

**MÉMOIRE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE ET DES COLLECTIVITÉS**

**Soutenu publiquement le 11 septembre 2020
Par M^{lle} Marion VARLET**

**conformément aux dispositions réglementaires en vigueur
tient lieu de**

THÈSE EN VUE DU DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Optimisation thérapeutique du lithium en psychiatrie :
mise en place d'un suivi pharmaceutique spécifique
à l'EPSM de l'Agglomération lilloise**

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Thierry DINE

Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Faculté de Pharmacie de l'université de Lille
Groupe Hospitalier Loos-Haubourdin

Directeur de mémoire :

Madame le Docteur Elisabeth ZAWADZKI

Pharmacien Praticien Hospitalier
Etablissement Public de Santé Mentale de l'Agglomération Lilloise

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON

Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Faculté de Pharmacie de l'université de Picardie Jules Verne
Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Madame le Docteur Pauline FOURNIER

Psychiatre Praticien Hospitalier
Etablissement Public de Santé Mentale de l'Agglomération Lilloise

**MÉMOIRE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE ET DES COLLECTIVITÉS**

**Soutenu publiquement le 11 septembre 2020
Par M^{lle} Marion VARLET**

**conformément aux dispositions réglementaires en vigueur
tient lieu de**

THÈSE EN VUE DU DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Optimisation thérapeutique du lithium en psychiatrie :
mise en place d'un suivi pharmaceutique spécifique
à l'EPSM de l'Agglomération lilloise**

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Thierry DINE

Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Faculté de Pharmacie de l'université de Lille
Groupe Hospitalier Loos-Haubourdin

Directeur de mémoire :

Madame le Docteur Elisabeth ZAWADZKI

Pharmacien Praticien Hospitalier
Etablissement Public de Santé Mentale de l'Agglomération Lilloise

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON

Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Faculté de Pharmacie de l'université de Picardie Jules Verne
Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Madame le Docteur Pauline FOURNIER

Psychiatre Praticien Hospitalier
Etablissement Public de Santé Mentale de l'Agglomération Lilloise



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective :	Régis BORDET
Vice-présidente ressources :	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie

Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique

M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOThIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques

Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurie	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AINS = Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM = Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
 β -HCG = Hormone Chorionique Gonadotrope
CAPI = Centre d'Accueil Psychiatrique Intersectoriel
CMP = Centre Médico-Psychologique
COMEDIMS = Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles
CPAA = Centre Psychiatrique d'Accueil et d'Admission
CPAM = Caisse Primaire d'Assurance Maladie
DPI = Dossier Patient Informatisé
ECG = Electrocardiogramme
EEG = Electroencéphalogramme
EPP = Evaluation des Pratiques Professionnelles
EPSMal = Etablissement Public de Santé Mentale de l'Agglomération Lilloise
IP = Intervention Pharmaceutique
LI = Libération Immédiate
LP = Libération Prolongée
NFS = Numération Formule Sanguine
PUI = Pharmacie à Usage Intérieur
RCP = Résumé des Caractéristiques du Produit
RGPD = Règlement Général sur la Protection des Données
SFPC = Société Française de Pharmacie Clinique
SFPT = Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique
STP = Suivi Thérapeutique Pharmacologique
TSH = Thyroid Stimulating Hormone
UPG = Unité de Psychiatrie Générale

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de bon usage du lithium	77
Annexe 2 : Fiche de suivi des patients sous lithium	81
Annexe 3 : Trame du compte-rendu d'interprétation des lithiémies	82
Annexe 4 : Questionnaire de satisfaction	84

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution des consommations de lithium et de valproate, et de l'activité de l'EPSMal entre 2011 et 2019.....	37
Figure 2 : Processus d'analyse des écarts avant/après dans un programme d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP)	39
Figure 3 : Répartition des patients inclus sur les périodes 1 et 2 en fonction de la forme prescrite ...	46
Figure 4 : Répartition des non-conformités des dosages en fonction de leur motif	49
Figure 5 : Répartition des lithiémies interprétables et comprises dans la cible thérapeutique en fonction du contexte de dosage pour la période 1 et la période 2	51
Figure 6 : Répartition des lithiémies interprétables et inférieures à la cible thérapeutique en fonction du contexte de dosage pour la période 1 et la période 2	51
Figure 7 : Répartition des lithiémies interprétables et supérieures à la cible thérapeutique en fonction du contexte de dosage pour la période 1 et la période 2	52
Figure 8 : Répartition des interventions pharmaceutiques formulées pendant la période 2 en fonction du sujet abordé.....	53
Figure 9 : Prise en compte des interventions pharmaceutiques.....	53
Figure 10 : Réponses au questionnaire envoyé aux médecins de l'établissement.....	54
Figure 11 : Le « lithiomètre »	64

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Concentrations plasmatiques cibles en lithium recommandées en fonction de la forme pharmaceutique et de l'horaire de prélèvement du dosage	33
Tableau 2 : Caractéristiques de la population étudiée	45
Tableau 3 : Répartition des patients inclus en fonction de leur secteur de rattachement	45
Tableau 4 : Répartition des patients inclus en fonction du site d'hospitalisation	46
Tableau 5 : Nombre de dosages réalisés en fonction du service du patient concerné	47
Tableau 6 : Nombre de dosages réalisés en fonction du site d'hospitalisation du patient concerné ..	47
Tableau 7 : Nombre de dosages réalisés en fonction du type de service d'hospitalisation du patient concerné	48
Tableau 8 : Nombre de lithiémies réalisées par patient sur la période considérée	48
Tableau 9 : Répartition des lithiémies réalisées en fonction du contexte du dosage	48
Tableau 10 : Nombre de lithiémies comprises dans la cible thérapeutique, inférieures ou supérieures à la cible thérapeutique parmi les dosages interprétables.	49
Tableau 11 : Nombre de lithiémies comprises dans la cible thérapeutique, inférieures ou supérieures à la cible thérapeutique parmi les dosages non interprétables	50
Tableau 12 : Nombre de dosages compris dans la cible thérapeutique, inférieurs et supérieurs à la cible thérapeutique parmi les dosages interprétables en fonction de la forme de lithium prescrite.....	52
Tableau 13 : Prise en compte des interventions pharmaceutiques formulées en fonction de leur type	54

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	11
LISTE DES ANNEXES	11
LISTE DES FIGURES.....	13
LISTE DES TABLEAUX	13
I. INTRODUCTION.....	19
II. GÉNÉRALITÉS ET CONTEXTE DE L'ÉTUDE.....	21
A. Lithium.....	21
1. Historique	21
2. Mécanismes d'action.....	21
3. Paramètres pharmacocinétiques	22
4. Indications thérapeutiques et propriétés	22
a. Troubles bipolaires	22
b. Autres indications du lithium	24
c. Prévention du suicide.....	24
d. Propriétés neuroprotectrices	25
5. Modalités de prescription	25
6. Effets indésirables	25
7. Surveillance	27
8. Contre-indications	28
9. Grossesse et allaitement	28
10. Sujets âgés.....	28
11. Surdosage et toxicité.....	29
12. Interactions médicamenteuses	30
B. Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP).....	31
1. Généralités sur le STP	31
2. Application du STP au lithium	32
a. Justification des dosages pour le lithium	32
b. Conditions pré-analytiques et interprétation dans le cas du lithium.....	32
c. Interprétation du résultat en fonction de l'heure de prélèvement	32
d. Méthode de titration progressive du lithium.....	33
e. Fréquence de réalisation des dosages	33
f. Lithiémie intra-érythrocytaire	34
C. Contexte de l'étude.....	34

1.	Méfiance vis-à-vis du lithium et freins à l'utilisation	34
2.	Réglementation sur le Valproate et ses dérivés.....	35
3.	Tensions d'approvisionnement.....	36
4.	Etat des lieux des consommations de lithium (Téralithe®).....	36
5.	Suivi et données préliminaires	37
6.	Pharmacie clinique	38
III.	OBJECTIFS	38
IV.	PATIENTS ET MÉTHODE	39
A.	Type d'étude	39
B.	Population étudiée.....	39
C.	Critères d'inclusion et d'exclusion	40
D.	Données recueillies et méthode de recueil.....	41
E.	Note réglementaire.....	41
F.	Objectifs	41
G.	Critères d'étude.....	42
H.	Méthodes de réalisation des lithiémies de l'EPSMal	43
I.	Actions d'amélioration des pratiques mises en place.....	43
J.	Evaluation du retour des cliniciens	44
K.	Statistiques.....	44
V.	RÉSULTATS.....	45
A.	Données générales sur la population étudiée	45
1.	Patients.....	45
2.	Prescriptions de lithium.....	46
B.	Données sur les dosages de lithium réalisés.....	46
C.	Interprétabilité des dosages.....	49
D.	Cible thérapeutique.....	49
E.	Interventions pharmaceutiques.....	52
F.	Retours des cliniciens	54
VI.	DISCUSSION	55
A.	Vérification des objectifs et analyse des résultats.....	55
1.	Données générales	55
2.	Cible thérapeutique.....	55
3.	Conformité des dosages	56
4.	Nombre de dosages réalisés.....	57
5.	Interventions pharmaceutiques	58
6.	Retours des médecins	58

B.	Points forts de l'étude	58
C.	Limites de l'étude	59
D.	Adéquation aux recommandations de suivi.....	60
E.	Pertinence des valeurs de référence de lithiémie	62
1.	Variabilité entre les recommandations	62
2.	Prise en compte de la clinique	63
3.	Vers une personnalisation de la cible thérapeutique ?.....	64
F.	Difficultés rencontrées en pratique clinique.....	65
G.	Perspectives et axes d'amélioration	66
VII.	CONCLUSION	69
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	71
	ANNEXES.....	77

I. INTRODUCTION

Utilisé depuis près de 60 ans pour son activité thymorégulatrice, le lithium conserve une place de « gold standard » dans le traitement des troubles bipolaires [1]. Mais en raison d'une marge thérapeutique étroite, il est considéré comme un médicament à risque. Il reste associé auprès des cliniciens à l'image d'une thérapeutique « dangereuse », difficile à manier, nécessitant un suivi lourd et complexe [2,3]. En pratique, en raison de ces craintes, certaines alternatives thérapeutiques plus récentes sont alors privilégiées malgré une efficacité souvent moins documentée [4]. Cependant, il est aujourd'hui clairement démontré qu'une surveillance adaptée permet une utilisation sécurisée du lithium [5].

Suite à la nouvelle réglementation sur la prescription et la dispensation du Valproate et de ses dérivés (Dépakote® et Dépamide®) et dans le contexte plus récent de tensions d'approvisionnement sur ces molécules, un report de prescriptions vers le lithium semble se dessiner au sein de l'EPSM de l'agglomération lilloise alors que la tendance était plutôt au déclin depuis plusieurs années.

Face à ce constat et dans une dynamique de renforcement de la place du pharmacien clinicien, il nous a paru pertinent de nous intéresser au bon usage du lithium à l'EPSMaI.

Ce projet a été mené sous la forme d'un programme d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) portant sur la réalisation des lithiémies dans l'établissement. Dans ce cadre, différentes actions d'amélioration ont été menées afin de sécuriser l'utilisation du lithium, notamment la mise en place d'un suivi pharmaceutique spécifique des patients traités par ce thymorégulateur. Ce suivi vise à guider les médecins par l'interprétation des résultats de lithiémies et la proposition d'adaptations posologiques.

Le but de ce mémoire est donc de décrire la mise en place de ces actions d'amélioration et d'évaluer leur impact sur la qualité de la prise en charge des patients sous lithium, en particulier sur le monitoring de leur lithiémie.

II. GÉNÉRALITÉS ET CONTEXTE DE L'ÉTUDE

A. Lithium

Le lithium, présenté sous forme de sels, est un psychotrope de la classe des thymorégulateurs. La forme utilisée en France est le carbonate de lithium, commercialisé sous le nom de spécialité Téralithe®. Son AMM [6,7] mentionne deux indications :

- la prévention des rechutes des troubles bipolaires et des états schizo-affectifs intermittents ;
- le traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque.

Dans la suite du mémoire, le terme « lithium » désignera les sels de lithium, principe actif utilisé en thérapeutique.

1. Historique

Les propriétés anti-maniaques du lithium ont été évoquées pour la première fois par le psychiatre australien John Cade en 1948. Cependant, en raison de leur toxicité, les sels de lithium ne seront pas utilisés avant les années 60. Les travaux de Schou et Baastrud vont alors permettre de sécuriser l'utilisation de cette molécule en déterminant des zones thérapeutiques et en montrant l'intérêt des dosages sériques. Avec la réalisation des premières études versus placebo, ils vont apporter la preuve de son efficacité dans les troubles bipolaires. Ainsi, l'utilisation du lithium se généralise en psychiatrie dans les années 70-80 [4,8]. Cette avancée a permis de révolutionner la prise en charge des troubles bipolaires et de transformer le pronostic de la maladie.

2. Mécanismes d'action

Bien qu'il soit utilisé depuis plus de 50 ans, le mécanisme d'action du lithium n'est pas encore complètement élucidé. Il agirait sur des cibles pharmacologiques multiples, au niveau récepteuriel et intracellulaire. Ainsi, il modulerait l'activité des neurotransmetteurs (notamment le glutamate, la dopamine et le GABA) en agissant sur les systèmes de seconds messagers, sur les flux ioniques transmembranaires (action mimétique avec le sodium par exemple) et sur l'activité des facteurs de transcription. Un des mécanismes les plus décrits est sa capacité à inhiber la protéine GSK-3 (Glycogen synthase kinase-3) qui est un messager central des voies de signalisation induisant l'apoptose [1,9].

De plus, il aurait une action neurotrophique et neuroprotectrice, augmentant le volume global de substance grise [9]. Une étude récente vient d'ailleurs renforcer l'hypothèse selon laquelle

le lithium améliorerait la plasticité cérébrale en augmentant la densité dendritique dans la région frontale [10].

3. Paramètres pharmacocinétiques

Il est important de tenir compte des caractéristiques pharmacocinétiques du lithium car elles ont de nombreuses implications cliniques qui seront abordées par la suite.

Les sels de lithium sont rapidement absorbés au niveau digestif, à près de 100%. Ils ne sont pas métabolisés. Le volume de distribution est peu élevé de l'ordre de 0,8 L/kg. De faible poids moléculaire, le lithium diffuse bien au niveau cérébral (avec un pic de concentration dans le cerveau 24 heures après l'ingestion, mais également dans le placenta et le lait maternel [6,7]. Plus de 95% de son élimination est rénale. En effet, non lié aux protéines plasmatiques, il est entièrement filtré au niveau glomérulaire puis il est réabsorbé à 80%, principalement au niveau du tube contourné proximal par compétition avec le sodium [9,11]. Sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de 24 heures. L'état d'équilibre est donc atteint après minimum 5 jours de traitement.

4. Indications thérapeutiques et propriétés

a. Troubles bipolaires

L'indication historique du lithium est le trouble bipolaire. Il s'agit d'une pathologie chronique sévère. Elle touche en France entre 1 et 2,5% de la population, avec un sex-ratio proche de 1. L'entrée dans la maladie est souvent précoce entre 15 et 25 ans [12]. Les troubles bipolaires se définissent par des changements pathologiques de l'humeur et de l'énergie, qui peuvent être soit augmentées (manie ou hypomanie), soit diminuées (dépression) avec des intervalles libres plus ou moins longs entre chaque épisode [13]. Actuellement, les classifications distinguent deux grands sous-types selon la polarité dominante : les troubles bipolaires de type I et II, mais les présentations cliniques sont souvent très hétérogènes [1].

Les troubles bipolaires figurent dans la liste établie par l'OMS des 10 pathologies les plus invalidantes [14], en raison de leurs retentissements sévères sur la vie psychique et sociale. Pourtant, le diagnostic n'est souvent pas posé avant une dizaine d'années, retardant une prise en charge adéquate [1]. De plus, la maladie est associée à un surrisque de mortalité avec une diminution de l'espérance de vie d'environ 10 ans [15]. Cette mortalité accrue s'explique notamment par le taux de suicide élevé (cause d'environ 15% des décès chez les patients non traités) [1] mais aussi par les nombreuses comorbidités associées et les prises de risque. La prise en charge de la maladie doit être globale, à la fois médicamenteuse mais également psychothérapeutique, psychosociale et psychoéducatrice [16]. Le traitement

pharmacologique est souvent caractérisé par une mauvaise observance. Le diagnostic précoce et la prise en charge adéquate des patients bipolaires constituent donc un enjeu important de santé publique.

