait être cliniquement appropriée pour certains patients [29]. Pour éviter certaines rechutes liées au sevrage de traitement antipsychotique ou à un effet rebond, une diminution lente des doses d'environ 20 % par mois est néanmoins préconisée [30].

Vignette clinique : la dernière hospitalisation d'Eugène avait nécessité l'intervention de la police, suite à une altercation avec son voisin, qu'il soupçonnait de manière délirante de le voler. La dose de 700 mg de clozapine par jour semblait alors être la dose minimale nécessaire pour traiter cet épisode aigu. Le traitement a été progressivement diminué en l'espace d'un an, malgré des dosages sanguins considérés comme nettement au-dessous des recommandations, pour arriver à une dose journalière de 75 mg de clozapine. À cette dose, la sédation lui paraît supportable. Il se rend compte néanmoins qu'il devient plus facilement méfiant et irritable quand il est fatigué ou trop sollicité socialement et il demande alors qu'une réserve supplémentaire de 25 mg de clozapine lui soit prescrite.

Les circonstances de la phase aiguë peuvent conduire à la prescription de doses élevées d'antipsychotiques [30], puis, après celle-ci, rendre les cliniciens réticents à une réduction des doses. Néanmoins, la « prise de risque » d'une diminution concertée et prudente du traitement jusqu'à une dose « prophylactique » peut devenir plus efficace et moins risquée à long terme que le maintien forcé d'une dose élevée. Dans cette situation, les précédentes rechutes annuelles liées à l'absence « d'observance » au traitement ont été évitées grâce à une meilleure relation de collaboration. La conscience des troubles a augmenté, et la personne perçoit mieux la nécessité d'un traitement en vivant des symptômes atténués. Elle devient plus attentive aux risques éventuels de rechute, et construit une véritable alliance de travail avec les thérapeutes pour les prévenir. Cette « prise de risque » peut conduire à dépasser de manière progressive et prudente les limites inférieures des posologies et des dosages sanguins recommandés en phase aiguë.

2.8. Méthodes alternatives au traitement antipsychotique continu

Si les rechutes sont 2,5 fois plus fréquentes dans le traitement intermittent relativement au traitement continu, le traitement intermittent reste un choix significativement plus efficace que le placebo, avec trois fois moins de rechutes avérées à moyen terme [38]. Le traitement discontinu ne peut donc pas être considéré en première intention, mais reste un choix potentiellement valable pour le traitement de certaines catégories de patients. Premièrement, la population des personnes diagnostiquées comme ayant une schizophrénie est hétérogène et selon certaines études, 20 à 40 % des patients pourraient bénéficier d'un arrêt complet de la médication sans rechute, sans qu'il soit toutefois possible de les distinguer a priori [46]. Deuxièmement, l'effet pourrait être favorable à long terme sur le fonctionnement social, malgré une efficacité moindre à court terme sur la prévention de la rechute

dans la psychose débutante [48]. L'adhésion des patients au traitement serait également supérieure lors de traitement intermittent, et la dose cumulée de neuroleptiques plus faible. Néanmoins, le traitement discontinu pourrait également provoquer une sensibilisation et aggraver le risque de dyskinésie tardive.

Vignette : Eugène a déjà fait de multiples épisodes psychotiques en pratiquant une médication intermittente « sauvage ». Il se rend compte qu'il ne peut pas se passer d'une médication à faible dose actuellement, mais ne perd pas espoir que ce soit possible un jour.

L'arrêt du traitement ou le traitement intermittent doivent être considérés comme une issue possible à la diminution progressive du traitement, en particulier dans les premiers épisodes psychotiques. Pour la plupart des personnes, une dose minimale prophylactique restera nécessaire, et l'arrêt du traitement se transformera en un espoir lointain de rétablissement sans traitement médicamenteux.

