

LETTRE PHARMACOPSY GRAND'EST

Quoi de neuf, psy ?

N°74 JANVIER 2025

Quétiapine : un seul médicament vous manque et tout est dépeuplé ...

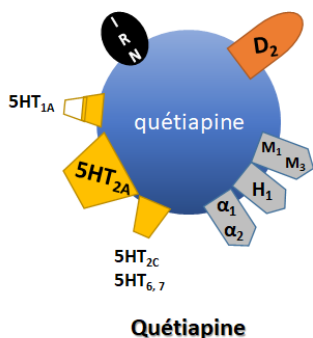
Hervé Javelot^{1,2} & Amélie Rousseau-Voisin³

¹CREPP Grand'Est, EPSAN, Brumath, ²Service Pharmacie, EPSAN

³Service Pharmacie, CH Rouffach

Pharmacologie & indications/usages de la quétiapine

La quétiapine est un antipsychotique atypique (parfois décrit comme appartenant aux MARTA ou *Multi Acting Receptor Targeted Antipsychotics* = antipsychotiques avec de multiples cibles d'action, comme l'olanzapine, la clozapine et +/- la loxapine).



Schématisation des cibles réceptologiques de la quétiapine (modifié d'après Stephen M. Stahl, Psychopharmacologie Essentielle, 4^{ème} Edition, 2015)

La quétiapine est considérée régulièrement comme une sorte de "couteau Suisse" de la psychopharmacologie en raison de ses indications diversifiées :

- Indications de l'AMM :
 - **Schizophrénie** (400-800mg/j)
 - **Troubles bipolaires**
 - Épisodes maniaques modérés à sévères (400-800mg/j)
 - Épisodes dépressifs majeurs (200-600mg/j)
 - Prévention des récurrences des épisodes maniaques ou dépressifs, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine (300-800mg/j)
 - **Dépression** : traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un trouble dépressif majeur, et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie (150-300mg/j)
- Usage hors AMM :
 - Anxiété : 50-150mg/j
 - Insomnies : 25-75mg/j