Depuis les travaux des années 60, de nombreuses autres études ont démontré l'efficacité du lithium dans toutes les phases des troubles bipolaires, faisant de cette molécule le traitement pharmacologique de référence dans cette pathologie. Cependant, les dernières décennies ont vu l'émergence de nombreuses alternatives thérapeutiques dans cette indication reléguant le lithium au second plan en raison de ses difficultés de maniement et de sa toxicité. On peut citer les anticonvulsivants (Valproate et dérivés, Carbamazépine, Lamotrigine) ainsi que les antipsychotiques de seconde génération, dits « atypiques » (Aripiprazole, Olanzapine, Quétiapine, Risperidone)[1].

- **Episode maniaque**

Le traitement de 1^{re} intention des épisodes maniaques repose sur une monothérapie par lithium, valproate ou antipsychotique atypique. Le lithium est un traitement de choix de ces épisodes maniaques [1]. Son efficacité dans cette indication a été clairement démontrée dans de nombreuses études contrôlées versus placebo. Cependant en pratique, 6 à 10 jours peuvent être nécessaires avant de constater un réel effet. Son action est moins rapide que celle des antipsychotiques atypiques [9]. Aussi, dans les manies sévères, une association peut être nécessaire, par exemple lithium ou valproate associé à un antipsychotique atypique [17].

- **Episode dépressif bipolaire (ou dépression bipolaire)**

Les recommandations sont moins consensuelles dans cette indication, avec des niveaux de preuve variables [18]. Le lithium peut être utilisé dans le traitement de l'épisode de dépression bipolaire lorsque les symptômes sont modérés, mais avec une efficacité moindre que dans le cas de l'épisode maniaque. Les antipsychotiques atypiques sont une alternative efficace dans cette indication [17].

- **Episode mixte**

La prise en charge de ces épisodes est plus complexe en raison de la nécessité de traiter à la fois les symptômes maniaques et dépressifs. Le recours au lithium dans cette indication est peu consensuel mais il peut être utilisé dans certaines associations [17].

- **Prévention du trouble bipolaire**

La monothérapie par lithium demeure le « gold standard » dans la prévention des rechutes et des récidives des troubles bipolaires, que la polarité thymique prédominante soit maniaque ou dépressive [17]. Par exemple, une étude a démontré que le risque de rechute était 4 fois

plus faible sous lithium versus placebo après 6 et 12 mois de traitement, avec un meilleur effet préventif sur les rechutes maniaques que sur les rechutes dépressives [1].

Cinq autres molécules ont l'AMM dans cette indication : Valproate, Olanzapine, Quétiapine, Aripiprazole et Carbamazépine. En cas d'échec de la monothérapie, des associations entre ces molécules peuvent être envisagées [1].

L'étude internationale BALANCE publiée en 2010 a cependant démontré que le lithium, seul ou en association, était plus efficace que le valproate seul pour prévenir les récurrences [19].

L'observance du traitement reste un élément primordial, puisqu'un arrêt brutal du lithium conduit dans 60 à 80% des cas à une récurrence [9]. Son maintien pendant au minimum 2 ans est nécessaire pour réellement évaluer l'efficacité, puisque des fluctuations thymiques peuvent persister, surtout au cours des premiers mois [1]. Environ 2/3 des patients seront répondeurs au traitement, dont la moitié excellents répondeurs. De nombreux facteurs sont à prendre en compte pour prédire la réponse des patients au traitement [4].

b. Autres indications du lithium

Le lithium peut s'avérer utile dans plusieurs autres indications :

- la dépression résistante : le lithium peut être associé à un antidépresseur dans les dépressions résistantes afin de potentialiser son action [1,4,9] ;
- les troubles schizoaffectifs (indication pour laquelle le lithium a l'AMM depuis 1994) [6,7,20] et certains troubles du comportement : le lithium est efficace dans les comportements agressifs et impulsifs [1].

c. Prévention du suicide

Plusieurs études ont mis en évidence l'effet « anti-suicide » du lithium, indépendamment de son effet thymorégulateur. Grâce à son action anti-impulsive et anti-agressive, il permet de réduire significativement le risque de suicide et les conduites suicidaires [21]. Il s'agit d'ailleurs du seul traitement ayant démontré une efficacité pour prévenir le suicide [4]. Ainsi, une méta-analyse de 2013 conclut à une diminution de près de 90% du nombre de suicide chez les patients bipolaires sous lithium en comparaison au placebo et de plus de 60% des décès toutes causes confondues. Un effet similaire est retrouvé dans la dépression unipolaire [22]. Cette propriété du lithium renforce sa place de choix dans le traitement des troubles bipolaires, pathologie dans laquelle la prévention du risque suicidaire demeure une préoccupation majeure des cliniciens.

d. Propriétés neuroprotectrices

Le lithium posséderait des propriétés neuroprotectrices chez les patients bipolaires traités à long terme [1]. Il semble que ses effets sur la libération des neurotransmetteurs et sur les cascades de signalisation favorisent la viabilité des neurones en les protégeant de la neurotoxicité et de l'apoptose. Ces données sont renforcées par les études d'imagerie qui montrent des modifications cérébrales structurelles comme une augmentation du volume de substance grise chez les patients sous lithium au long cours [9]. Ces découvertes ouvrent la voie à de nouvelles perspectives quant à l'utilisation de cette molécule. De plus en plus d'études recherchent d'ailleurs maintenant un possible bénéfice chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer [23].

5. Modalités de prescription

Le carbonate de lithium (Téralithe®) est commercialisé en France sous deux formes :

- la forme à libération immédiate dosée à 250mg (Téralithe® LI 250mg) : la posologie initiale est de 2 ou 3 comprimés répartis en 2 à 3 prises par jour ;
- la forme à libération prolongée dosée à 400mg (Téralithe® LP 400mg) : l'instauration se fait à 1 ou 2 comprimés par jour en une prise unique le soir.

Dans les deux cas, il est recommandé de prendre le traitement pendant les repas pour une meilleure tolérance digestive.

Puis l'adaptation posologique est progressive par palier d'un-demi comprimé en fonction des lithiémies. En cas de substitution entre les deux formes, 1,5 comprimé de Téralithe® LP 400mg équivaut environ à 2 comprimés de Téralithe® 250mg [6,7].

6. Effets indésirables

Les effets indésirables liés au lithium sont fréquents puisqu'au moins 2/3 des patients y sont sujets. Ils constituent une des principales causes de non-adhésion au traitement [5]. Il est donc important d'en informer le patient au préalable. Ils sont le plus souvent dose-dépendants.

Certains auteurs suggèrent que la forme LP en prise unique journalière permettrait de limiter les effets indésirables grâce à des concentrations plasmatiques plus stables dans la journée avec moins de pics plasmatiques. Cela aurait notamment un effet bénéfique sur les effets indésirables rénaux en limitant la polyurie [9,24]. En outre, la forme LP présente l'avantage de favoriser l'observance, essentielle à une efficacité thérapeutique.

Les effets indésirables digestifs de type nausées, vomissements, diarrhées et dysgueusie (goût métallique) sont fréquents en début de traitement et souvent transitoires. Ils peuvent être atténués par la prise du traitement pendant les repas [5].

En ce qui concerne la sphère neurologique, on retrouve fréquemment des tremblements à l'initiation du traitement, souvent au niveau des mains. Ils régressent eux aussi le plus souvent spontanément. En cas de persistance, il est possible de diminuer la posologie, de passer à la forme LP ou d'ajouter un traitement bêtabloquant non cardiosélectif type Propranolol [5]. D'autres symptômes tels que des vertiges, troubles de la vision, autres syndromes extrapyramidaux voire convulsions peuvent survenir, signant généralement un surdosage. Des atteintes cérébelleuses sont alors possibles. De rares cas d'un syndrome appelé SILENT (Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity) ont déjà été rapportés : il s'agit de dysfonctionnements cérébelleux persistants avec ataxie ou démarche instable, probablement irréversibles [4].

Concernant les effets rénaux, la prise de lithium est souvent associée à un syndrome polyuro-polydypsique lié à une diminution de la capacité de concentration des urines (diabète insipide néphrogénique). Ce phénomène, souvent de mécanisme fonctionnel, est en général réversible. L'utilisation de la forme LP pourrait limiter ces symptômes [25]. Par ailleurs, la prise de lithium pendant plusieurs années peut conduire à une diminution du débit de filtration glomérulaire. Néanmoins, cette diminution est modérée et d'évolution lente, parfois réversible à l'arrêt du traitement. L'évolution vers une insuffisance rénale terminale et irréversible est rare, estimée à 0,5% des patients [25,26].

Sur le plan endocrinien, la prise de lithium est associée à un risque de dysthyroïdies : hypothyroïdie (6 fois plus fréquente que dans la population générale [26]), goître euthyroïdien ou plus rarement hyperthyroïdie. Ces anomalies peuvent être transitoires pendant les 6 premiers mois. Si une hypothyroïdie persiste, elle ne constitue pas une indication à l'arrêt du lithium mais doit être corrigée par supplémentation. Par ailleurs, les patients présentent un risque accru d'hyperparathyroïdie et d'hypercalcémie associée. Selon la sévérité, la prise en charge consiste en une simple surveillance ou parfois en un arrêt du lithium. En cas de persistance, une prise en charge médico-chirurgicale peut être nécessaire [25]. Au total, les auteurs estiment que 25% des patients sont concernés par des anomalies thyroïdiennes et/ou parathyroïdiennes [26]. Des troubles sexuels sont possibles ainsi qu'une prise de poids modérée, à anticiper par la mise en place de mesures hygiéno-diététiques [5].

Au niveau psychique, les patients peuvent présenter une certaine sédation, une léthargie, une obnubilation ou des troubles cognitifs, affectifs ou émotionnels.

D'autres effets indésirables notables sont rapportés : une hypotonie, des troubles cardiaques tels que bradycardie, troubles du rythme, troubles de repolarisation, allongement du QT, des troubles dermatologiques (éruption acnéiforme ou psoriasiforme, alopecie), ainsi qu'une hyperleucocytose sur le plan biologique [1].

7. Surveillance

En raison de ces nombreux effets indésirables possibles, il est nécessaire de réaliser un bilan pré-thérapeutique complet ainsi qu'un suivi clinico-biologique régulier sous traitement.

Ainsi, le bilan pré-thérapeutique inclut un examen clinique avec pesée, prise de tension artérielle, ECG (en particulier pour les patients avec des antécédents cardiaques), voire EEG en cas d'antécédents comitiaux.

Il comprend également un bilan biologique complet :

- bilan hématologique (NFS, plaquettes),
- ionogramme sanguin,
- calcémie,
- glycémie à jeun,
- bilan rénal (créatininémie, urémie, clairance à la créatinine),
- recherche d'une protéinurie,
- bilan thyroïdien (TSH plasmatique +/- T3, T4) pour correction d'une éventuelle hypothyroïdie avant la mise sous traitement,
- pour la femme en âge de procréer, dosage des β -HCG et si nécessaire instauration d'une méthode de contraception [1,27].

La surveillance se fait ensuite tout au long du traitement, à raison d'une à deux fois par an. Elle associe un suivi clinique (poids, tension artérielle, fréquence cardiaque), une recherche des éventuels effets indésirables (goitre thyroïdien, troubles digestifs, soif, polyurie, sédation, tremblements, manifestations cutanées, etc.) et le suivi biologique des paramètres cités précédemment, notamment la surveillance de la fonction rénale et thyroïdienne [27].

Il n'existe pas de consensus strict dans les recommandations internationales concernant les paramètres à suivre et la fréquence de suivi, mais toutes se rejoignent sur la nécessité d'un monitoring régulier pour garantir la sécurité d'utilisation [17,28]. Une surveillance adéquate permet de gérer efficacement les risques liés à l'utilisation du lithium en réévaluant régulièrement le rapport bénéfice/risque du traitement.

8. Contre-indications

En raison des risques évoqués, plusieurs contre-indications strictes sont mentionnées dans le RCP du lithium : insuffisance rénale grave, régime sans sel, déshydratation, maladie d'Addison, insuffisance cardiaque, syndrome de Brugada et allaitement [6,7]. D'autres contre-indications relatives existent : hyponatrémie, dyskaliémie, antécédent d'AVC, tumeur, insuffisance hépatique sévère, coronaropathie sévère, troubles du rythme, hypothyroïdie, absence de collaboration du patient pour le suivi, insuffisance rénale modérée en cas d'impossibilité de contrôler de façon très stricte la lithiémie et la créatininémie [1].

9. Grossesse et allaitement

L'utilisation du lithium pendant le 1^{er} trimestre de grossesse est associée à un risque de malformations cardiaques chez environ 2,5% des nouveau-nés exposés, et en particulier de maladie d'Ebstein. Il est donc préférable d'éviter ce traitement pendant cette période et de privilégier un autre psychotrope [29].

Néanmoins, la grossesse, tout comme le post-partum, est associée à un risque élevé de rechute du trouble bipolaire chez la mère et le lithium peut être indispensable à l'équilibre maternel [4]. La décision de le maintenir ou non doit donc être prise au cas par cas en fonction du risque encouru par la mère. De plus, le traitement ne doit pas être interrompu brutalement à la découverte d'une grossesse [29].

En cas de poursuite du traitement chez la femme enceinte, une majoration de la posologie de lithium est souvent nécessaire, en raison de l'augmentation du volume de distribution et du débit de filtration glomérulaire. Puis dès l'accouchement, cette posologie est à rétablir à son niveau antérieur [9]. Une surveillance renforcée des lithiémies sera nécessaire tout au long de la grossesse, en particulier au 3^e trimestre, ainsi qu'une surveillance échographique spécialisée. Une suspension du lithium quelques jours avant l'accouchement pour éviter l'imprégnation du nouveau-né est parfois possible [9]. Un suivi spécialisé de l'enfant (surveillance cardiaque, rénale, thyroïdienne) sera mis en place après la naissance.

En raison du passage du lithium dans le lait maternel, l'allaitement est contre-indiqué [29].

10. Sujets âgés

Chez le sujet âgé bipolaire, le lithium est également le traitement recommandé en 1^{re} intention [30]. Son utilisation nécessite cependant certaines précautions. En effet, avec l'âge et les comorbidités, la fonction rénale est souvent plus altérée, ce qui se traduit par une diminution de l'élimination du lithium. Des doses plus faibles sont alors nécessaires pour

atteindre la fourchette thérapeutique. Par ailleurs, cette population est particulièrement concernée par la polymédication, ce qui pose souvent le problème des possibles interactions médicamenteuses avec le lithium [9,31].

De plus, le sujet âgé est plus sensible à la toxicité du lithium. Il peut présenter des signes de surdosage à des concentrations pourtant comprises dans la cible thérapeutique et habituellement bien tolérées par l'adulte jeune [9]. Il est donc prudent de viser une fourchette thérapeutique plus basse.

Ainsi, il est préconisé chez le sujet âgé d'utiliser des posologies plus faibles et d'augmenter plus progressivement les doses [6,7]. Le monitoring des lithiémies doit être renforcé : dosages plus rapprochés, et renouvelés dans les situations à risque comme lors des changements des autres thérapeutiques.

11. Surdosage et toxicité

Le lithium a la particularité d'être une molécule à marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire que sa toxicité survient à des concentrations sanguines proches de celles nécessaires à l'obtention d'une efficacité thérapeutique. Cela justifie donc une surveillance rapprochée.