2.9. Une conception du traitement médicamenteux basée sur les mécanismes neurobiologiques

La psychose comme état de « saillance aberrante » [24] permet de donner un cadre théorique à la recherche d'un dosage optimal d'antipsychotique en quantifiant l'action des antipsychotiques en termes de taux d'occupation des récepteurs dopaminergiques D2 [41]. La saillance est la capacité de transformer une information sensorielle neutre en stimulus attractif ou répulsif. Le système dopaminergique méso-limbique joue un rôle critique dans l'attribution de la saillance, un processus à travers lequel l'attention est attirée sur des événements ou des pensées, motive l'action et influence les comportements dirigés vers des buts comme conséquence de leur association avec des récompenses ou des punitions [24]. Ce système serait perturbé dans la psychose, avec une attribution aberrante de saillance à des stimuli non pertinents. Les délires seraient ainsi des explications cognitives que la personne se donne pour donner du sens à cette saillance aberrante, et les hallucinations auraient comme origine une saillance anormale des pensées, des souvenirs et des perceptions internes, qui les font percevoir comme des événements réels. Par leur action de blocage dopaminergique, les antipsychotiques auraient la capacité de restreindre la saillance, en fournissant un milieu neurochimique peu propice à de nouvelles expériences de saillance aberrante et dans lequel les expériences précédentes seraient plus susceptibles de s'éteindre. En même temps, comme l'effet des antipsychotiques ne s'arrête pas aux symptômes, ils peuvent étouffer également la perception normale de stimuli comme aversifs ou attirants et mener à une dysphorie ou à des symptômes négatifs induits [25]. Dans cette perspective, la recherche d'un dosage minimal apparaît nécessaire pour limiter l'étouffement de la saillance normale et permettre à la personne de se sentir aussi vivante que possible, et capable de réagir émotionnellement avec une motivation à l'action face aux perceptions et aux événements normaux de la vie quotidienne. À partir de ces théories, les recherches sur la réduction des doses d'antipsychotiques ont été renouvelées, en s'appuyant notamment sur l'estimation de l'occupation des récepteurs dopaminergiques D2 en fonction des dosages. Les premiers résultats de ces recherches montrent qu'une diminution de l'occupation des récepteurs D2 en phase de maintenance pourrait passer des 65 à 80 % recommandés en phase aiguë à moins de 65 % sans rechute pour une majorité de patients [42].

Vignette clinique : Eugène reconnaît l'expérience de « saillance aberrante » décrite par son thérapeute dans la période qui précède les épisodes psychotiques. Il se sent alors hypersensible à son environnement, d'abord de manière exaltante comme la découverte d'une vérité cachée, puis comme d'une sensation envahissante et pénible. Il comprend que les antipsychotiques servent à éteindre le « feu » de la

psychose, mais que des doses excessives peuvent aussi éteindre sa sensation d'être vivant.

La notion de « saillance aberrante » permet de mettre des mots sur l'expérience des signes précurseurs de la psychose, mais aussi d'expliquer les effets attendus et secondaires subjectifs du traitement antipsychotique. En particulier, elle justifie l'intérêt de la recherche d'un dosage optimal entre l'extinction des symptômes psychotique et le maintien d'une saillance normale.

3. Conclusion

De nombreuses personnes ne bénéficient pas de traitement antipsychotique efficace en raison de l'arrêt rapide du traitement contre l'avis médical. À quelques notables exceptions, les recommandations de pratiques offrent peu d'options alternatives au traitement de maintenance continu à des doses identiques à la phase aiguë. La notion de traitement « à vie » est mal acceptée par les patients lorsqu'elle est perçue comme le pronostic « d'une vie de maladie chronique de laquelle il ne paraît aucune échappatoire » [9]. Enfin, le concept de l'observance n'est pas adapté à une collaboration de partenariat entre soignant et patient, et les méthodes visant à l'améliorer restent peu efficaces. Une conception intégrée de psychiatrie et psychothérapie est donc nécessaire pour sortir de la notion d'observance d'une « dose efficace » déterminée par le médecin, afin d'arriver à une alliance de travail pour déterminer conjointement « un traitement global favorisant le rétablissement ». Nous avons vu que plusieurs arguments de rétablissement, psychopharmacologiques et psychothérapeutiques, parlent en faveur de la recherche active de la dose minimale efficace d'antipsychotiques. Sur le plan du rétablissement, il s'agit d'offrir des choix, de soutenir l'espoir, et de renforcer l'appropriation du pouvoir par le biais de la décision partagée. Au niveau psychopharmacologique, on constate que pour une majorité des personnes, la moitié de la dose efficace en phase aiguë est suffisante en phase de stabilisation pour la plupart des patients et qu'une portion significative d'entre eux peut éviter les rechutes avec un dosage minimal de 10 % de la dose nécessaire en phase aiguë. De plus, même si le maintien d'un traitement antipsychotique évite les rechutes à court terme au plus grand nombre, il paraît essentiel de détecter les personnes qui pourraient s'en passer, étant donné la charge que représente ce traitement à long terme : dyskinésie tardive, syndrome métabolique ou autres effets secondaires tels que la perte de motivation ou l'anhédonie induites par les neuroleptiques. Pour une proportion substantielle de personnes, et en particulier après un premier épisode, la solution optimale est probablement de diminuer lentement le dosage d'antipsychotique jusqu'à la dose la plus basse qui contrôle les symptômes psychotiques de manière satisfaisante. Pour certains, cela pourra signifier d'arrêter le traitement neuroleptique [16]. La baisse des doses doit être très progressive pour éviter les effets de sevrage ou les effets rebonds (résurgence des symptômes ou aggravation d'une dyskinésie par exemple). D'autres options telles que le traitement intermittent ne sont pas recommandées, mais restent néanmoins supérieures au placebo et pourraient constituer des propositions alternatives aux personnes en refus de traitement. Enfin, la notion de saillance aberrante donne une base théorique à la recherche d'un équilibre entre l'extinction des symptômes psychotiques et le maintien vital d'une capacité à être attiré ou repoussé par les stimuli habituels.