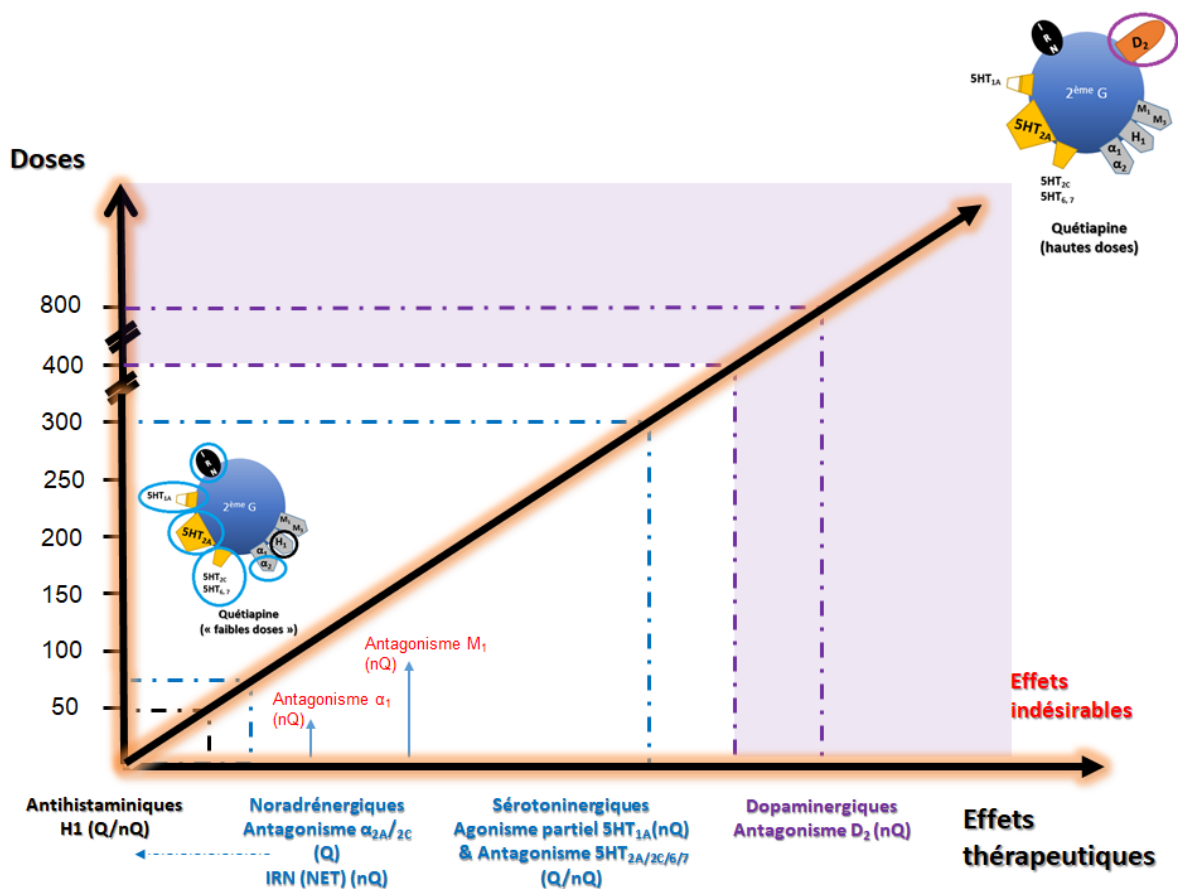


CREPP

crepp@ch-epsan.fr

EPSAN Etablissement Public
de Santé Alsace Nord

Cette multiplicité d'indications et d'usages hors AMM sont guidées par une pharmacologie atypique (parmi les antipsychotiques atypiques) conférant une certaine séquentialité d'effets en fonction des doses :



Schématisation des actions pharmacologiques de la quétiapine en fonction des doses (cours Antipsychotiques. H Javelot. Formacat, 2025)
Q = quétiapine et nQ = norquétiapine (métabolite actif de la quétiapine)

Rupture sur la disponibilité de la quétiapine ☹

L'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) a informé le 26/09/24 que des tensions d'approvisionnement étaient en cours depuis le 16/09/24. De manière récente beaucoup de praticiens ont pu constater que les patients ne parviennent plus à obtenir de quétiapine dans les différentes pharmacies de ville.

1/ Propositions d'adaptations thérapeutiques de l'ANSM

Ces tensions accentuées ont conduit l'ANSM à faire des propositions de réorientation thérapeutiques le 30/01/25 :

[Actualité - Fortes tensions d'approvisionnement en quétiapine \(Xeroquel LP et génériques\) : premières conduites à tenir - ANSM](#)

Ces informations sont reprises ci-après :

Information pour les prescripteurs

N'initiez aucun traitement par quétiapine **sauf pour les patients présentant un épisode dépressif caractérisé dans le cadre d'un trouble bipolaire.**

Pour toutes les autres indications, **dès que cela est possible, prescrivez une alternative** adaptée selon la situation du patient. **La quétiapine ne doit pas être utilisée en dehors des indications prévues par son autorisation de mise sur le marché.** Nous rappelons que la prise en charge de l'insomnie ne fait pas partie de ces indications.

Recommandations d'alternatives thérapeutiques

Les médicaments contenant de la rispéridone, de la palipéridone, de l'amisulpride et ceux à base de dérivés du valproate (divalproate de sodium et valpromide) font déjà l'objet de tensions d'approvisionnement. Ils ne doivent pas être prescrits en alternative à la quétiapine.

Pour le traitement de la schizophrénie

- Alternatives de première intention : aripiprazole (per os) ou olanzapine (per os)
- Alternatives de seconde intention : antipsychotiques de première génération.

Nous rappelons que les médicaments à base d'aripiprazole injectable ne peuvent être utilisés qu'après stabilisation avec aripiprazole per os.

Pour le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires

- Alternatives de première intention : sels de lithium LI, carbamazépine, olanzapine, aripiprazole (per os)
- Alternative de deuxième intention : halopéridol, ziprasidone (AAC)
- Alternative de troisième intention : chlorpromazine (per os).

