

# Comment prescrire la quétiapine

En étant évidence based



DR MICHAEL SIKORAV

AOÛT 31, 2024



24



10



Partag

Ceci est un post mis à jour de ce que j'avais fait sur LinkedIn. Je pense que c'est un affaire de santé publique, et donc je le remets sur le substack.

Pour ceux qui en connaissent déjà le contenu, voici juste une photo des deux types comprimés de quétiapine les plus fréquents (ils sont tous en forme LP), et du paracétamol pour référence.



Le comprimé de gauche se casse très mal et donne un goût pâteux en bouche très désagréable.

Au passage, c'est incroyable le nombre de patients qui consomment plus de paracétamol que les doses recommandées; mais ça sera pour une autre fois.

Je poursuis donc sur la quétiapine:

C'est en France le **seul** traitement ayant l'AMM dans le trouble bipolaire de type 2, et pourtant sa prescription est truffée de pièges.

L'un des plus importants effets secondaire est la sédation matinale - jusqu'à 50% dans les études **fournies par le laboratoire lui-même**.

Il faut avoir pris 50 mg de quétiapine une fois pour se rendre compte de la puissance sédative de la molécule

Heureusement, il existe deux solutions pour réduire les concentrations plasmatique

matinales, l'une en réduisant la dose, l'autre en augmentant la libération nocturne. Je commence par la première.

L'histoire nous sert souvent:

D'abord voulue comme un équivalent de clozapine sans problématique d'agranulocytose, la quétiapine était alors délivrée sous une forme libération immédiate (IR) et donnée deux fois par jour car on pensait que l'occupation des D2 devait être constante

Le laboratoire ayant manufacturé la quetiapine s'est vite rendu compte que l'efficacité de la molécule n'était pas au rendez-vous, et peut-être même moindre que celle de autres antipsychotiques dans la schizophrénie.

On parle de molécules qui coûtent des milliards à fabriquer, il fallait donc une solution

Il y a beaucoup plus de patients atteints de troubles de l'humeur que de schizophrénie, notamment au moins 3 fois plus de troubles bipolaires.

Il y avait donc là un marché énorme.

Pour récupérer la FDA approval - soit l'équivalent de l'autorisation de mise sur le marché (l'AMM), il faut pouvoir donner deux études positives de la molécule à la FDA

On peut discuter des heures sur la pertinence d'études sur 8 semaines dans une maladie chronique comme le trouble bipolaire, mais c'est un autre débat.

Avant de faire les études, le laboratoire a réuni ses KOL - ce sont les **Key Opinion Leaders**, des académiques qui reçoivent de l'argent du laboratoire pour ensuite faire des présentations; ça existe aussi en France, évidemment.

La salle est donc pleine de KOL, le fabricant annonce qu'il veut faire une étude sur dépression bipolaire et qu'il va utiliser la même dose que dans la schizophrénie, soit 600mg.

Silence de mort dans la salle, les praticiens sachant très bien que cette dose n'est et ne sera pas du tout tolérée chez des patients ayant des problématiques thymiques

C'est ensuite que le porte parole du laboratoire a dit "ok alors on dit 300mg ?

Et c'est ainsi que la dose a été choisie 🙄

Pas sur des études type ROC (Receiver Operating Characteristic; j'en reparlerai) ou autre, ça a été décidé au pif en 30 secondes.

Ils ont fait les études qui ont été positives - le blinding étant impossible avec de la quétiapine ça n'est même pas des RCTs - et la dose de 300mg est arrivée dans le package insert - la notice d'utilisation présente dans la boîte.

Note: quand je parle de blinding, j'entends par là que les patients dans ces études ne sont en réalité pas en aveugle.

C'est comme avec la MDMA. Les patients qui reçoivent la quétiapine savent tout de suite qu'ils ne sont pas sous le placebo, et donc l'efficacité de la molécule est surestimée; parce que l'effet placebo n'est pas complètement corrigé.

L'expérience clinique a ensuite montré qu'une bonne part de patients seront très bien à 150-200mg par jour et que la sédation à 300mg est souvent intolérable.

On note donc, le VIDAL ne dit pas tout, si on veut faire de l'evidence based médecine faut aller chercher les vraies preuves.

Je continue:

Il fallait pouvoir aider les patients bipolaires au sens large, et donc les phases maniaques et les dépressions sévères - où le temps presse.

Problème, la quétiapine dans sa forme immédiate (IR) entraîne des hypotensions

sévères si on fait des instaurations trop rapides.

Momentum parfait pour le laboratoire qui allait pouvoir faire d'une pierre deux coup fabriquer de la quétiapine extended release (XR) ou libération prolongée (LP) et obtenir la FDA approval pour le trouble bipolaire avec celle-ci, et donc booster les ventes de la quétiapine, sortie en 1997, qui arrivait au bout de son brevet.

Là où ça commençait mal, c'est que les praticiens avaient déjà remarqué avec la IR que de donner la dose en une prise au coucher (qhs, du latin quaque hora somni) a lieu de 3 fois par jour (tid, ter in die) permettait de diminuer la sédation.