Sur le plan psychothérapeutique, la recherche prudente et concertée d'un dosage minimal peut constituer un moyen de développer l'*insight* à l'égard des signes précoces de rechute et de renforcer l'alliance thérapeutique. Lorsque le patient refuse le traitement, cela permet d'introduire une dimension temporelle et de collaboration à ce refus. Il s'agit ainsi de travailler avec le

patient à une véritable expérience correctrice du traumatisme de la psychose en s'approchant des signes précoces de rechute tout en minimisant les risques et les conséquences potentiellement négatives dans un processus de décision partagée : examiner les conséquences personnelles et sociales des épisodes précédents, apprendre à observer les signes précoces de rechute, élaborer un plan de crise conjoint, baisser très progressivement les doses, en particulier en dessous de 300 mg EQ CPZ.

Dans cette approche intégrative, les positions idéologiques pour ou contre le traitement médicamenteux doivent être dépassées pour en rechercher la meilleure utilisation en situation réelle sur le long terme, plutôt que le traitement théoriquement le plus efficace sur les symptômes à court terme. Toutes les ressources à disposition doivent être utilisées sans restriction aux niveaux :

- biologique – comme les taux sanguins d'antipsychotiques ou l'estimation du taux d'occupation des récepteurs D2 ;
- psychologique – aide à la cognition et à la motivation ou compensation des déficits cognitifs pour augmenter l'adhésion au traitement [1], développement de l'*insight*, psychoéducation ou approche cognitivo-comportementale des symptômes psychotiques [14] et de l'anhédonie [13] ;
- ou encore de rétablissement – espoir, cicatrisation des troubles, appropriation du pouvoir ou développement des connexions sociales [3].

4. Limitations

La médication minimale reste controversée et doit être considérée avec prudence en attendant des recommandations plus précises fondées sur des preuves, notamment lorsque le dosage souhaité est en dessous de 300 mg EQ CPZ, voire aboutit à un arrêt complet du traitement. Les contre-indications relatives incluent des symptômes actifs non stabilisés, des antécédents de dangerosité ou de conséquences sociales graves, ou une absence totale de collaboration avec la personne et ses proches [16]. La recherche d'un traitement minimal suppose que la personne soit passée par une phase de stabilité sous traitement antipsychotique suffisamment longue pour en expérimenter les effets positifs et non seulement les effets indésirables. Elle suppose en effet que les doses nécessaires pour la prévention de la rechute sont inférieures à celles du traitement d'un épisode aigu.

Les conséquences potentielles de la rechute doivent être soigneusement examinées avec la personne et ses proches. Un délai court entre les signes précoces et les troubles psychotiques constitue une contre-indication relative, surtout si les épisodes précédents ont abouti à des risques importants pour la personne ou pour autrui ou ont eu des conséquences sociales graves.