Pour la prévention des récurrences des épisodes maniaques ou dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine

Les alternatives sont :

- En prévention des épisodes maniaques : aripiprazole, olanzapine, sels de lithium LI, carbamazépine
- En prévention des épisodes dépressifs : sels de lithium LI, lamotrigine, carbamazépine.

Pour rappel, la prescription de quétiapine dans cette indication n'est pas remboursée

Pour le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un trouble dépressif majeur (TDM) et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie

Nous vous invitons à consulter les recommandations de la Haute autorité de santé (HAS) et de l'Association française de psychiatrie biologique et de neuropharmacologie (AFPBN) pour prescrire une alternative.

2/ Propositions d'adaptations thérapeutiques du CREPP Grand'Est

- Concernant les **options de changement de traitement dans la schizophrénie et le trouble bipolaire** (épisodes maniaques et prévention des récurrences des épisodes maniaques) il est rappelé que l'olanzapine est la substance avec la plus grande parenté pharmacologique avec la quétiapine et peut donc se concevoir en première intention de manière transitoire.

→ Pour remplacer quétiapine 300mg LP et 400mg LP :

- Si option olanzapine :

- 300mg quétiapine LP = 7.5mg olanzapine (en une prise le soir)
- 400mg quétiapine LP = 10mg olanzapine (en une prise le soir)

Equivalences théoriques d'après Leucht et al., 2016 et le collège méditerranéen de psychiatrie (<http://cmpsy-switch.com/Le-Switch>)

- Concernant les **options de changement de traitement dans la prévention des récurrences des épisodes dépressifs, la mise en place**
 - de la lamotrigine se conçoit avec la prise en considération de la durée nécessaire pour obtenir une posologie efficace (6 semaines pour atteindre la posologie cible et jusqu'à 3 semaines pour obtenir ensuite des taux plasmatiques stables = autrement dit une évaluation à 2 mois ½ s'avère souvent nécessaire pour bien juger de l'efficacité de la lamotrigine),
 - du lithium se conçoit même de manière transitoire dans l'attente d'un retour de la disponibilité de la quétiapine.
- Concernant les **options de changement de traitement pour un traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs** (réponse insuffisante à la monothérapie antidépressive)
= les options thérapeutiques sont celles de la « potentialisation » d'un antidépresseur, tel que proposé dans les recommandations de l'AFPPN (versions 2017 et 2024) que nous avons rappelé dans des lettres l'année dernière (N°65 FEVRIER 2024 et N°66 MARS 2024).

→ En 1^{ère} intention les recommandations de 2017 peuvent s'appliquer :

Stratégies de potentialisation recommandées en 1 ^{ère} intention	
ISRS	— Quétiapine : 50-150mg/j (<300mg/j)
IRSNa	- Lithium : 0,5-0,8mmol/L (>0,4mmol/L)
Tricycliques	(0,4-0,6 en 1 ^{ère} intention)

→ **potentialisation par le lithium** : s'inspirer en 1^{ère} intention de la fourchette basse des lithémies proposées dans les recommandations de 2019 (voir Lettre N°26 MAI 2020) : 0,4-0,6 mEq/L.

Stratégies de potentialisation possibles en 2 ^{ème} intention	
ISRS	- Aripiprazole : 2,5-10mg/j (<15mg/j)
IRSNa	- Hormone thyroïdienne (T ₃) : 25-50µg/j
Tricycliques	(passage à 50µg/j si pas de rép. à 1 sem.)
	- Lamotrigine : 200-400mg/j
(introduction lente ; monitoring plasmatique après 1 mois de poso stable)	

→ **potentialisation par l'aripiprazole** : doses initiales plus faibles en 1^{ère} intention : 2mg à 5mg/j (titration possible avec la solution buvable d'aripiprazole) (Furukawa et al., 2022).