Le laboratoire a donc fait les études, en comparant la sédation avec la quétiapine X et IR.

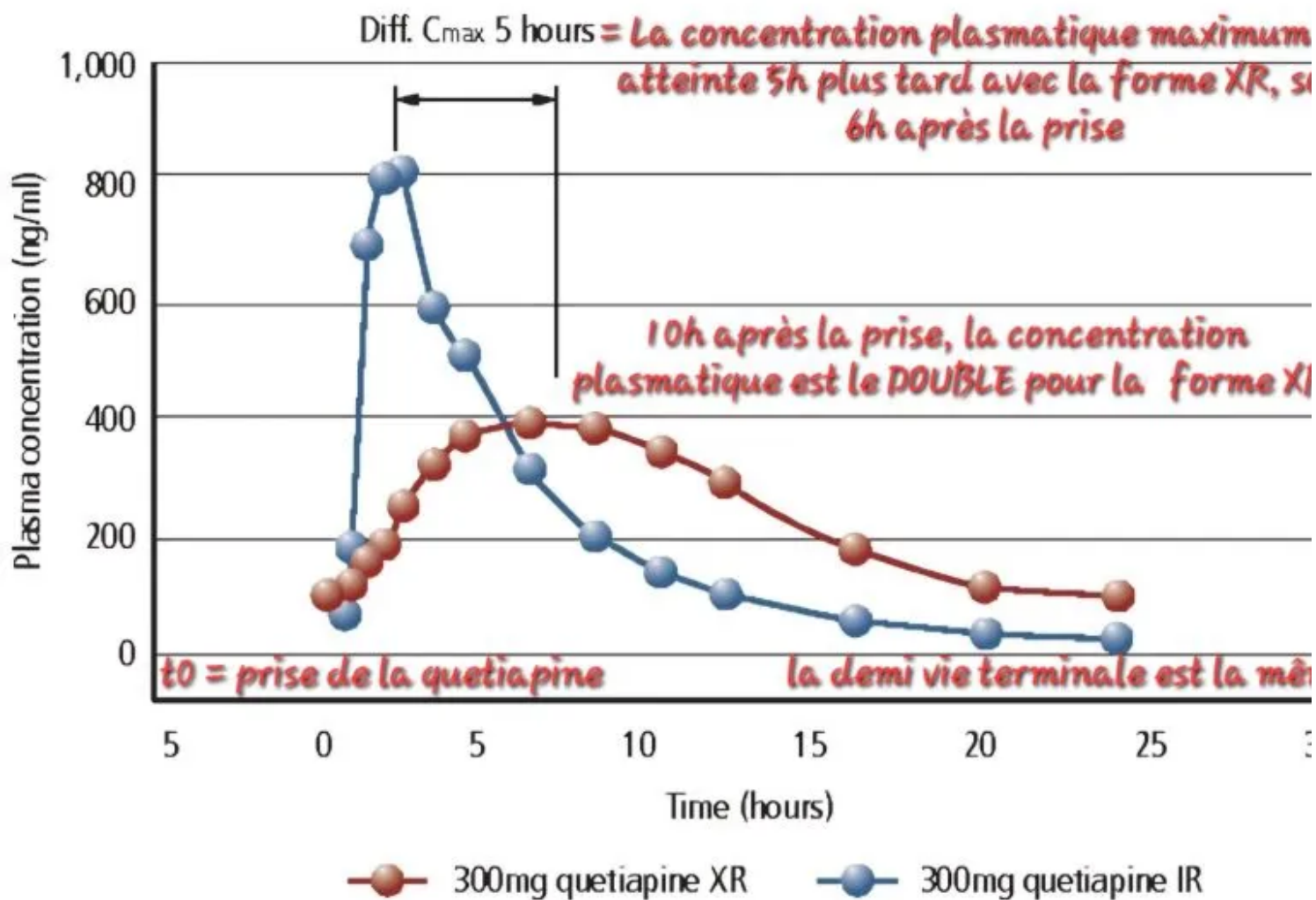
Les représentants du laboratoire et les KOL vantaient que la quétiapine XR était moins sédative.

On a tous lu les papiers sur le sujet, l'astuce est que la quétiapine XR était donnée en qhs et la IR tid.

Dans cette situation il est évident que la prise tid est beaucoup moins bien tolérée qu'une prise qhs, parce que les patients ont de la quétiapine plein le cerveau en pleine journée.

Problème: quand on compare la quetiapine XR et IR toutes les deux en qhs, la quétiapine IR est nettement moins sédative, et ne marche pas moins bien

La concentration plasmatique au réveil est **deux fois moindre avec la forme immédiate**, je vous joins la courbe annotée:



Maximum plasma peak levels illustrated for quetiapine immediate-release (IR) and extended-release (XR) formulations. Source: AstraZeneca.

La demi vie terminale est la même pour les deux molécules - notez le, on s'en servira plus tard.

Pour le côté sédation chez les troubles thymiques, c'est plus que raté.

Mais ça va plus loin.

On se rappelle que le laboratoire voulait une libération la plus lente possible pour qu'il soit possible de faire une titration plus rapide.