Enfin, la relation thérapeutique doit dépasser la simple prescription médicamenteuse. Certains patients et thérapeutes peuvent confondre « arrêt du traitement » et « arrêt du traitement antipsychotique ». Or, dans la perspective d'une recherche de dosage minimal, le désir d'arrêter le traitement antipsychotique constitue au contraire une opportunité pour intensifier le suivi sur un plan psychothérapeutique, afin de développer l'*insight*, la capacité d'identifier les signes précoces de rechute et de favoriser l'alliance de travail dans un processus de décision partagée.

Des études supplémentaires devraient viser à déterminer plus précisément les sujets qui pourraient bénéficier d'une telle approche au-delà d'un premier épisode psychotique. Notamment, les études d'efficacité en situation réelle manquent chez les nombreuses personnes qui souhaitent arrêter leur traitement antipsychotique, et qui ont trop souvent peu d'autres options que de le faire sans concertation avec leur thérapeute.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Barkhof E, Meijer CJ, de Sonnevile LM, Linszen DH, de Haan L. Interventions to improve adherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia – a review of the past decade. *Eur Psychiatry* 2012;27:9–18.
- [2] Bellack AS. Scientific and consumer models of recovery in schizophrenia: concordance, contrasts, and implications. *Schizophr Bull* 2006;32:432–42.
- [3] Bonsack C, Favrod J. De la réhabilitation au rétablissement : l'expérience de Lausanne. *Info Psychiatr* 2013;89(3):227–32.
- [4] Chan SS, Ungvari GS. Maintenance therapy in schizophrenia: a critical comment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:277–81.
- [5] Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango) *Soc Sci Med* 1997;44:681–92.
- [6] Corrigan PW, Angell B, Davidson L, Marcus SC, Salzer MS, Kottsieper P, et al. From adherence to self-determination: evolution of a treatment paradigm for people with serious mental illnesses. *Psychiatr Serv* 2012;63:169–73.
- [7] Corrigan PW, Liberman RP, Engel JD. From noncompliance to collaboration in the treatment of schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry* 1990;41:1203–11.
- [8] Deegan P. Recovery as a journey of the heart. *Psychiatr Rehabil J* 1996;19(3):91–7.
- [9] Deegan PE. The lived experience of using psychiatric medication in the recovery process and a shared decision-making program to support it. *Psychiatr Rehabil J* 2007;31:62–9.
- [10] Deegan PE, Drake RE. Shared decision-making and medication management in the recovery process. *Psychiatr Serv* 2006;57:1636–9.
- [11] Dollfus S. Formes débutantes des schizophrénies. *Ann Med Psychol* 2009;167:78.
- [12] Farrelly S, Lester H, Rose D, Birchwood M, Marshall M, Waheed W, et al. Barriers to shared decision-making in mental health care: qualitative study of the Joint Crisis Plan for psychosis. *Health Expect* 2016;19(2):448–58.
- [13] Favrod J, Nguyen A, Fankhauser C, Ismailaj A, Hasler JD, Ringuet A, et al. Positive emotions program for schizophrenia (PEPS) : a pilot intervention to reduce anhedonia and apathy. *BMC Psychiatry* 2015;15:231.
- [14] Favrod J, Rexhaj S, Bardy S, Ferrari P, Hayoz C, Moritz S, et al. Sustained antipsychotic effect of metacognitive training in psychosis: a randomized-controlled study. *Eur Psychiatry* 2014;29:275–81.
- [15] Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000;321(7273):1371–6.
- [16] Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:173–88.
- [17] Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications. *CNS Drugs* 2007;21:911–36.
- [18] Hamann J, Langer B, Winkler V, Busch R, Cohen R, Leucht S, et al. Shared decision-making for in-patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114.
- [19] Heinrichs DW, Carpenter Jr WT. Prospective study of prodromal symptoms in schizophrenic relapse. *Am J Psychiatry* 1985;142:371–3.
- [20] Henderson C, Lee R, Herman D, Dragatsi D. From psychiatric advance directives to the joint crisis plan. *Psychiatr Serv* 2009;60:1390–1.
- [21] Herz MI, Melville C. Relapse in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1980;137:801–5.
- [22] Jacobson N, Greenley D. What is recovery? A conceptual model and explication. *Psychiatr Serv* 2001;52:482–5.
- [23] Kane JM, Rifkin A, Quitkin F, Nayak D, Saraf K, Ramos-Lorenzi JR, et al. Low dose fluphenazine decanoate in maintenance treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res* 1979;1:341–8.