Ainsi, dès 1,5mEq/L peuvent apparaître les premiers signes de surdosage, notamment digestifs (nausées, anorexie, diarrhées), neurologiques (tremblements amples des extrémités, ataxie, faiblesse musculaire, myoclonies, somnolence, troubles visuels, vertiges, confusion, hyperréflexie ostéo-tendineuse), une soif intense et des désordres hydroélectrolytiques. En cas de lithiémie supérieure à 2 mEq/L peuvent survenir confusion, crise comitiale, troubles du rythme cardiaque, voire coma. Il s'agit alors d'une urgence médicale nécessitant un arrêt du traitement, la réalisation d'une lithiémie en urgence, et, selon la gravité, le recours à une diurèse osmotique ou une épuration extrarénale [1,11].

Le surdosage peut être multifactoriel, lié bien sûr à l'administration d'une dose trop importante, mais aussi à une diminution de l'élimination rénale de lithium. C'est d'ailleurs la cause la plus souvent retrouvée dans les intoxications au lithium [32].

Comme nous l'avons vu, le lithium est entièrement filtré au niveau glomérulaire puis entre 70 et 90% sont réabsorbés par la même voie que les ions sodium. Toute modification de la physiologie rénale et de l'équilibre hydro-sodé peut par conséquent provoquer une accumulation du lithium : déshydratation, régime appauvri en sel, fièvre, vomissements, diarrhées, décompensation cardiaque, rénale, chirurgie, etc. sont donc des situations à risque.

L'autre grande cause de surdosage est l'association à un médicament interagissant avec l'élimination du lithium [11].

Certains auteurs recommandent d'ailleurs d'interrompre le lithium 48 à 72h avant une intervention chirurgicale sous anesthésie générale et de le réinstaurer lorsque l'état d'hydratation du patient est correct. De même, ils conseillent de suspendre le lithium lors d'un traitement par électroconvulsivothérapie en prévention d'éventuels symptômes neurologiques [4].

Un des meilleurs moyens de prévenir ce risque de surdosage, notamment chez les patients autonomes, est de les informer de ces situations à risque et de les éduquer sur la conduite à tenir [33].

12. Interactions médicamenteuses

La majorité des interactions médicamenteuses avec le lithium sont d'ordre pharmacocinétique, liées à une modification de son élimination rénale. Comme nous l'avons vu précédemment, le lithium est excrété à plus de 90% par le rein, avec un mécanisme de compétition avec le sodium lors de sa réabsorption au niveau du tubule proximal [11].

Les premiers médicaments concernés sont donc ceux qui ont un impact sur l'équilibre hydro-électrolytique. On peut donc citer les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ou « sartans »), mais aussi les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les corticoïdes. L'association à ces molécules est donc déconseillée [34], nécessitant, si elles sont indispensables, une surveillance renforcée des lithiémies pour adapter les posologies de lithium et ainsi prévenir les surdosages.

D'autres molécules (Méthyldopa, Métronidazole, Topiramate) peuvent également entraîner une augmentation de la lithiémie. Les mêmes précautions sont donc recommandées en cas d'association au lithium.

A titre plus anecdotique, des médicaments comme l'Acétazolamide, la Calcitonine ou la Théophylline augmentent au contraire l'élimination rénale du lithium. Cela conduit à une baisse des concentrations plasmatiques de lithium pouvant compromettre son efficacité.

D'autres interactions, moins documentées, d'ordre pharmacodynamique sont possibles. Il s'agit le plus souvent d'une potentialisation de la neurotoxicité. On peut citer notamment l'association à la Carbamazépine qui est déconseillée. Les autres associations constituent des « précautions d'emploi » nécessitant une surveillance clinique renforcée : association aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (majoration du risque de syndrome

sérotoninergique) ou aux neuroleptiques (majoration du risque de syndrome malin aux neuroleptiques ou d'intoxication au lithium) [6,7,34].

B. Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)

1. Généralités sur le STP

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) a été défini par l'Association internationale de suivi thérapeutique pharmacologique et de toxicologie clinique (IATDMCT). C'est une approche pluridisciplinaire qui consiste à déterminer, à partir de dosages des concentrations sanguines d'un médicament, la dose thérapeutique optimale pour un patient donné, c'est-à-dire la dose qui permet d'obtenir la meilleure efficacité tout en minimisant la toxicité autant que possible. Il s'agit donc d'une personnalisation des posologies. La démarche peut être synthétisée en 3 grandes étapes :

- Doser : dosage fiable et précis des concentrations sanguines en médicament
- Interpréter : interprétation critique du résultat en fonction des conditions de prélèvement et d'analyse, des données disponibles sur la relation concentration-effets (à la fois efficacité et toxicité) et des informations cliniques
- Ajuster : calcul et proposition d'une adaptation posologique. Le calcul de dose peut dans certains cas être réalisé au moyen de modèles pharmacocinétiques validés [35].

Le STP présente un intérêt pour certaines molécules qui répondent à plusieurs critères :

- une relation entre la concentration sanguine et les effets pharmacologiques établie
- une grande variabilité pharmacocinétique inter-individuelle
- une zone thérapeutique étroite
- l'absence d'autres critères d'évaluation permettant de juger de l'effet
- l'existence d'une méthode de dosage fiable et validée [36].

Ainsi, le STP ne s'applique pas ou n'est pas nécessaire pour tous les médicaments. Afin d'harmoniser les pratiques, le groupe de travail « STP » de la Société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT) a donc mené une évaluation du niveau de preuve du STP pour les principes actifs éligibles [37]. Le but est d'établir une classification des molécules en fonction du niveau de preuve de STP, d'« indispensable » à « restant à évaluer », et de formuler des recommandations pour la réalisation du STP molécule par molécule dans un livre référentiel [38].

2. Application du STP au lithium

a. Justification des dosages pour le lithium

En raison d'une marge thérapeutique étroite, d'une forte variabilité pharmacocinétique inter-individuelle, de la possibilité de nombreuses interactions médicamenteuses et de l'impact important de la fonction rénale sur la concentration sanguine, le STP a été qualifié d'« indispensable » pour le lithium par la SFPT [39]. Le suivi des lithiémies figure d'ailleurs dans le RCP des spécialités à base de lithium pour des raisons de sécurité [6,7]. La prise en charge médicale dépend en effet en partie de ces dosages. Ainsi, la SFPT a établi un référentiel d'interprétation clinico-biologique des dosages de lithium [40].

Dans le cas du lithium, le dosage ne sert en pratique courante qu'à adapter les doses. Il existe dans la littérature beaucoup de modèles pharmacocinétiques pour prédire les doses à administrer. Cependant, aucun n'est validé en pratique clinique ni recommandé par les consensus internationaux. C'est donc la méthode usuelle de titration empirique du lithium qui est utilisée [41].

b. Conditions pré-analytiques et interprétation dans le cas du lithium

Afin de pouvoir exploiter le résultat d'un dosage, il est nécessaire d'attendre que l'état d'équilibre soit atteint dans l'organisme, soit au minimum 5 demi-vies [39]. La demi-vie plasmatique du lithium étant d'environ 24h, le prélèvement doit donc être réalisé au moins 5 jours après l'instauration du traitement ou toute modification de posologie.

Pour le prélèvement, il est important de proscrire tout tube contenant de l'héparinate de lithium ou iodo-acétate, puisque cela fausserait le résultat. Le prélèvement est donc classiquement préconisé sur tube sec (tube rouge).

c. Interprétation du résultat en fonction de l'heure de prélèvement

L'heure de prélèvement est primordiale pour pouvoir interpréter le résultat du dosage.

La cible thérapeutique pour la concentration minimale efficace (ou concentration résiduelle) est de 0,5 à 0,8 mmol/L (ou mEq/L). Pour la forme à libération immédiate, cette concentration résiduelle est la concentration obtenue le matin, soit 12 heures après la dernière prise et juste avant la prise suivante. Pour la forme à libération prolongée, c'est celle obtenue le soir, soit 24 heures après la dernière prise et juste avant la prise suivante.

Pour la forme à libération prolongée, il est également possible d'effectuer le prélèvement le matin, 12 heures après la dernière prise et 12 heures avant la suivante pour doser la concentration intermédiaire. Dans ce cas, la cible thérapeutique est de 0,8 à 1,2 mmol/L (ou

mEq/L) [40]. C'est ce qui est fait le plus souvent en pratique. Ainsi, le dosage est réalisé le matin quelle que soit la forme prescrite.

Les concentrations plasmatiques cibles recommandées peuvent être synthétisées ainsi (Tableau 1) :

Forme pharmaceutique \ Horaire du dosage	Matin (12h après la dernière prise)	Soir (24h après la dernière prise)
Téralithe® LI 250mg	Concentration minimale : 0,5 – 0,8 mmol/L	/
Téralithe® LP 400mg	Concentration intermédiaire : 0,8 – 1,2 mmol/L	Concentration minimale : 0,5 – 0,8 mmol/L

Tableau 1 : Concentrations plasmatiques cibles en lithium recommandées en fonction de la forme pharmaceutique et de l'horaire de prélèvement du dosage

Ces valeurs de référence correspondent à celles indiquées dans les monographies du Téralithe® [6,7]. Elles sont reprises dans le référentiel de la SFPT [40]. Les différentes *guidelines* émises par les sociétés savantes des autres pays reprennent en général une lithiémie cible entre 0,6 et 0,8 mmol/L pour les phases de maintenance, sans préciser toutefois de quelle formulation il s'agit [17].

d. Méthode de titration progressive du lithium

La méthode décrite ici est celle qui est classiquement validée et utilisée en pratique clinique pour trouver la dose adéquate de lithium. Il ne s'agit pas de prédire cette dose mais de la définir par majoration progressive de la posologie [41].

L'instauration se fait donc à 1 ou 2 comprimés par jour en prise unique le soir pour la forme LP ou à 2 ou 3 comprimés répartis en 2 à 3 prises par jour pour la forme LI. Puis en fonction du résultat de la lithiémie réalisée 5 à 7 jours après l'instauration, la posologie est adaptée progressivement par palier d'½ comprimé. Des dosages seront réalisés tous les 5 à 7 jours jusqu'à atteindre la concentration cible sur 3 prélèvements successifs [4,6,7,27].

e. Fréquence de réalisation des dosages

Il a été démontré qu'un suivi régulier permettait de limiter la toxicité au long cours [5,28]. Ainsi, une fois la dose efficace atteinte, il est recommandé de contrôler la lithiémie toutes les semaines pendant un mois, puis tous les mois pendant 3 mois, puis régulièrement tous les 2 ou 3 mois [4,6,7,27].

En cas d'apparition de signes de surdosage, un contrôle sera également effectué.

Par ailleurs, beaucoup de situations exposent à un risque d'accumulation du lithium : déshydratation, épisode infectieux, association à un médicament interagissant avec l'élimination du lithium, etc. Dans toutes ces situations à risque, il est important d'anticiper en réalisant un suivi rapproché des lithiémies et de prévenir le surdosage en adaptant les posologies [4].

f. Lithiémie intra-érythrocytaire

Il est par ailleurs possible de doser la lithiémie intra-érythrocytaire qui serait un meilleur reflet de l'imprégnation intraneuronale en lithium. L'objectif se situe entre 0,2 et 0,4 mEq/L. Ce dosage est peu réalisé en pratique mais pourrait être utile notamment en cas de lithiémies plasmatiques instables, de signes de surdosage malgré une lithiémie plasmatique dans la fourchette thérapeutique, d'insuffisance rénale débutante ou chez le sujet âgé [1].

C. Contexte de l'étude

1. Méfiance vis-à-vis du lithium et freins à l'utilisation

Malgré une efficacité largement démontrée, force est de constater qu'en pratique le lithium n'est pas le traitement le plus utilisé dans les troubles bipolaires. Un déclin des prescriptions est même observé sur les 30 dernières années [42]. Paradoxalement, au cours des dernières décennies, de plus en plus d'études cliniques en faveur du lithium sont venues conforter sa place de « gold standard » [2] en prouvant son efficacité, voire sa supériorité.

Cette sous-prescription est objectivée par des études dans de nombreux pays [3]. Elle est particulièrement vraie en France. Une étude sur les pratiques de prise en charge des patients atteints de troubles bipolaires menée en Europe en 2010 a montré que le lithium ne concernait qu'un quart des prescriptions. Ce taux descendait à 20% en France [43]. De même, dans sa cartographie médicalisée des dépenses de santé sur l'année 2011-2012, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) soulignait que le lithium représentait moins de 5 % des initiations de traitement en monothérapie pour troubles bipolaires, loin derrière le Valproate (30 %) et la Risperidone (15 %) [44].

Cette tendance peut s'expliquer par plusieurs facteurs. Tout d'abord, le lithium reste associé à l'image d'une thérapeutique « dangereuse », difficile à manier, nécessitant un suivi lourd et complexe [3]. Cependant, il est aujourd'hui clairement démontré qu'une surveillance adaptée permet de sécuriser son utilisation [5,28]. De plus, il a été montré que certains risques avaient été surestimés, notamment en ce qui concerne la toxicité rénale [26]. Le dosage du lithium est quant à lui simple, rapide et peu coûteux [45]. La gestion du risque de toxicité reste donc un frein majeur à l'usage du lithium en pratique. En outre, il a un délai d'action plus important

que pour les antipsychotiques, ce qui peut poser problème dans la gestion des phases maniaques [42].

Ensuite, l'avènement de nombreuses alternatives thérapeutiques (antipsychotiques atypiques et anticonvulsivants), jugées moins dangereuses et plus simples d'utilisation, a éclipsé l'efficacité du lithium. Sur ce point, les politiques « marketing » agressives menées pour promouvoir l'utilisation de ces nouvelles molécules dans les troubles bipolaires pourraient en partie être responsables du déclin du lithium [42].

Enfin, cette méfiance vis-à-vis du lithium peut s'expliquer par une formation insuffisante sur la place de cette molécule et sur le management de sa prescription [2]. Mieux formés au maniement de cette molécule, les prescripteurs pourraient être plus enclins à y avoir recours.

Face à ce constat, l'Assurance maladie insistait en 2019 sur la nécessité de « réaffirmer la place du lithium en tant que thymorégulateur de première ligne » dans la proposition n°5 de son rapport sur la santé mentale [44].

2. Réglementation sur le Valproate et ses dérivés

Parmi les alternatives au lithium, le Valproate et ses dérivés sont une des options thérapeutiques majeures dans les troubles bipolaires et autres troubles de l'humeur. Ils présentent néanmoins un risque tératogène significatif, pouvant induire notamment des troubles du neurodéveloppement et des malformations chez les nouveau-nés exposés [46]. Ce risque est bien documenté depuis plusieurs années. Suite à une réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de ces molécules en 2014, l'ANSM a établi en 2015 une nouvelle réglementation concernant la prescription et la dispensation du Valproate et de ses dérivés [47]. Dans cette logique de réduction des risques, l'ANSM a décidé en juillet 2017 de renforcer les restrictions d'utilisation en contre-indiquant l'utilisation des médicaments à base de Valproate utilisés en psychiatrie chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer sans contraception efficace [48]. La prescription et la dispensation de ces molécules aux femmes en âge de procréer sont donc maintenant encadrées par des règles strictes : leur utilisation chez ces femmes n'est à envisager qu'en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives thérapeutiques et dans ce cas :

- la prescription est conditionnée par la mise en place d'une contraception efficace ;
- la prescription initiale annuelle est réservée à certains spécialistes (neurologues, psychiatres ou pédiatres) ;
- elle doit faire l'objet d'un accord de soins écrit et signé entre la patiente et le médecin spécialiste ;

- la dispensation nécessite la présentation du formulaire d'accord de soins, ainsi que de la prescription initiale annuelle du médecin spécialiste.

Etant donné que le trouble bipolaire se déclare le plus souvent chez l'adulte jeune, cette nouvelle réglementation concerne un nombre important de patientes. Cela a donc eu pour conséquence de limiter le recours à cette option thérapeutique, même si ces mesures ne sont pas encore totalement appliquées [49].