- Concernant les **options de changement de traitement pour des usages anxiolytiques et/ou hypnotiques (hors AMM)**

→ En général ces options sont retenues dans des contextes d'échec/résistance aux traitements standards de l'anxiété (aigu : benzodiazépines, antihistaminiques (hydroxyzine) et chronique : antidépresseurs) et de l'insomnie (benzodiazépines, antihistaminiques (alimémazine), daridorexant) avec une recherche d'un effet « contenant/canalissant/tassant ».

→ Dans cette optique il faut noter que les options ci-après (tout comme la quétiapine) ne sont pas validées dans ces indications et peuvent se concevoir comme des stratégies temporaires pour aider les patients dans leurs symptomatologies :

→ Les stratégies ci-après orientent en priorité, pour des raisons de parenté pharmacologiques, vers l'olanzapine et la loxapine, mais des options alternatives (comme par exemple la cyamémazine / Tercian®) peuvent se concevoir :

Equivalences théoriques d'après Leucht et al., 2016 et le collège méditerranéen de psychiatrie (<http://cm psy-switch.com/Le-Switch>)

→ **Pour remplacer quétiapine 50 mg LP :**

- Si option olanzapine :

- 50mg quétiapine LP = 1.25mg olanzapine
- 100mg quétiapine LP = 2.5mg olanzapine

- Si option loxapine :

- 50mg quétiapine LP = 5mg loxapine
- 100mg quétiapine LP = 10mg loxapine à répartir sur la journée

→ En pratique : pour les petites posologies à 50mg/j de quétiapine LP = il peut être envisagé de faire un switch vers olanzapine 1.25mg/j (1/4 de comprimés avec coupe comprimés) ou loxapine 5mg/j (sol buv)

= si prise répétées en journée par ex 50mg de quétiapine matin midi et soir à visée anxiolytique = possible de faire soit olanzapine 1.25mg 3x/j ou loxapine 5mg (sol buv) 3x/j

Idem sur le principe pour 100mg/j de quétiapine LP = équivalence vers 2.5mg/j d'olanzapine ou 10mg/j de loxapine (si quétiapine 100mg/ prise plusieurs fois par jour, on va vers olanzapine 2.5mg ou loxapine 10mg plusieurs fois par jour).

→ **Pour remplacer quétiapine 300mg LP et 400mg LP :**

- Si option olanzapine :

- 300mg quétiapine LP = 7.5mg olanzapine (en une prise le soir)
- 400mg quétiapine LP = 10mg olanzapine (en une prise le soir)

- Si option Loxapine :

- 300mg quétiapine LP = 30mg à répartir sur la journée
- 400mg quétiapine LP = 40mg à répartir sur la journée

L'ensemble des équivalences proposées sont théoriques et nécessitent des adaptations à la clinique et à la tolérance de chaque patient.

Le CREPP Grand'Est peut être contacté pour toute demande de protocolisation individualisée :

03 88 64 61 70 ligne directe et crepp@ch-epsan.fr.

Références

ANSM. <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/quetiapine-lp-xeroquel-lp-50-mg-300-mg-et-400-mg-comprime-a-liberation-prolongee-quetiapine-fumarate-de>

ANSM. **Actualité - Fortes tensions d'approvisionnement en quétiapine (Xeroquel LP et génériques) : premières conduites à tenir - ANSM**

Charpeaud T et al. French Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and Fondation FondaMental task force: Formal Consensus for the management of treatment-resistant depression. Encephale. 2017;43(4S):S1-S24.

Yrondi A et al. French Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology (AFBPN) guidelines for the management of patients with partially responsive depression and treatment-resistant depression: Update 2024. Encephale. 2024;S0013-7006(24)00019-8.

Furukawa Y et al. Optimal dose of aripiprazole for augmentation therapy of antidepressant-refractory depression: preliminary findings based on a systematic review and dose-effect meta-analysis. Br J Psychiatry. 2022;221(2):440-447.



Centre de Ressources et d'Expertise de Psychopharmacologie

141 avenue de Strasbourg

67170 Brumath

crepp@ch-epsan.fr

EPSAN Etablissement Public
de Santé Alsace Nord