Pas de chance, la quétiapine XR a un pic plasmatique plus précoce quand absorbée

avec le bol alimentaire - contrairement à la majorité des médicaments

La quetiapine XR augmente aussi son aire sous la courbe (AUC) de 20-30% - autrement dit la quantité totale de médicament absorbé - quand elle est prise lors d'un repas.

! Ce n'est pas le cas de la quétiapine IR, notez le, ça nous servira.

### **C'est donc de là que vient la préconisation de la prendre à jeun.**

Mais si ce qui gêne c'est la sédation, on a tout intérêt à la donner avec un repas - ou au moins 500-800 kcal dont des lipides - et surtout pas 2h après.

Autre option, faute de mieux, c'est de la donner le soir 1h avant le repas.

Ca ne marche que pour les chronotypes très précoces, la quétiapine à 18h c'est une soirée qui va se faire sous la sédation .

Nous (les psychiatres) nous sommes donc fait avoir à plusieurs reprises.

Le laboratoire AstraZeneca a berné les psychiatres de plusieurs façons:

1) En faisant croire que dans le trouble bipolaire la forme XR était plus adéquate que IR car c'est celle utilisée dans les études soumises à la FDA en 2008.

Aujourd'hui encore, la quétiapine IR n'a toujours pas la FDA approval pour la dépression bipolaire, malgré son efficacité identique.

2) En faisant croire que la quétiapine XR est moins sédatrice, alors que quand la quétiapine est donnée en une prise le soir, la IR est mieux tolérée.

3) En faisant croire que 300mg était une dose cible raisonnable pour la dépression bipolaire

4) En mettant en place une étude où ils ont fait un **sevrage rapide de tous leurs**

**psychotropes à tous les patients** avant de mettre la quétiapine, on en a déjà parlé

On rappelle au passage que les deux études fournies à la FDA sont un mélange de patients de type 1 et 2, ce qui n'est tout simplement pas satisfaisant - mais il n'y avait rien de mieux à l'époque pour le type 2 donc la FDA a fermé les yeux.

Retour en France où nous n'avons carrément pas de quétiapine IR.

Je rappelle les avantages de cette dernière par rapport à la forme LP:

- Plus pratique d'utilisation, 30 minutes après la prise vous êtes en train de dormir.
- Sédation nocturne plus importante, donc meilleur somnifère.
- Pas d'impact de la prise de nourriture sur l'absorption.

Comment vous faites quand vous revenez du resto à minuit avec de la quétiapine XR vous attendez 2h avant de la prendre ?

- Moins de sédation matinale car concentration deux fois moindre lors du réveil.

Il existe comme toujours des exceptions, les patients âgés qui se réveillent la nuit pour aller uriner avec une hypertrophie bénigne de prostate.. mais on évite de prescrire la quétiapine à ces patients de toute façon:

Comment faire ?

Vous vous souvenez que la demie vie terminale est identique pour les deux formes, 7h.

C'est donc bien la libération qui donne cette propriété à la forme XR - c'est parfois plus compliqué avec une augmentation de la demi vie, ça n'est encore une fois ici pas le cas.

La solution la plus simple, c'est de rompre l'enrobage du comprimé, en le faisant

croquer ou écraser, et de la prendre la nuit en une fois, au coucher.

Les excipients seront libérés en buccal et pas dans l'estomac, donc il est prudent d proposer un rinçage de bouche au décours.

A défaut, on peut faire pilonner les comprimés avant l'ingestion.

**!** Ceci n'est pas un guide de prescription de la quétiapine, il existe d'autres subtilités qui doivent être discutées avec le médecin prescripteur.

Ceci est un exemple de ce qui se passe si on ne mobilise pas son esprit critique.

Quand on voit une indication de traitement, on doit aller chercher comment elle a été décidée, pourquoi ces doses, quelle population, quelle durée, etc..

**!** La hantise des médecins n'est pas de faire une erreur médicale  
Notre hantise, c'est de faire une erreur médicale de façon systématique et répétée.

C'est ce qui se passe si on prescrit de la quétiapine comme écrit dans le VIDAL.

Psychiatrie Internationale est une publication  
soutenue uniquement par ses lecteurs, sans  
lien d'intérêt avec les laboratoires  
pharmaceutiques. N'hésitez pas à devenir un  
abonné gratuit ou payant pour soutenir mon  
travail.



24 Likes

← Précédent

Suivant ·

## Discussion à propos de ce post

Commentaires

Restacks



Écrivez un commentaire...



Vaihere CHABOT  24 sept.

 Liké par Dr Michael Sikorav

Historique très intéressant, notamment sur la manière dont la reco XR s'est construite vis à vis de la Li. Pas du tout de manière scientifique, dès l'internat je m'étais déjà questionnée sur cet objet à 300 mg ! Quand pour d'autres "50-100 mg ne servaient à rien".

 LIKER (1)  RÉPONDRE

 PA



Pierre H. Vincke  31 août 2024

 Liké par Dr Michael Sikorav

Très intéressant, merci pour ce partage.

 LIKER (1)  RÉPONDRE

 PA

8 commentaires supplémentaires...

Substack est le foyer de la grande culture