3. Tensions d'approvisionnement

Un autre facteur est venu récemment compliquer l'utilisation des anticonvulsivants. En effet, l'année 2019 a été marquée par des ruptures sur les spécialités à base de Valproate. Les tensions d'approvisionnement ont d'abord concerné le Valpromide (Dépamide®), conséquence d'un retrait de lot le 3 juillet 2019 [50]. La rupture en Valpromide (Dépamide®), à la fois sur les marchés hospitaliers et de ville, a conduit à des switches thérapeutiques vers le Divalproate de sodium (Dépakote®) puis vers le Valproate de sodium (Dépakine®), entraînant des tensions d'approvisionnement en chaîne pour toutes ces spécialités. Après un retour à la normale fin 2019, de nouvelles tensions d'approvisionnement sont apparues, conduisant l'ANSM à émettre une note d'information à ce sujet fin 2019 [51]. Dans son courrier, l'ANSM déconseille d'initier un traitement par Dépakote® ou Dépamide® chez les patients bipolaires et de privilégier le lithium, tout en rappelant qu'il reste le traitement de première intention dans cette indication.

4. Etat des lieux des consommations de lithium (Téralithe®)

Ces deux éléments de contexte sont à mettre en regard de l'évolution des consommations dans notre établissement pour les deux principales classes thérapeutiques utilisées dans les troubles bipolaires.

Le graphe ci-dessous reprend l'évolution du nombre d'unités dispensées par an par la PUI de l'EPSMal entre 2011 et 2019, d'une part pour les spécialités à base de lithium, d'autre part pour les spécialités à base de Valproate et dérivés.

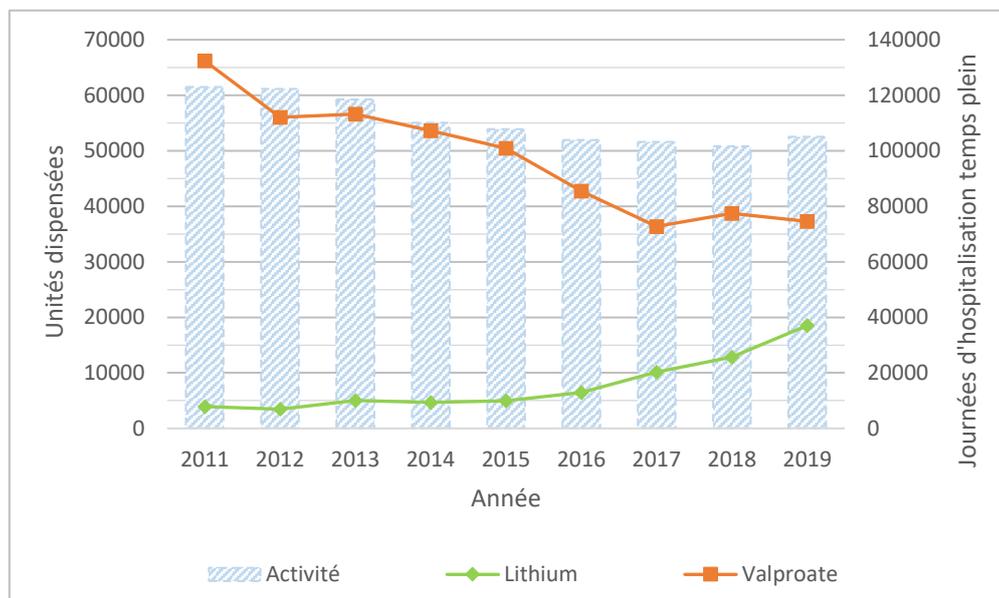


Figure 1 : Evolution des consommations de lithium et de valproate, et de l'activité de l'EPSMal entre 2011 et 2019

Sur l'axe de gauche : nombre d'unités dispensées par an pour les spécialités à base de lithium (Téralithe®) et pour les spécialités à base de valproate et dérivés (Dépakote® et Dépamide®)

Sur l'axe de droite : activité à l'EPSMal en nombre de journées d'hospitalisation temps plein par an

On constate clairement une augmentation de la consommation de lithium à partir de 2016 (+167% d'unités de Téralithe® LP 400mg dispensées entre 2016 et 2019) alors que les consommations stagnaient depuis 2011. Cette augmentation s'accélère sur les 2 dernières années. En parallèle, les consommations de Valproate et dérivés déclinent progressivement avec une diminution franche en 2016/2017. A noter que sur cette période, l'activité de l'établissement en hospitalisation temps plein diminue légèrement, passant de 123 002 journées d'hospitalisation temps plein en 2011 à 105 013 en 2019. Même s'il ne s'agit que de tendances au niveau d'un établissement, ce regain d'intérêt pour le lithium pourrait s'expliquer par le contexte actuel décrit précédemment.

C'est particulièrement cette augmentation des prescriptions de lithium qui a mené l'équipe pharmaceutique à s'intéresser au respect du bon usage du lithium dans l'établissement.

5. Suivi et données préliminaires

D'autres éléments nous ont également incité à mener un travail sur le bon usage du lithium à l'EPSMal. En effet, en tant que médicament à marge thérapeutique étroite, le lithium fait partie de la liste des médicaments à risque dans notre établissement. Une sécurisation spécifique des prescriptions est donc nécessaire [52]. Un suivi hebdomadaire des lithiémies des patients hospitalisés était déjà réalisé par les pharmaciens. Il semblait montrer que les recommandations de suivi n'étaient pas toujours respectées et qu'il était parfois difficile d'équilibrer les patients.

De plus, certains psychiatres avaient déjà fait part des difficultés qu'ils rencontraient concernant le monitoring des patients sous lithium. Les questions des soignants à ce sujet étaient également récurrentes.

6. Pharmacie clinique

En outre, cette démarche s'inscrit dans une dynamique de développement de la pharmacie clinique dans l'établissement. Cette volonté de promouvoir et développer les activités de pharmacie clinique est d'ailleurs confortée par l'ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016, relative aux pharmacies à usage intérieur [53]. Ainsi, le pharmacien est désormais tenu :

- « De mener toute action de pharmacie clinique, à savoir de contribuer à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé [...] et de concourir à la qualité des soins, en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins [...], et en y associant le patient ;
- D'entreprendre toute action d'information aux patients et aux professionnels de santé sur les produits de santé [...], ainsi que toute action de promotion et d'évaluation de leur bon usage ».

Ce texte reconnaît la pharmacie clinique comme nouvelle mission essentielle des PUI.

En 2019, en application de cette ordonnance, le décret n° 2019-489 relatif aux pharmacies à usage intérieur [54] vient définir les activités de pharmacie clinique : expertise pharmaceutique clinique des prescriptions ; réalisation de bilans de médication ; élaboration de plans pharmaceutiques personnalisés ; entretiens pharmaceutiques et autres actions d'éducation thérapeutique auprès des patients ; élaboration de la stratégie thérapeutique permettant d'assurer la pertinence et l'efficacité des prescriptions, et d'améliorer l'administration des médicaments.

III. OBJECTIFS

L'objectif de ce travail est de présenter la mise en place d'un programme d'amélioration des pratiques pour le monitoring des patients sous lithium, en particulier en ce qui concerne le suivi thérapeutique pharmacologique chez ces patients à l'EPSMa, puis ensuite d'évaluer l'impact et l'efficacité des actions mises en place. Le but est donc de promouvoir le bon usage du lithium et de sécuriser son utilisation dans l'établissement.

IV. PATIENTS ET MÉTHODE

A. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective comparative observationnelle et monocentrique réalisée à l'EPSM de l'Agglomération lilloise. Cette étude se déroule sur 2 périodes de 6 mois :

- Phase 1 : de janvier à juin 2019 inclus.
- Phase 2 : d'octobre 2019 à mars 2020 inclus.

La phase 1 correspond à un état des lieux des pratiques concernant le suivi des patients sous lithium dans l'établissement. Puis, plusieurs actions d'amélioration ont été mises en place à partir d'août 2019. La phase 2 consiste en une nouvelle évaluation après la mise en place de ce programme d'amélioration des pratiques. Ainsi, il s'agit d'une comparaison avant/après.

Cette étude s'inscrit donc dans le cadre d'un programme d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) avec pour objectif d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients sous lithium dans l'établissement. Elle a fait ainsi l'objet d'un enregistrement et d'une présentation comme démarche d'évaluation des pratiques professionnelles auprès de la sous-commission EPP de l'EPSMal.

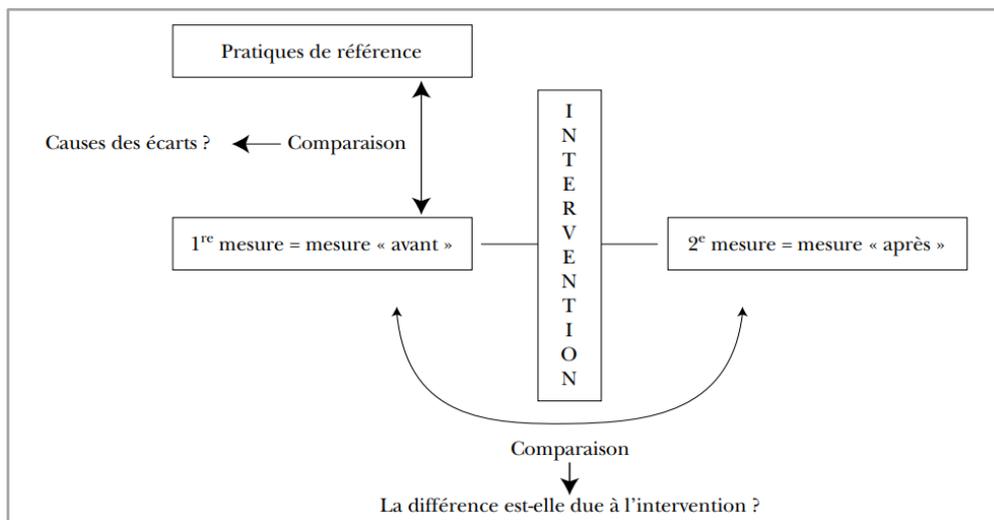


Figure 2 : Processus d'analyse des écarts avant/après dans un programme d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP)
D'après [55].

B. Population étudiée

L'étude a été réalisée chez les patients de l'EPSM de l'agglomération lilloise.

En psychiatrie, selon le principe de « sectorisation », les patients sont pris en charge par le secteur auquel ils sont rattachés en fonction de leur lieu de résidence. L'EPSMal prend en charge les patients souffrant de troubles psychiques des secteurs de Lille, Roubaix, Villeneuve d'Ascq et environs. Il englobe 8 secteurs de psychiatrie générale, 4 secteurs de psychiatrie

infanto-juvénile et 1 inter-secteur d'addictologie. Environ 90% des patients sont suivis en ambulatoire au sein des CMP. Les capacités d'hospitalisation de l'EPSMal comprennent 327 places dans des services d'hospitalisation temps plein, réparties de la manière suivante :

- 2 unités entrantes : CAPI pour les secteurs roubaisiens et CPAA pour les secteurs lillois
- une unité de psychiatrie générale (UPG) pour chaque secteur adulte : G12, G13, G14, G15 (secteurs roubaisiens) et G11, G22, G23, G24 (secteurs lillois)
- des cliniques intersectorielles : Clinique de Nouveau Monde, Clinique Jean Varlet, Clinique de l'Adolescent et Clinique d'Addictologie
- 3 unités de long séjour : unités du PATIO (Oasis, Maison bleue et Tremplin/Tosquelles)

Ces services sont situés géographiquement sur plusieurs structures dont le site Lucien Bonnafé à Roubaix (pour les secteurs roubaisiens G12, G13, G14 et G15 ; et le CAPI) et le site de Lommelet à Saint-André-Lez-Lille (pour les secteurs lillois G11, G22, G23 et G24 ; l'addictologie et les longs séjours).

Par ailleurs, l'EPSMal comprend 126 places d'hospitalisation de jour, 8 places d'hospitalisation de nuit, 24 appartements thérapeutiques, 8 places d'Accueil Familial Thérapeutique et 40 places en Maison d'Accueil Spécialisée.

C. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients inclus dans l'étude étaient les patients :

- hospitalisés à l'EPSMal en temps plein
- traités par lithium (que le traitement soit antérieur à l'hospitalisation ou instauré pendant le séjour)
- pour lesquels au moins un dosage de lithiémie a été réalisé pendant les périodes étudiées.

Étaient exclus de l'étude les patients :

- suivis en ambulatoire (au sein des CMP)
- hospitalisés en hôpital de jour (HDJ), en accueil familial thérapeutique (AFT) ou en programme de soins (PDS)
- hospitalisés en Maison d'accueil spécialisée (MAS)

En effet, pour les patients des CMP, HDJ, AFT ou PDS, les dosages de lithiémie sont majoritairement réalisés par des laboratoires de ville, ce qui rend les données difficilement accessibles. De plus, les traitements ne leur sont pas dispensés par la PUI de l'EPSMal. Concernant la MAS, il s'agit d'un établissement médico-social pour lequel nous n'avons pas accès aux données cliniques des résidents.

Les patients hospitalisés moins de 48 heures n'ont pas été inclus.

D. Données recueillies et méthode de recueil

Les données ont été recueillies de manière rétrospective à partir du dossier patient informatisé (logiciel Crossway®) et de la prescription informatisée (logiciel Pharma®). Sur la période 2, les données ont également été récupérées à partir des fiches de suivi patient (action d'amélioration mise en place). Elles ont été collectées dans un tableur Excel®. Pour chaque lithiémie réalisée, les données recueillies étaient :

- des données concernant le patient : secteur d'hospitalisation, âge, sexe, poids ;
- des données concernant la prescription : forme prescrite (Téralithe® LP 400mg ou LI 250mg), posologie journalière en nombre de comprimés, date d'instauration ou de réintroduction du traitement ;
- des données concernant le dosage : contexte de réalisation, délai depuis le dernier changement de posologie, heure de prélèvement, taux sanguin en mmol/L.

Sur la période 2, des données supplémentaires concernant les actions mises en place ont été collectées : interventions pharmaceutiques réalisées ; objet de l'intervention pharmaceutique (demande de suivi de la lithiémie, adaptation posologique, etc.) ; type d'intervention pharmaceutique réalisée (téléphonique, mémo, mail, orale dans le service) ; nombre de comptes-rendus d'interprétation rédigés ; prise en compte des interventions.

E. Note réglementaire

Conformément à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018, l'étude a fait l'objet d'un enregistrement au registre interne des activités de traitement par le délégué à la protection des données (DPO) de l'établissement. S'agissant d'une étude n'impliquant pas la personne humaine et visant uniquement à évaluer des procédures de soins, l'avis d'un Comité de protection des personnes (CPP) n'est pas requis. L'information d'utilisation de leurs données est délivrée aux patients via le livret d'accueil dans le chapitre relatif à la RGPD.

F. Objectifs

L'objectif principal est d'évaluer le taux de lithiémies comprises dans la cible thérapeutique et l'impact du suivi pharmaceutique mis en place sur ce taux.

Les objectifs secondaires sont :

- évaluer la conformité des dosages réalisés et l'impact de notre suivi sur cette conformité ;

- identifier les causes de non-conformité des prélèvements ;
- évaluer l'impact de notre suivi sur le nombre de dosages réalisés et le surcoût éventuel ;
- quantifier les interventions pharmaceutiques émises et évaluer leur prise en compte ;
- évaluer la satisfaction des médecins vis-à-vis des actions mises en place.

G. Critères d'étude

Le critère principal étudié est le taux de lithiémies comprises dans la cible thérapeutique.

Les critères d'étude secondaires sont :

- le taux de conformité de la phase pré-analytique des dosages ;
- le nombre de dosages ;
- le taux de suivi des interventions pharmaceutiques ;
- le taux de satisfaction des médecins vis-à-vis des actions mises en place.

Les cibles thérapeutiques citées précédemment ont été retenues comme référence pour l'étude.

Pour le critère « conformité de la phase pré-analytique », le dosage était considéré comme conforme si les 3 conditions suivantes étaient remplies :

- le délai depuis le dernier changement de posologie (ou l'instauration) était supérieur ou égal à 5 jours consécutifs de prise effective du traitement (c'est-à-dire tracée dans le logiciel Pharma® ou supposée pour les patients entrants) ;
- et l'heure de prélèvement était respectée :
 - pour la forme LI, le matin 12h (+/- 2h) après la dernière prise et juste avant la prise suivante,
 - pour la forme LP, soit le matin 12h (+/- 2h) après la dernière prise, soit le soir 24h (+/- 2h) après la dernière prise et juste avant la prise suivante ;
- et le tube utilisé pour le prélèvement était adapté.