- [24] Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:13–23.
- [25] Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:1081–90.
- [26] Kirsch P, Ronshausen S, Mier D, Gallhofer B. The influence of antipsychotic treatment on brain reward system reactivity in schizophrenia patients. *Pharmacopsychiatry* 2007;40:196–8.
- [27] Lambert M, Conus P, Lambert T, McGorry PD. Pharmacotherapy of first-episode psychosis. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:717–50.
- [28] Lehman AF, Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB, Goldberg R, et al. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2003. *Schizophr Bull* 2004;30:193–217.
- [29] Lehman AF, Steinwachs DM. Patterns of usual care for schizophrenia: initial results from the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) Client Survey. *Schizophr Bull* 1998;24:11–20 [discussion -32].
- [30] Leucht S, Heres S, Kissling W, Davis JM. Pharmacological treatment of schizophrenia. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2013;81:e1–3.
- [31] Lieberman JA. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia: efficacy, safety and cost outcomes of CATIE and other trials. *J Clin Psychiatry* 2007;68:e04.
- [32] Marder SR, Van Putten T, Mintz J, Lebell M, McKenzie J, May PR. Low- and conventional-dose maintenance therapy with fluphenazine decanoate. Two-year outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:518–21.
- [33] Martin DJ, Garske JP, Davis MK. Relation of the therapeutic alliance with outcome and other variables: a meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:438–50.
- [34] Palazzolo J, Midol N, Candau J. Vers une gestion autonome de la médication en psychiatrie ? Approche anthropologique. *Ann Med Psychol* 2008;166:717–26.
- [35] Priebe S, McCabe R. Therapeutic relationships in psychiatry: the basis of therapy or therapy in itself? *Int Rev Psychiatry* 2008;20:521–6.
- [36] Priebe S, Richardson M, Cooney M, Adedeji O, McCabe R. Does the therapeutic relationship predict outcomes of psychiatric treatment in patients with psychosis? A systematic review. *Psychother Psychosom* 2011;80:70–7.
- [37] Priebe S, Watts J, Chase M, Matanov A. Processes of disengagement and engagement in assertive outreach patients: qualitative study. *Br J Psychiatry* 2005;187:438–43.
- [38] Sampson S, Joshi K, Mansour M, Adams CE. Intermittent drug techniques for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:960–1.
- [39] Stacey D, Legare F, Col NF, Bennett CL, Barry MJ, Eden KB, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD001431.
- [40] Stein BD, Kogan JN, Mihalyo MJ, Schuster J, Deegan PE, Sorbero MJ, et al. Use of a computerized medication shared decision-making tool in community mental health settings: impact on psychotropic medication adherence. *Community Ment Health J* 2013;49:185–92.
- [41] Takeuchi H, Suzuki T, Bies RR, Remington G, Watanabe K, Mimura M, et al. Dose reduction of risperidone and olanzapine and estimated dopamine D(2) receptor occupancy in stable patients with schizophrenia: findings from an open-label, randomized, controlled study. *J Clin Psychiatry* 2014;75:1209–14.
- [42] Takeuchi H, Suzuki T, Remington G, Bies RR, Abe T, Graff-Guerrero A, et al. Effects of risperidone and olanzapine dose reduction on cognitive function in stable patients with schizophrenia: an open-label, randomized, controlled, pilot study. *Schizophr Bull* 2013;39:993–8.
- [43] Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Mimura M. Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: a systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res* 2012;134:219–25.
- [44] Uchida H, Suzuki T, Takeuchi H, Arenovich T, Mamo DC. Low dose vs. standard dose of antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Bull* 2011;37:788–99.
- [45] Vaillé C, Védie C, Azorin JM. Mort subite, antipsychotiques et schizophrénie. *Ann Med Psychol* 2011;169:269–75.
- [46] Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JD, van Kammen DP, Tohen M. Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:49–55.
- [47] Watts J, Priebe S. A phenomenological account of users' experiences of assertive community treatment. *Bioethics* 2002;16:439–54.
- [48] 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;70:913–20.