Dans le cas des dosages réalisés pour vérification de l'observance, le délai de 5 jours de prise effective n'était pas requis puisqu'il s'agissait de contrôler cette prise du traitement.

Dans le cas des dosages pour toxicité, le délai et l'heure de prélèvement n'étaient pas pris en compte puisque le dosage est alors effectué sans attendre, dès l'apparition des signes toxiques.

H. Méthodes de réalisation des lithiémies de l'EPSMal

Les examens de biologie médicale de l'EPSMal font l'objet d'une sous-traitance par 2 laboratoires de biologie médicale distincts.

Les dosages de lithium des services du site de Lommelet (sites lillois) et du CPAA sont réalisés par le laboratoire de biologie médicale du Centre hospitalier d'Armentières (CHA) par immuno-turbidimétrie sur l'automate ARCHITECT® d'Abbott. Les résultats sont rendus en mEq/L accompagnés des valeurs théoriques en commentaire :

Zone thérapeutique : 0,50 - 0,80 pour le TERALITHE 250 mg
0,80 - 1,20 pour le TERALITHE LP 400 mg.

Pour les services de l'hôpital Lucien Bonnafé, la clinique du Nouveau Monde, la clinique Jean Varlet et la clinique de l'Adolescent (sites roubaisiens), le lithium est dosé par le laboratoire de biologie médicale du Centre hospitalier de Roubaix (Victor Provo) par spectrophotométrie sur l'automate ATELLICA® de Siemens. Les lithiémies sont rendues en mmol/L avec un commentaire standardisé :

Lithium - Valeurs thérapeutiques :
Il est attendu que la concentration en lithium 12 heures après la prise soit comprise dans la plage 1,00 - 1,20 mmol/l.
Des concentrations supérieures à 1,50 mmol/l 12 heures post-dose indiquent un risque important d'intoxication.

I. Actions d'amélioration des pratiques mises en place

Plusieurs actions d'amélioration ont été mises en place suite à l'état des lieux des pratiques sur la période 1 :

- La **fiche de bon usage sur le lithium** (Annexe 1) a été complétée et actualisée avec un psychiatre, puis validée en COMEDIMS. Elle a été ensuite diffusée par mail à tous les prescripteurs et mise en ligne sur l'intranet de l'établissement où elle est accessible pour tous les soignants.
- **Un suivi pharmaceutique spécifique des patients sous lithium** a été instauré. Ce suivi a été mis en place le 1^{er} octobre 2019, après information par mail des médecins fin septembre. Pour chaque patient hospitalisé sous lithium, une fiche de suivi est établie (Annexe 2). Le support a été rédigé par rapport aux recommandations de suivi décrites précédemment. Elle reprend les différents paramètres biologiques à suivre et permet de tracer les lithiémies réalisées.

Pour chaque nouveau dosage de lithiémie, le pharmacien analyse le résultat :

- ↳ il vérifie qu'il est interprétable (atteinte de l'état d'équilibre, heure de prélèvement) ;

- ↳ il confronte le résultat à la cible thérapeutique en tenant compte des données cliniques (efficacité, effets indésirables), des interactions médicamenteuses, de la fonction rénale du patient, de l'observance ;
- ↳ il formule une proposition d'adaptation posologique ou recommande un nouveau dosage en se basant sur l'arbre décisionnel de la SFPT [40].

Tous ces éléments d'interprétation sont synthétisés si nécessaire dans un compte-rendu informatisé. Il est rédigé par l'interne en pharmacie ou le pharmacien selon une trame prédéfinie validée en Commission DPI, et mis à disposition dans les observations médicales sur Crossway® (Annexe 3). Selon la situation, il peut être complété par un appel téléphonique dans le service, par une intervention pharmaceutique sur la prescription sous forme de mémo Pharma® ou par un mail au médecin.

Lorsqu'un suivi est nécessaire et non réalisé, un rappel est effectué auprès des médecins par le pharmacien. La demande de réalisation des dosages de suivi peut se faire par téléphone, mail ou via une intervention pharmaceutique écrite sur la prescription.

Ces mesures ont ensuite été évaluées sur la période 2.

J. Evaluation du retour des cliniciens

Le retour des praticiens sur la mise en place de ce suivi a été évalué grâce à une enquête de satisfaction. Le questionnaire (Annexe 4) a été envoyé par mail fin mai 2020 à l'ensemble des médecins de l'établissement (psychiatres et généralistes) intervenant en intra-hospitalier.

K. Statistiques

L'analyse descriptive des données collectées a été effectuées grâce au logiciel Microsoft® Excel® (version 1908). Les variables qualitatives sont décrites par leur effectif et pourcentage, et les variables quantitatives par leur moyenne \pm écart-type et médiane [intervalle interquartile (IIQ)], minimum-maximum.

Pour certaines variables, une analyse comparative entre les 2 périodes a été réalisée sur le logiciel R (version 3.6.1), avec l'aide de la cellule biostatistique de la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation du GHICL. Parmi les patients inclus, 19 patients étaient communs aux 2 périodes. Les 2 échantillons ne sont donc que partiellement indépendants. Ils seront considérés comme indépendants pour l'ensemble des tests réalisés. Les pourcentages sont comparés entre les 2 périodes par le test du Khi-deux. Un seuil de significativité de 5% est considéré pour tous les tests.

V. RÉSULTATS

A. Données générales sur la population étudiée

1. Patients

Sur la période 1 (01/01/2019 au 30/06/2019), 50 patients ont été inclus (7 patients n'étaient pas hospitalisés à plein temps, 1 l'a été moins de 48 heures, 11 n'ont pas eu de dosage pendant le séjour). Sur la période 2 (01/10/2019 au 31/03/2020), 57 patients ont été inclus (5 patients n'étaient pas hospitalisés à plein temps, 6 l'ont été moins de 48 heures, 20 patients n'ont pas eu de dosage réalisé pendant leur séjour).

Le tableau 2 ci-dessous présente les caractéristiques des 2 échantillons.

	Période 1	Période 2
Effectif (n)	50	57
Age (années)		
moyenne ± écart-type	41,3 ± 14,3	39,3 ± 15,3
médiane [IIQ]	43 [29 ; 51,2]	36 [27 ; 49]
min-max	14 – 70	15 – 76
Sexe féminin	48,0%	57,9%
	(F=24/M=26)	(F=33/M=24)
Poids		
moyenne ± écart-type	78,3 ^(a) ± 21,1	78,1 ± 19,8
médiane [IIQ]	78 [64 ; 86]	78 [62 ; 90]
min-max	49 – 168	43 – 147

Tableau 2 : Caractéristiques de la population étudiée

^(a) dont 1 valeur manquante

IIQ = intervalle interquartile

La répartition des patients inclus a été analysée en fonction du secteur dont ils dépendent, c'est-à-dire leur secteur de rattachement (tableau 3). Les patients hospitalisés dans les unités entrantes (CPAA ou CAPI) ou dans les cliniques sont ici répartis en fonction de leur secteur de rattachement, ils n'apparaissent donc pas dans des catégories spécifiques.

Secteur de rattachement	Période 1 n (%)	Période 2 n (%)
Clinique de l'adolescent	1 (2,0%)	1 (1,8%)
G11	7 (14,0%)	5 (8,8%)
G12	4 (8,0%)	7 (12,3%)
G13	3 (6,0%)	5 (8,8%)
G14	15 (30,0%)	18 (31,6%)
G15	1 (2,0%)	2 (3,5%)
G22	4 (8,0%)	4 (7,0%)
G23	4 (8,0%)	4 (7,0%)
G24	9 (18,0%)	8 (14,0%)
Patio	2 (4,0%)	3 (5,3%)
TOTAL	50	57

Tableau 3 : Répartition des patients inclus en fonction de leur secteur de rattachement

La répartition des patients en fonction du site de prise en charge dont ils dépendent est présentée dans le tableau 4 :

Sites	Période 1 n (%)	Période 2 n (%)
Lillois	26 (52,0%)	24 (42,1%)
Roubaisiens	24 (48,0%)	33 (57,9%)
TOTAL	50	57

Tableau 4 : Répartition des patients inclus en fonction du site d'hospitalisation

Tous les secteurs lillois et roubaisiens sont ainsi représentés pour les 2 périodes de l'étude. Une majorité de patients relevait du secteur G14, que ce soit sur la période 1 ou 2, avec respectivement 30% (15) et 31,6% (18) des patients inclus.

2. Prescriptions de lithium

Les prescriptions de lithium des patients inclus ont été analysées en fonction de la forme prescrite (figure 3). Pendant la période 2, deux patients ont reçu successivement une forme puis l'autre (un passage de la forme LP à la forme LI et un passage de la forme LI vers la forme LP). La forme majoritairement utilisée est donc la forme LP.

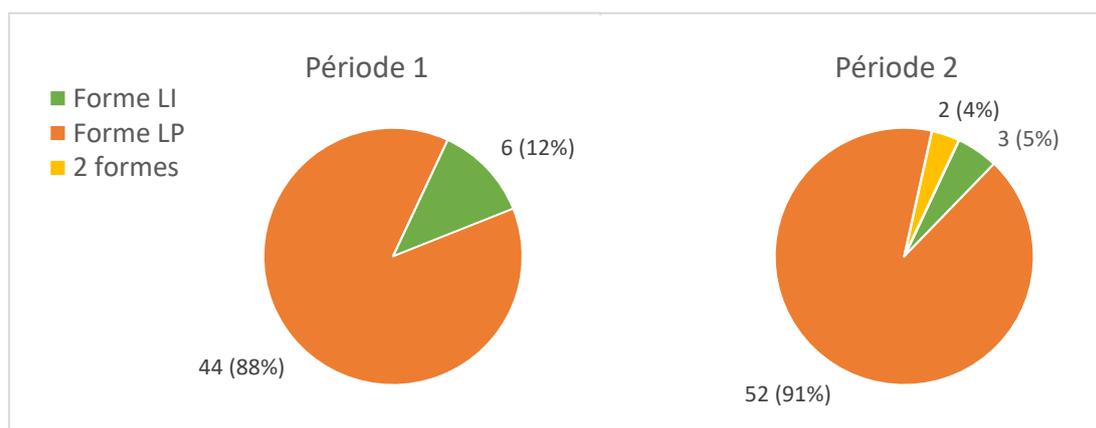


Figure 3 : Répartition des patients inclus sur les périodes 1 et 2 en fonction de la forme

Le lithium a été instauré pendant la période 1 chez 14 patients. Dix patients ont été concernés par une réinstauration après une rupture thérapeutique.

Sur la période 2, l'instauration de la lithothérapie a concerné 12 patients et le traitement a dû être réinstauré chez 4 patients suite à une rupture thérapeutique.

B. Données sur les dosages de lithium réalisés

Pour la suite des résultats, ce sont les dosages sanguins de lithium qui sont analysés et qui deviennent l'unité statistique étudiée.

Pendant la 1^{re} période, 156 lithiémies ont été prélevées à l'EPSMal contre 213 sur la période 2, soit une augmentation de plus de 36%. Le tableau 5 présente la répartition des lithiémies

demandées en fonction de l'unité médicale d'hébergement du patient au moment du prélèvement, c'est-à-dire en fonction du service demandeur du dosage.

Service d'hébergement	Période 1 n (%)	Période 2 n (%)
Clinique de l'Adolescent	11 (7,1%)	2 (0,9%)
CAPI	2 (1,3%)	13 (6,1%)
Clinique Jean Varlet	10 (6,4%)	12 (5,6%)
Clinique du Nouveau Monde	1 (0,6%)	5 (2,3%)
CPAA	12 (7,7%)	12 (5,6%)
UPG G11	28 (17,9%)	9 (4,2%)
UPG G12	25 (16,0%)	26 (12,2%)
UPG G13	7 (4,5%)	33 (15,5%)
UPG G14	23 (14,7%)	65 (30,5%)
UPG G15	11 (7,1%)	11 (5,2%)
UPG G22	5 (3,2%)	2 (0,9%)
UPG G23	8 (5,1%)	3 (1,4%)
UPG G24	10 (6,4%)	11 (5,2%)
La Maison bleue	2 (1,3%)	5 (2,3%)
Le Tremplin/F. Tosquelles	1 (0,6%)	4 (1,9%)
TOTAL	156	213

Tableau 5 : Nombre de dosages réalisés en fonction du service du patient concerné

CAPI = Centre d'Accueil Psychiatrique Intersectoriel

CPAA = Centre Psychiatrique d'Accueil et d'Admission

UPG = Unité de Psychiatrie Générale

Le tableau 6 montre la répartition des lithiémies effectuées en fonction du site où le patient était hospitalisé.

Site d'hospitalisation	Période 1 n (%)	Période 2 n (%)
Lillois	76 (48,7%)	58 (27,2%)
Roubaisien	80 (51,3%)	155 (72,8%)
TOTAL	156	213

Tableau 6 : Nombre de dosages réalisés en fonction du site d'hospitalisation du patient concerné

L'augmentation du nombre de lithiémies réalisées est liée à une hausse marquée pour les services roubaisiens (+ 94%) alors qu'une diminution est observée au niveau des services lillois (- 24%).

Enfin, la répartition des lithiémies est analysée en fonction du type de service qui accueillait le patient au moment de leur réalisation (tableau 7).

Type de service	Période 1 n (%)	Période 2 n (%)
Cliniques	22 (14,1%)	19 (8,9%)
Unité de Psychiatrie Générale (UPG)	117 (75,0%)	160 (75,1%)
Unités entrantes (CAPI/CPAA)	14 (9,0%)	25 (11,7%)
Longs séjours	3 (1,9%)	9 (4,2%)
TOTAL	156	213

Tableau 7 : Nombre de dosages réalisés en fonction du type de service d'hospitalisation du patient concerné

CAPI = Centre d'Accueil Psychiatrique Intersectoriel

CPAA = Centre Psychiatrique d'Accueil et d'Admission

Un nombre de dosage par patient pendant la période de recueil a été calculé (tableau 8). On constate une augmentation du nombre moyen de dosages par patient pour la période 2, ce qui explique l'augmentation du nombre total de lithiémie.

Dosage/patient	Période 1	Période 2
moyenne \pm écart-type	3,1 \pm 3,2	3,7 \pm 3,1
médiane [IIQ]	2 [1 ; 4]	3 [1 ; 5]
min – max	1 – 17	1 – 13

Tableau 8 : Nombre de lithiémies réalisées par patient sur la période considérée

IIQ = intervalle interquartile

Le contexte du dosage a été recherché pour chaque lithiémie réalisée. Les résultats sont présentés dans le tableau 9.

Contexte du dosage	Période 1 n (%)	Période 2 n (%)
Adaptation posologique	36 (23,1%)	86 (40,4%)
dont adaptation à l'entrée	10 (6,4%)	25 (11,7%)
dont adaptation en cours de séjour	26 (16,7%)	61 (28,6%)
En cours d'instauration	58 (37,2%)	35 (16,4%)
Événement intercurrent	0 (0%)	4 (1,9%)
Inefficacité	2 (1,3%)	3 (1,4%)
Observance	10 (6,4%)	4 (1,9%)
Suivi périodique	49 (31,4%)	78 (36,6%)
Toxicité	1 (0,6%)	3 (1,4%)
TOTAL	156	213

Tableau 9 : Répartition des lithiémies réalisées en fonction du contexte du dosage

Les 2 catégories qui augmentent le plus sont les dosages pour adaptation posologique, surtout en cours de séjour (+135%), ainsi que les dosages pour suivi périodique (+59%).

C. Interprétabilité des dosages

Le taux de lithiémies interprétables est passé de 79,5% (soit 32 dosages non interprétables) pour la période 1 à 88,7% (soit 24 dosages non interprétables) pour la période 2. Ce pourcentage est significativement plus important en période 2 qu'en période 1 ($p = 0.02$).

La figure 4 expose les causes des non-conformités des dosages demandés. Un même dosage pouvait présenter plusieurs non-conformités.

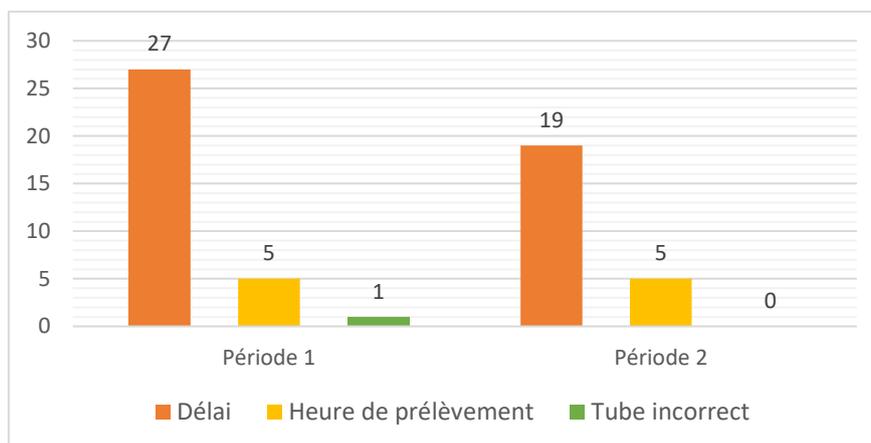


Figure 4 : Répartition des non-conformités des dosages en fonction de leur motif

Dans la majorité des cas, les dosages étaient ininterprétables en raison du non-respect du délai de réalisation après la dernière modification de posologie ; c'est-à-dire que les dosages concernés étaient réalisés moins de 5 jours après le dernier changement de posologie. Les erreurs liées à l'heure de prélèvement ou au tube utilisé étaient plus rares.

D. Cible thérapeutique

Pour les lithiémies jugées interprétables à l'étape précédente, leur résultat a été comparé à la cible thérapeutique de référence. La valeur de la lithiémie n'a pas pu être récupérée pour 4 prélèvements sur la période 1. Pour la période 2, une valeur est manquante en raison d'une quantité de sang prélevée insuffisante pour réaliser le dosage. L'analyse a ainsi porté sur respectivement 120 et 188 dosages pour les périodes 1 et 2.

DOSAGES INTERPRETABLES			
Compris dans la cible thérapeutique	Période 1 n (%)	Période 2 n (%)	p-value (test χ^2)
Oui	61 (50,8%)	105 (55,9%)	0,46
Non	59 (49,2%)	83 (44,1%)	
dont inférieur à la cible	52 (88,1%)	56 (67,5%)	0,008*
dont supérieur à la cible	7 (11,9%)	27 (32,5%)	
TOTAL	120	188	

Tableau 10 : Nombre de lithiémies comprises dans la cible thérapeutique, inférieures ou supérieures à la cible thérapeutique parmi les dosages interprétables.

La comparaison des proportions obtenues pour les 2 périodes est comparée par test du Khi-2, avec un seuil de significativité de 5% (* = significatif).

Parmi les dosages interprétables, la cible thérapeutique est donc atteinte pour 61 dosages (50,8%) pendant la période 1 et 105 dosages (55,9%) pendant la période 2. Cette augmentation n'est pas statistiquement significative ($p = 0,46$) même si en matière d'effectifs, cela représente presque 2 fois plus de dosages compris dans la cible thérapeutique pour la période 2.

En revanche, la comparaison des pourcentages de lithiémies en-dessous et au-dessus des concentrations cibles nous indique qu'il y a significativement ($p = 0,008$) moins de dosages inférieurs en période 2 qu'en période 1 (67,5% vs 88,1%), au profit des dosages supérieurs (32,5% vs 11,9%).

Les résultats des dosages non interprétables ont également été analysés à titre informatif dans le tableau 11.

DOSAGES NON INTERPRETABLES		
Compris dans la cible thérapeutique	Période 1 n (%)	Période 2 n (%)
Oui	6 (19,4%)	8 (33,3%)
Non	25 (80,6%)	16 (66,7%)
dont inférieur	24 (96,0%)	14 (87,5%)
dont supérieur	1 (4,0%)	2 (12,5%)
TOTAL	31^(a)	24

Tableau 11 : Nombre de lithiémies comprises dans la cible thérapeutique, inférieures ou supérieures à la cible thérapeutique parmi les dosages non interprétables

^(a) 1 valeur manquante parmi les 32 dosages non interprétables de la période 1

Cela permet de constater que lorsque les conditions pré-analytiques ne sont pas respectées, le résultat rendu est alors beaucoup plus souvent hors cible thérapeutique, respectivement dans 4/5 et 2/3 des cas pour les périodes 1 et 2, principalement en-dessous de la fourchette thérapeutique.

A noter que parmi les surdosages, seulement 3 étaient supérieurs à 1,50 mmol/L, dont 1 seul au-delà de 2 mmol/L dans un contexte d'insuffisance rénale aiguë, rapidement pris en charge aux urgences.

Pour la suite des résultats, ne sont prises en compte que les lithiémies interprétables.

La répartition en fonction du contexte de dosage a été analysée pour chaque catégorie : lithiémies comprises dans la cible thérapeutique (figure 5), inférieures (figure 6) ou supérieures à celle-ci (figure 7).

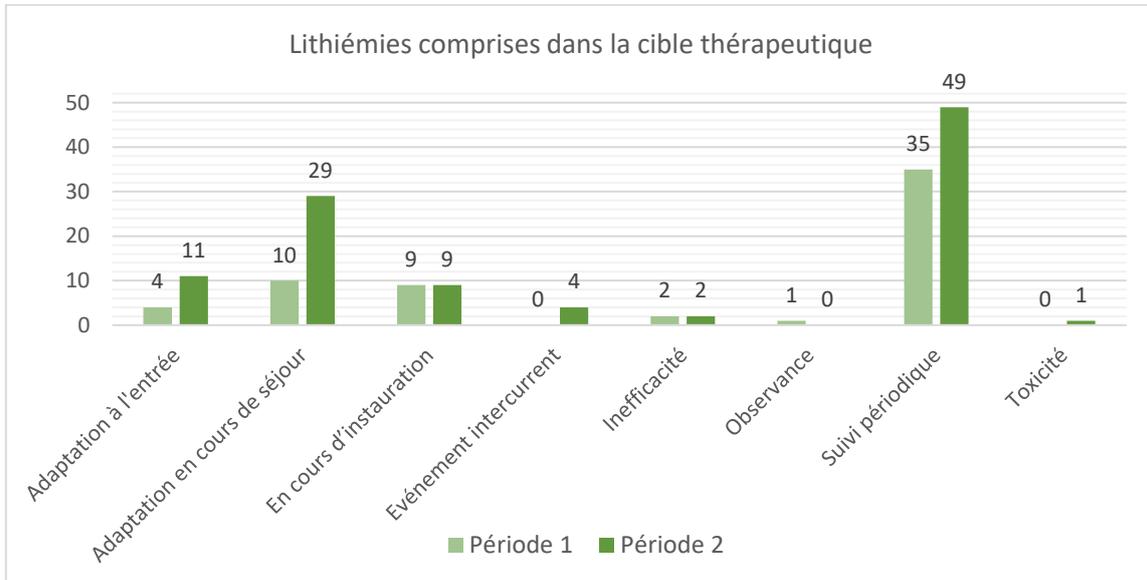


Figure 5 : Répartition des lithiémies interprétables et comprises dans la cible thérapeutique en fonction du contexte de dosage pour la période 1 et la période 2

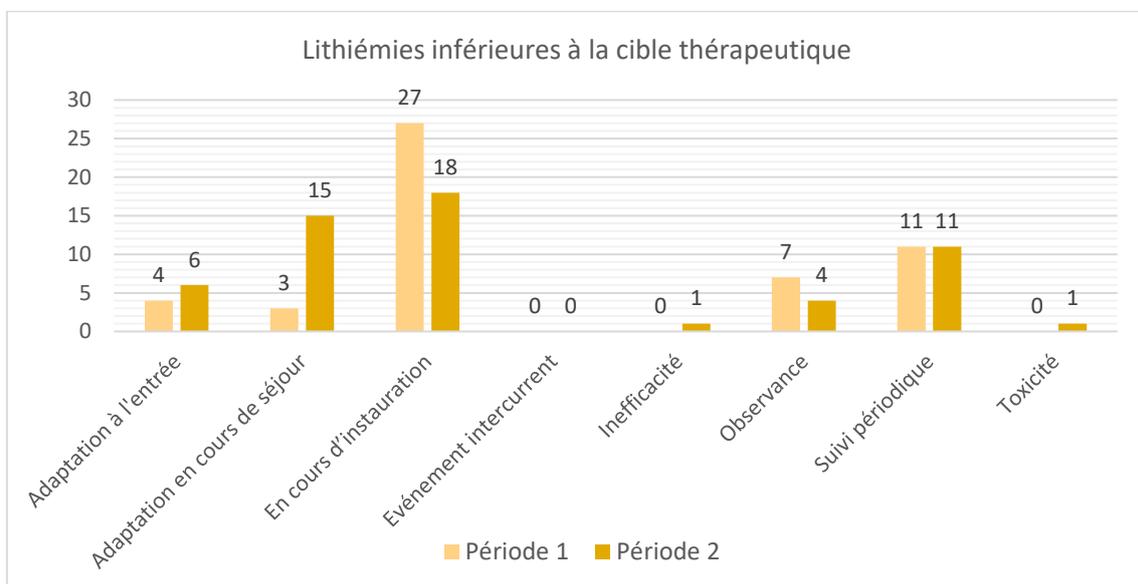


Figure 6 : Répartition des lithiémies interprétables et inférieures à la cible thérapeutique en fonction du contexte de dosage pour la période 1 et la période 2

La figure 6 permet de constater que certaines lithiémies inférieures à la cible thérapeutique peuvent s'expliquer par le fait qu'elles sont réalisées pendant une instauration de traitement.

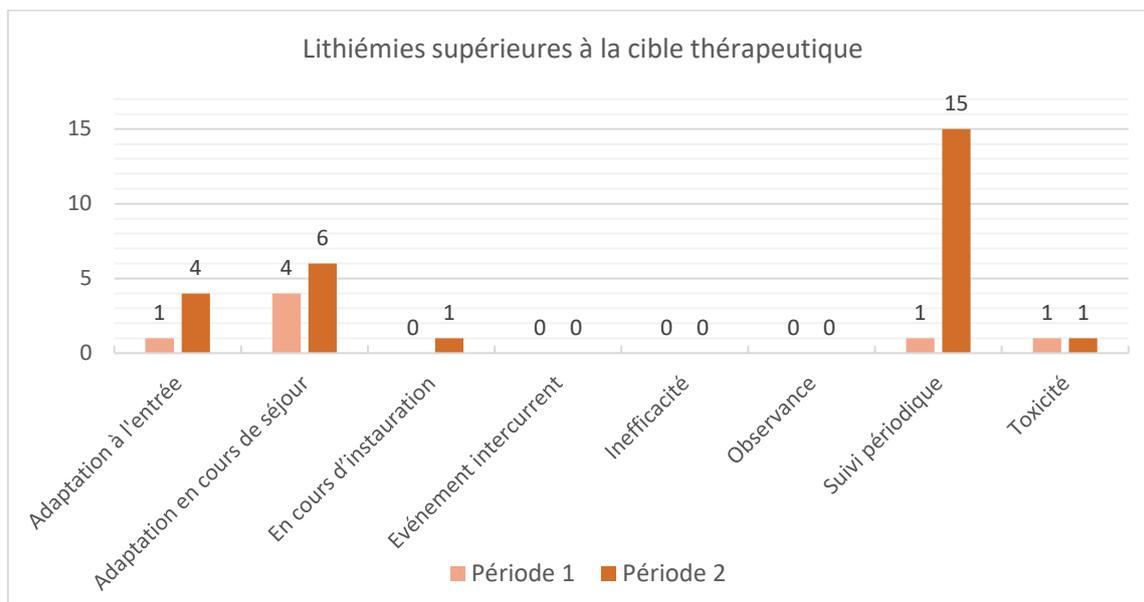


Figure 7 : Répartition des lithiémies interprétables et supérieures à la cible thérapeutique en fonction du contexte de dosage pour la période 1 et la période 2

La figure 7 met en évidence une augmentation très nette des lithiémies supérieures à la cible thérapeutique détectées pendant un contrôle de suivi périodique sur la période 2.

Enfin, les résultats de lithiémies obtenus ont été mis en parallèle avec la forme de lithium reçue par le patient (tableau 12).

	Période 1 n (%)		Période 2 n (%)	
	Forme LI 250mg	Forme LP 400mg	Forme LI 250mg	Forme LP 400mg
Compris dans la cible thérapeutique				
Inférieur	0 (0%)	52 (46,4%)	0 (0%)	56 (32,1%)
Oui	6 (75,0%)	55 (49,1%)	8 (57,1%)	97 (55,7%)
Supérieur	2 (25,0%)	5 (4,5%)	6 (42,9%)	21 (12,1%)
TOTAL	8	112	14	174

Tableau 12 : Nombre de dosages compris dans la cible thérapeutique, inférieurs et supérieurs à la cible thérapeutique parmi les dosages interprétables en fonction de la forme de lithium prescrite

Que ce soit pendant la période 1 ou la période 2, pour les patients sous forme LI, les dosages hors cible thérapeutique sont exclusivement des dosages supérieurs à celle-ci. A l'inverse, pour les patients sous forme LP, les dosages hors cible thérapeutique sont le plus souvent inférieurs à celle-ci. Le faible effectif de l'échantillon « Forme LI » ne permet pas de vérifier statistiquement cette tendance.

E. Interventions pharmaceutiques

Sur les 6 mois de la 2^{de} période de recueil, 159 interventions ont été formulées au sujet du lithium.

La figure 8 présente la répartition des interventions pharmaceutiques émises en fonction de leur thème.

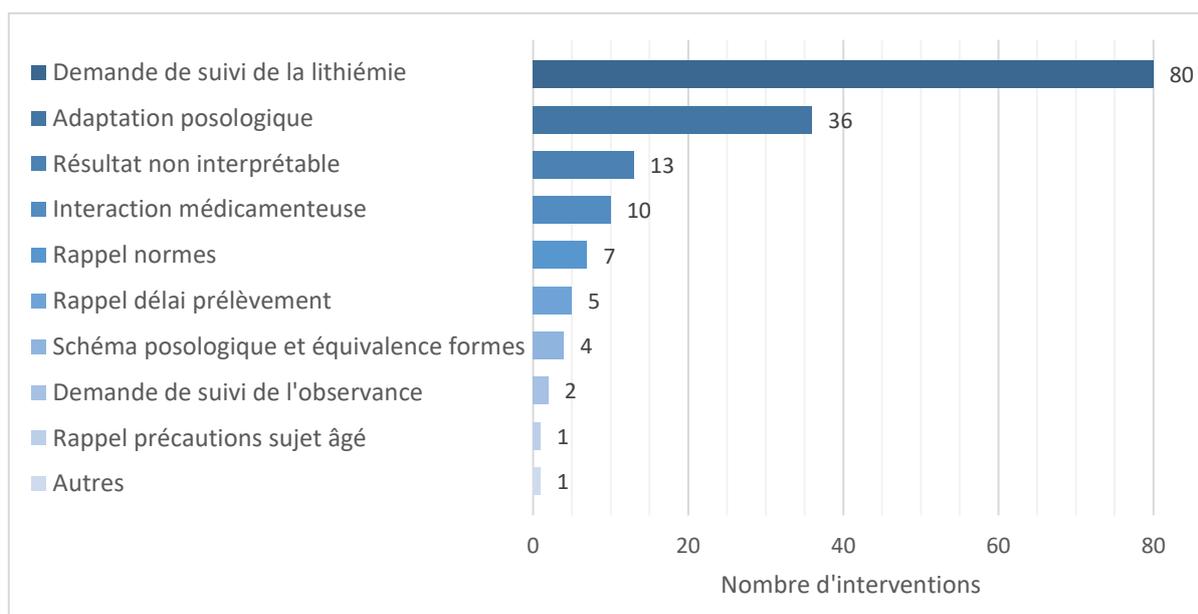


Figure 8 : Répartition des interventions pharmaceutiques formulées pendant la période 2 en fonction du sujet abordé

Le sujet principalement abordé (1 intervention sur 2) est donc la demande de réalisation d'un nouveau dosage pour le suivi du patient, suivi de la proposition d'adaptation posologique pour près d'un quart des interventions. La catégorie « Autres » correspond au signalement d'un résultat aberrant au laboratoire, résultat lié à une erreur de tube.

Les interactions médicamenteuses retrouvées ont concerné les AINS, les corticoïdes (et l'Hydrocortisone), les diurétiques (Furosémide) et les IEC. Leur signalement a permis la réévaluation du traitement impliqué et dans certains cas son arrêt.

Le rappel des normes d'interprétation a principalement concerné la forme LI car moins souvent utilisée. Ce rappel a par exemple permis de réévaluer une augmentation des posologies qui n'était en réalité pas nécessaire.

Le taux de prise en compte des interventions formulées est présenté dans la figure 9.

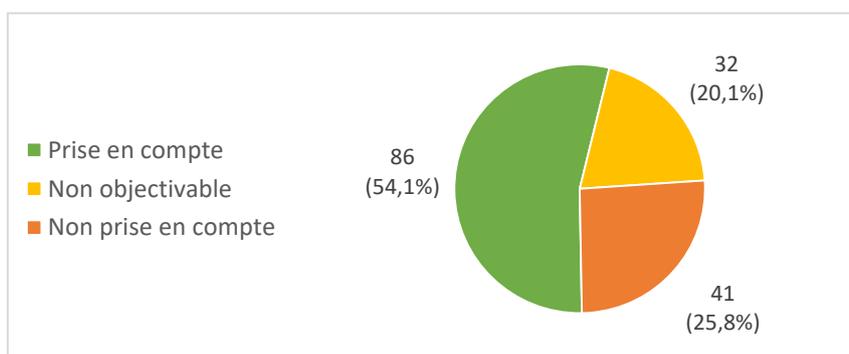


Figure 9 : Prise en compte des interventions pharmaceutiques

Le tableau 13 présente le taux de prise en compte des interventions pharmaceutiques émises en fonction de leur forme. Dans certains cas, la prise en compte de l'intervention n'a pas pu être objectivée, par exemple lorsque le patient était sorti ou que cela concernait une surveillance ou un rappel.

	CR	Mémo	Tel	Mail	Orale
Pris en compte	18 (42,9%)	29 (38,2%)	34 (94,4%)	3 (100%)	2 (100%)
Non objectivable	16 (38,1%)	15 (19,7%)	1 (2,8%)	-	-
Non pris en compte	8 (19,0%)	32 (42,1%)	1 (2,8%)	-	-
TOTAL	42	76	36	3	2

Tableau 13 : Prise en compte des interventions pharmaceutiques formulées en fonction de leur type
CR = compte-rendu d'interprétation

Il est intéressant de se focaliser sur les comptes-rendus d'interprétation (CR) dans le dossier patient, forme de communication des IP nouvellement instaurée. Sur les 42 comptes-rendus rédigés, 26 concernaient une proposition d'adaptation posologique, 12 un résultat non interprétable qui nécessitait donc de refaire un contrôle, 3 un rappel des normes et 1 une demande de surveillance de l'observance.

F. Retours des cliniciens

Sept psychiatres praticiens hospitaliers ont retourné leur questionnaire. Le retour est positif puisque tous ont trouvé les interventions réalisées pertinentes et 85% des répondants ont estimé qu'elles les avaient aidés dans la prise en charge de leurs patients. Concernant les comptes-rendus d'interprétation, 85% étaient satisfait de cette nouveauté et de sa présentation.

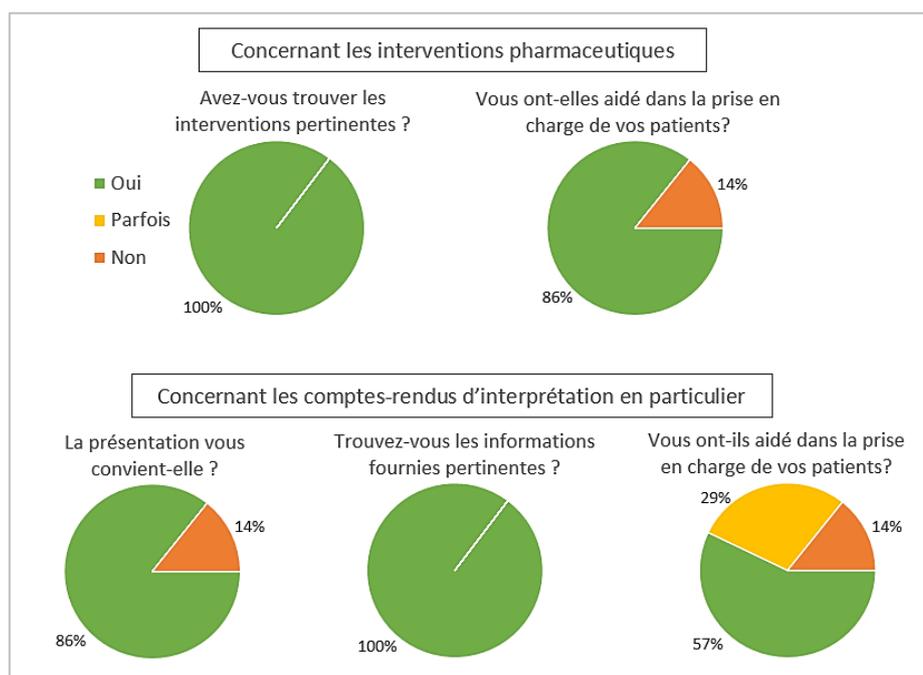


Figure 10 : Réponses au questionnaire envoyé aux médecins de l'établissement

VI. DISCUSSION

Le lithium occupe une place primordiale dans la stratégie thérapeutique des troubles bipolaires et d'autres troubles du comportement. En raison de sa marge thérapeutique étroite, le suivi thérapeutique pharmacologique est indispensable pour adapter les posologies et sécuriser son utilisation.

A. Vérification des objectifs et analyse des résultats

1. Données générales

Les 2 échantillons de notre étude sont représentatifs de la population habituellement traitée par lithium avec un âge moyen autour de 40 ans et un sex-ratio proche de 1.

La répartition des patients inclus en fonction du secteur de psychiatrie dont ils dépendent (secteur de rattachement) permet simplement de constater que certains secteurs sont davantage pourvoyeur de patients sous lithium. Les raisons peuvent être multiples comme par exemple des habitudes et expériences de prescription différentes entre les praticiens, mais également des profils de patient différents et des activités de secteur différentes. Ainsi, le secteur G14 (Roubaix Ouest – Croix – Wasquehal) regroupe la part la plus importante de patients traités par lithium mais c'est également le secteur avec la plus importante activité d'hospitalisation de l'établissement. Ces données ne sont mentionnées que pour décrire la population étudiée puisque l'objectif de l'étude n'était pas de comparer les pratiques de secteur. A noter qu'un seul patient était traité par lithium à la clinique de l'Adolescent pendant l'étude, la prescription de lithium étant hors AMM en pédopsychiatrie.

Dans notre étude, que ce soit pendant la 1^{re} ou la 2^e phase, la forme majoritairement prescrite dans l'établissement était la forme LP. Bien que le choix de la forme à privilégier soit un sujet encore largement débattu, la forme LP présente l'avantage de favoriser l'observance grâce à sa prise unique journalière. Il semblerait également qu'elle permette de réduire les effets indésirables en évitant l'effet pic d'une forme à libération immédiate et en maintenant des concentrations plasmatiques plus stables [9,24].

2. Cible thérapeutique

Le critère de jugement principal retenu était le fait que la lithiémie soit comprise ou non dans la cible thérapeutique. Ce critère ne permet pas seul de juger de l'efficacité du traitement et du dosage adéquat pour le patient. Son choix comme critère principal peut donc être discuté. Cependant, il s'agit d'un élément objectif et absolument nécessaire pour évaluer si un patient est équilibré sous lithium.

L'étude montre que la cible thérapeutique était atteinte dans 50,8% des cas pour la période 1 contre 55,9% des cas pour la période 2. Cette augmentation n'est pas statistiquement significative en termes de pourcentages mais représente toutefois presque 2 fois plus de dosages compris dans la cible thérapeutique pour la période 2.

Ces taux peuvent sembler faibles même pour la 2^e période, mais ils doivent être pondérés avec le contexte de réalisation des dosages. En effet, l'étude a porté sur le suivi de patients hospitalisés, dont l'état nécessite par définition des réévaluations et réadaptations de traitement. Dans la plupart des cas, il ne s'agissait donc pas de patients équilibrés sous lithium. Ainsi, les dosages inférieurs à la cible thérapeutique étaient réalisés en majorité dans le cadre d'une instauration de traitement ou d'une adaptation de posologie. Néanmoins, environ 20% de ces dosages en-dessous de la cible thérapeutique correspondaient à des dosages effectués dans le cadre d'un suivi de routine.

De plus, la majeure partie des dosages hors cible thérapeutique étaient inférieurs aux concentrations cibles, ce qui peut être une donnée rassurante au vu de la toxicité potentielle du lithium. Aucun surdosage majeur n'a d'ailleurs été constaté sur les périodes de suivi.

Toutefois, une augmentation significative de la part des lithiémies supérieures à la cible thérapeutique a été mise en évidence sur la période 2, notamment pour les dosages de suivi périodique (15 vs 1). Cela peut s'expliquer par l'augmentation des contrôles de routine sur cette 2^e période, en lien avec les actions d'amélioration menées. Cela a permis de détecter davantage de patients surdosés alors qu'ils étaient *a priori* stabilisés. Ces légers surdosages n'étaient peut-être simplement pas détectés auparavant mais peuvent avoir des effets délétères sur le long terme pour le patient.

L'analyse des résultats permet de dégager une autre tendance. Il semble que les patients sous forme LI soient plus volontiers au-dessus des concentrations recommandées, quand les patients traités par forme LP sont plus enclins à être en-dessous de la cible lithiémique préconisée. Ce constat avait été également fait dans une étude réalisée à Bordeaux sur les pratiques hospitalières de prescription du lithium [56].

3. Conformité des dosages

L'étude a permis de mettre en évidence qu'une partie des dosages réalisés n'étaient pas interprétables en raison de conditions pré-analytiques non respectées. Ces dosages non interprétables sont donc souvent des dosages réalisés inutilement, mais ils peuvent de surcroît conduire à des erreurs de prise en charge et d'adaptation posologique. Ces dosages ininterprétables représentaient plus de 20% des dosages réalisés pendant la 1^{re} phase de

l'étude. Les actions mises en place, de formation notamment, ont permis une réduction significative de ce taux à 11% pendant la 2^e période. Le problème le plus récurrent reste cependant le non-respect du délai minimum de 5 jours suite à une modification de posologie, délai nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre. Les erreurs d'horaire de prélèvement étaient quant à elles assez rares mais peuvent conduire à de graves erreurs d'interprétation. Les erreurs de tube ont été peu retrouvées. Une erreur majeure a cependant pu être identifiée grâce à la mise en place du suivi pharmaceutique. La lithiémie avait été prélevée sur tube à l'héparinate de lithium et dosée sur ce tube. Le résultat avait donc naturellement été rendu à plus de 2 mmol/L, sans que personne ne soit alerté. Devant l'incohérence du résultat avec le contexte du dosage, un contrôle avait été demandé par la pharmacie et l'erreur a pu être identifiée. À la suite de cet événement indésirable majeur, le laboratoire concerné a modifié ses procédures pour instaurer l'obligation de signaler par téléphone au service demandeur toute lithiémie supérieure à 1,50 mmol/L. Cet exemple souligne l'importance du respect de la phase pré-analytique, condition indispensable pour exploiter le résultat, mais également de la communication entre tous les acteurs.

4. Nombre de dosages réalisés

La forte augmentation du nombre de lithiémies réalisées entre les périodes 1 et 2 (+36,5%) signe l'impact des actions mises en place : non seulement la formation sur la nécessité d'un suivi régulier, mais surtout les interventions pharmaceutiques au cas par cas lorsque les dosages étaient nécessaires. Cette hausse a d'ailleurs porté essentiellement sur les dosages réalisés pour l'adaptation des posologies en cours de séjour et pour le suivi périodique. Cette tendance se retrouve dans l'augmentation du nombre médian de dosage par patient. Elle n'a pas été évaluée statistiquement puisque le nombre de dosages par patient ne dépend pas seulement d'une modification des pratiques mais aussi de nombreux autres facteurs (notamment du patient lui-même, du contexte de son hospitalisation, de la durée de celle-ci, etc.). Son interprétation est donc difficile.

L'analyse de l'évolution du nombre de lithiémies réalisées par service et site d'hospitalisation a mis en évidence l'augmentation marquée sur les secteurs roubaisiens (+ 94%) alors qu'une légère diminution est observée au niveau des secteurs lillois (- 24%). Ceci s'explique en partie par l'évolution du nombre de patients inclus, en hausse pour les secteurs roubaisiens et en légère baisse pour les secteurs lillois. Un autre facteur est également à prendre en compte : les patients inclus sur les secteurs roubaisiens avaient une durée de séjour plus importante sur la période de suivi donc un nombre moyen de dosages par patient plus élevé que sur les secteurs lillois.

La répartition du nombre de dosages réalisés par service demandeur est donnée à titre informatif. Les données n'ont pas été comparées puisqu'il ne s'agit pas ici de comparer les secteurs et que de nombreux facteurs peuvent entrer dans l'interprétation de ces résultats (nombre de patients, durée de séjour, contexte).

D'un point de vue financier, la réalisation d'une lithiémie coûte environ 5€ (clé B20 dans la nomenclature des actes de biologie médicale). Mais ce surcoût est à pondérer avec les bénéfices potentiels liés à un meilleur équilibre lithiémique et à un meilleur suivi pour les patients : moins d'effets indésirables, moins de rechutes par exemple. D'autant plus que la proportion de dosages inexploitable a diminué sur la période 2, grâce à nos interventions.

5. Interventions pharmaceutiques

Sur la période de 6 mois étudiée, le suivi pharmaceutique mis en place a engendré la formulation d'un nombre important d'interventions pharmaceutiques en lien avec les prescriptions et le suivi du lithium.

La formulation de recommandations de suivi et d'adaptation posologique sous forme de comptes-rendus dans le DPI était une nouvelle modalité de communication. La trame avait été formalisée avec l'équipe en charge du dossier patient dans l'établissement. Cela a également nécessité l'ouverture des droits du DPI aux pharmaciens.

6. Retours des médecins

Le retour que nous avons eu sur le suivi mis en place a été positif, à la fois à travers l'enquête réalisée, mais aussi directement dans les commentaires reçus à la mise en place et par la suite. L'accueil des mesures instaurées est donc favorable, encourageant à poursuivre le travail engagé.

B. Points forts de l'étude

Réalisée au sein d'un EPSM et sur une durée conséquente, l'étude a permis de recueillir des données chez un nombre important de patients. De plus, les patients ont pu être recrutés dans l'ensemble des secteurs de l'établissement, faisant intervenir de nombreux praticiens et internes avec parfois des pratiques différentes. Cela permet donc d'avoir une représentativité intéressante.

De plus, le processus d'EPP a pu être réalisé dans sa globalité et l'efficacité des actions d'amélioration mises en place a ainsi pu être également évaluée. Cet EPP s'inscrit dans une

dynamique de sécurisation de la prise en charge médicamenteuse, en ciblant spécifiquement un médicament à risque.

Par ailleurs, contrairement à d'autres études déjà réalisées qui vérifiaient surtout si les lithiémies étaient comprises dans la fourchette thérapeutique et réalisées à une fréquence suffisante [57–60], nous nous sommes également attachés à évaluer la conformité de la phase pré-analytique. En effet, il s'agissait de vérifier si les dosages étaient correctement réalisés en matière d'horaire de prélèvement et de délai par rapport au dernier changement de posologie notamment. Ceci a permis de s'intéresser à l'interprétabilité des résultats obtenus et de mettre en évidence certains problèmes à corriger sur ce point spécifique.

C. Limites de l'étude

Un des principaux biais de la comparaison entre les 2 groupes est l'existence de différences entre les équipes médicales des 2 périodes. Elles sont essentiellement liées au changement des internes à chaque semestre (mai 2019 et novembre 2019 ici), plus qu'à celui des séniors puisque les équipes ont été peu modifiées pendant la période. Ces changements peuvent engendrer des différences de pratiques qui interfèrent avec les résultats obtenus. Cependant, il s'agit d'un biais non modifiable. De plus, chacune des périodes a été concernée par un changement d'internes, ce qui peut limiter le poids de ce biais.

Les données ont été recueillies de manière rétrospective à partir du dossier patient informatisé. Il a donc parfois été difficile de récupérer *a posteriori* certaines informations (lithiémies manquantes, heure de prélèvement non renseignée, prises non tracées, etc.).

Par ailleurs, l'étude concernait uniquement les patients hospitalisés alors que la majorité des personnes suivies en psychiatrie le sont en ambulatoire. Cela représente 90% des patients pris en charge à l'EPSMal. Ce choix avait été fait pour des questions de faisabilité. Les données auraient été plus difficiles à recueillir en ambulatoire en raison du nombre important d'acteurs impliqués dans le suivi (laboratoires de biologie médicale de ville notamment). Cette donnée limite donc l'extrapolation des résultats à l'ensemble des patients suivis en psychiatrie. Cependant, la plupart des praticiens exercent à la fois en intra- et extra-hospitalier. Les actions engagées, qui avaient entre autres une vocation éducationnelle, peuvent donc également avoir un impact sur le bon usage du lithium pour le suivi en ambulatoire, au sein des CMP.

Enfin, l'étude s'est limitée à analyser et comparer le suivi des lithiémies entre les 2 périodes de recueil. Pourtant, le monitoring des patients traités par lithium est en réalité beaucoup plus large. Il comprend également la surveillance d'autres paramètres biologiques tels que la

créatininémie, la calcémie, la TSH, etc. L'adéquation de la surveillance de ces autres paramètres biologiques aux recommandations n'a pas été étudiée. Néanmoins, l'importance du suivi de tous ces paramètres biologiques a été rappelée dans la fiche de bon usage et intégrée au suivi pharmaceutique des patients sous lithium mis en place. En effet, la fiche de suivi établie (Annexe 2) comporte un volet « Surveillance biologique » pour recenser les données biologiques et s'assurer de leur contrôle régulier.

D. Adéquation aux recommandations de suivi

Le suivi régulier des lithiémies est un élément essentiel pour sécuriser l'utilisation du lithium.

Le nombre important d'interventions (principalement sous forme de mémo Pharma®) formulées pour inciter à la surveillance des concentrations plasmatiques de lithium et l'augmentation du nombre de lithiémies qui en a découlé mettent en évidence un écart entre les recommandations de suivi et la pratique de terrain au sein de l'établissement.

Ce constat peut être comparé à ceux d'études déjà réalisées en France et dans d'autres pays, études qui s'attachaient à évaluer l'adéquation entre les recommandations de monitoring des patients sous lithium et les pratiques. Ces études sont difficilement comparables entre elles car les critères et recommandations retenus sont variables d'un pays à un autre en raison de l'absence de véritable consensus international [28]. Mais toutes se rejoignent sur la nécessité d'améliorer le suivi des patients sous lithium. Ainsi, une étude réalisée à Nantes entre 2010 et 2011 retrouvait que seulement 2/3 des patients traités par lithium avaient eu un dosage de lithiémie dans les trois derniers mois [57]. De même, en Suède en 2010, seulement 68% des patients traités depuis plus d'un an avait un suivi lithiémie et créatininémie au minimum tous les 6 mois [60]. Une étude similaire aux Pays-Bas faisait le même constat avec seulement 65% des patients qui avaient un dosage datant de moins de 6 mois [59].

Par ailleurs, devant un nombre important d'événements indésirables rapportés en lien avec le lithium, un plan d'amélioration des pratiques de grande ampleur avait été mis en place au Royaume-Uni en 2009/2010 par la National Patient Safety Agency (NPSA) : bulletin d'information à destination des professionnels de santé, rappel des recommandations du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sur le suivi, mise à disposition d'outils pour les patients (livret d'information, carte patient, livret de relevé des lithiémies et principaux éléments à surveiller), amélioration de la communication des résultats des tests de surveillance entre les laboratoires et les cliniciens concernés [61]. Dans ce programme, il était demandé, entre autres, aux pharmaciens de s'assurer que le monitoring était correctement réalisé et qu'il n'y avait pas d'interactions médicamenteuses avant toute dispensation de

lithium. Par la suite, une étude avait permis de montrer l'efficacité de ces actions puisque le taux de patients ayant une lithiémie tous les 3 mois, comme recommandé par le NICE, passait de seulement 30% en 2008 à 48% 3 ans après [58]. Même si ce pourcentage reste faible, cet exemple montre donc qu'il est possible d'intervenir sur ce point en sensibilisant et en impliquant tous les acteurs.

Plusieurs raisons peuvent être avancées pour expliquer ce relatif manque de suivi qui ne semble pas spécifique à notre établissement. Par exemple, certains prescripteurs peuvent juger les recommandations utilisées ici trop lourdes avec des dosages trop fréquents et s'appuyer sur leur propre expérience clinique et leur formation. Ils peuvent aussi parfois se référer à d'autres recommandations puisqu'il en existe de nombreuses. Les patients non-coopérants peuvent par ailleurs compliquer davantage le suivi [62].

Il n'existe pas d'études contrôlées permettant de comparer les différents rythmes de surveillance proposés, il est donc difficile de déterminer la fréquence de suivi optimale pour sécuriser au mieux l'utilisation du lithium, mais l'importance d'une surveillance régulière est largement démontrée [5,28,59].

Plus qu'un suivi systématisé, l'accent est d'ailleurs mis maintenant davantage sur des dosages ciblés aux situations à risque. En effet, la majeure partie des intoxications ne surviennent pas spontanément sans facteur déclenchant, mais plutôt lors de troubles concomitants comme un épisode fébrile ou une déshydratation, ou à la suite d'une interaction médicamenteuse. Aussi, certains auteurs proposent de limiter la surveillance des lithiémies à un dosage annuel pour les patients équilibrés, associé à des dosages dans les circonstances à haut risque [26].

Ainsi, il peut être pertinent de moduler le suivi de certains paramètres comme la lithiémie, mais également la fonction rénale, en fonction du contexte clinique.

La fréquence des prélèvements pour le dosage du lithium peut avoir un impact sur l'observance du traitement. Ce facteur doit être pris en compte notamment pour le suivi en ambulatoire. Ainsi, une surveillance excessive peut, en plus d'avoir un impact négatif sur les dépenses de santé, constituer une charge supplémentaire pour le patient, voire entraîner une diminution de son adhésion à la prise en charge. A l'inverse, une surveillance rapprochée des lithiémies peut parfois favoriser l'observance : d'une part, cela permet de limiter et anticiper le risque d'effets indésirables en adaptant au mieux la dose prescrite, d'autre part, cela favorise un contact régulier entre le patient et le clinicien donc une meilleure supervision et éducation du patient [9].

Il est donc important de trouver un juste milieu entre la nécessité d'un suivi régulier, comme préconisé dans les différentes recommandations, notamment pendant les périodes d'ajustement thérapeutique ou à risque, et une surveillance excessive.

E. Pertinence des valeurs de référence de lithiémie

Les valeurs cibles de lithiémie retenues dans l'étude correspondaient aux préconisations de la société française de pharmacologie et de thérapeutique [40], valeurs également retrouvées dans les RCP de la spécialité Téralithe® [6,7]. Cependant, au regard du nombre important de dosages en dehors de la cible thérapeutique, il est légitime de s'interroger sur la pertinence de ces valeurs de référence.

Comme nous l'avons expliqué précédemment, le contexte du dosage est bien sûr à prendre en compte dans l'interprétation des lithiémies. Il permet d'expliquer en grande partie que près de la moitié des lithiémies soit en dehors des cibles thérapeutiques, notamment pour les dosages réalisés pendant les phases d'instauration, ou en cas de suspicion de toxicité. De plus, l'étude s'est focalisée sur les patients hospitalisés, donc qui entraînent souvent pour des décompensations ou des adaptations de traitement. Le reste de leurs thérapeutiques était également amené à être réévalué et modifié pendant l'hospitalisation, source par définition de potentiels déséquilibres.

Cependant, la question de la pertinence des valeurs de référence retenues peut être posée.

1. Variabilité entre les recommandations

Au niveau international, les recommandations de pratique clinique sont assez variables en ce qui concerne la lithiémie cible [17] et il n'existe pas de consensus international sur ce point. Il est important de noter que la plupart des recommandations émanent des pays anglo-saxons et concernent la forme à libération immédiate. En France, l'HAS s'était positionnée sur le sujet en 2009 dans son guide sur la prise en charge des troubles bipolaires [63]. Les cibles recommandées étaient les mêmes que celles figurant dans le RCP du Téralithe® avec la distinction entre les deux formes LP et LI. Quant à l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie (AFPBN), elle n'évoque pas de fourchette thérapeutique pour le lithium dans ces recommandations sur le dépistage et la prise en charge du trouble bipolaire [30].

Une méta-analyse internationale de 2019 propose une synthèse des différentes recommandations [64]. Le lithium est autorisé dans les troubles bipolaires depuis plus de 50 ans et de nombreuses sociétés savantes se sont attachées à formuler des *guidelines*. Malgré

cela, les auteurs soulignent qu'il n'existe pas à ce jour d'études randomisées en double aveugle dont la méthodologie soit suffisamment robuste pour déterminer de façon fiable et avec certitude des concentrations sériques de lithium optimales. Ils proposent d'ailleurs de façon consensuelle, mais sans preuves scientifiques solides, d'utiliser les mêmes cibles pour la forme LI et la forme LP [64]. En France, les concentrations intermédiaires cibles utilisées pour la forme LP sont différentes de la forme LI. Mais elles ne reposent sur aucune étude pharmacocinétique spécifique à la forme LP en prise unique journalière, pourtant majoritairement utilisée, mais plutôt sur une extrapolation des données de la forme LI [65,66]. Il existe donc encore beaucoup d'incertitudes sur le sujet. Un PHRC (Programme hospitalier de recherche clinique) intitulé « Etude de Pharmacocinétique de population du lithium à libération prolongée dans les troubles bipolaires » est d'ailleurs conduit par une équipe de l'AP-HP (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris) pour tenter de répondre à ces questions.

2. Prise en compte de la clinique

En pratique, le choix de la posologie optimale pour un patient donné est guidé par les dosages plasmatiques. Mais ce résultat est évidemment à confronter à la clinique, c'est-à-dire à la fois à la réponse au traitement et son efficacité, mais aussi à sa tolérance. Ainsi, le clinicien peut être amené à réduire les doses pour améliorer cette dernière. En effet, la plupart des effets indésirables associés au lithium sont dose-dépendants. Des concentrations plasmatiques plus faibles sont d'ailleurs susceptibles de réduire la toxicité à court et long terme [5]. A l'inverse, des concentrations plus importantes permettent de réduire le risque de rechute.

Ainsi, les auteurs avancent que les épisodes maniaques peuvent nécessiter d'atteindre des concentrations plasmatiques en lithium plus élevées, alors que des taux plus faibles peuvent être suffisants en prophylaxie [9]. Par exemple, des patients jeunes présentant des manies sévères, des symptômes psychotiques ou avec des intervalles très courts entre les épisodes peuvent avoir besoin de concentrations sanguines en lithium plus importantes. Les patients hospitalisés, en général en phase aiguë, peuvent donc nécessiter des doses plus élevées. Le risque d'une augmentation des posologies est alors la majoration des effets indésirables et par conséquent une moindre observance. Au contraire, des patients plus âgés toléreront mieux des concentrations plus faibles [4].

De même, le résultat des dosages ne permet pas d'évaluer la réponse clinique.

L'ajustement des doses est donc indissociable de la clinique, le dialogue clinico-biologique est alors primordial pour trouver la posologie optimale.

3. Vers une personnalisation de la cible thérapeutique ?

Les troubles bipolaires sont une pathologie complexe avec des présentations très variables d'un patient à l'autre. Il apparaît donc logique d'affiner la fourchette thérapeutique à la présentation clinique. La tendance est actuellement en faveur d'une personnalisation de la cible lithiémique. Par exemple, plusieurs auteurs ont développé un outil visuel, le « lithiomètre », à partir d'une revue des recommandations existantes et des données actuelles de la littérature. Il s'agit d'une échelle, présentée pour la 1^{re} fois en 2011 [67] puis enrichie dans une 2^e version 5 ans plus tard [68], qui propose de moduler la cible thérapeutique en fonction de l'objectif recherché (préventif ou curatif), de la polarité dominante (maniaque ou dépressive) et de la phase de la maladie (initiale ou maintenance).

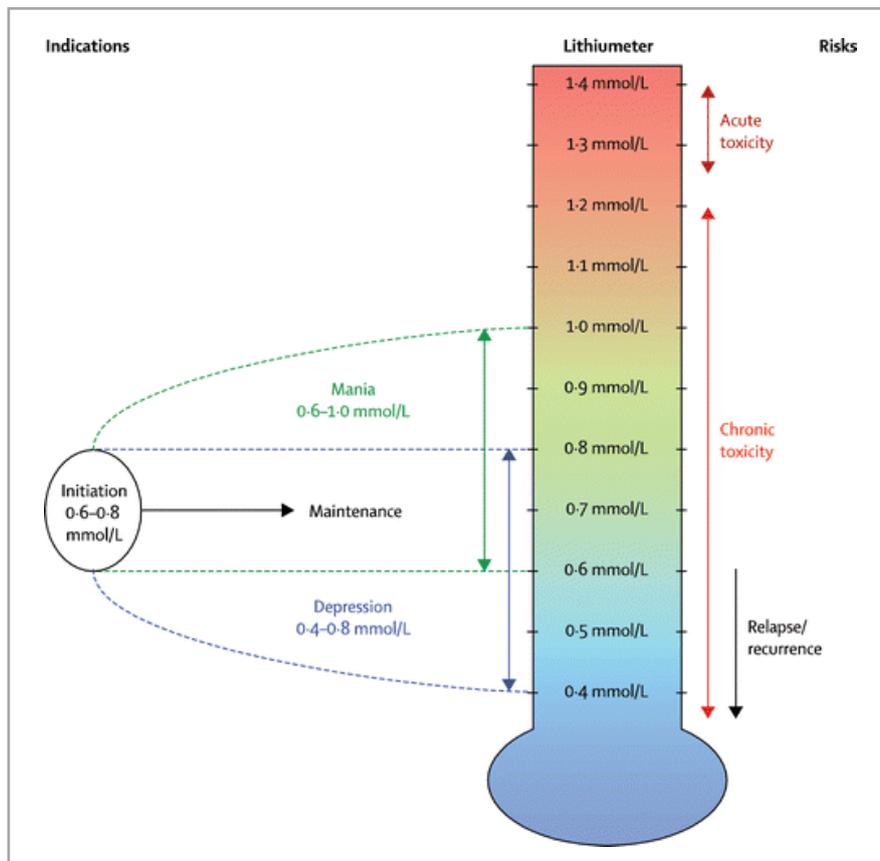


Figure 11 : Le « lithiomètre »
D'après [67,68]

Cette représentation schématique a pour but d'aider les cliniciens à adapter le traitement. Par exemple, les auteurs suggèrent de viser des lithiémies plus élevées pour des symptômes maniaques ou lorsque le patient a déjà présenté une rechute, alors que des concentrations sanguines plus faibles seraient suffisantes pour prévenir les épisodes dépressifs. Cette stratégie permettrait d'optimiser l'efficacité en limitant les effets indésirables. Cependant, les données actuelles semblent insuffisantes pour valider scientifiquement ces hypothèses [64]. D'autres auteurs proposent donc simplement une cible thérapeutique standard, à augmenter

en cas de réponse insuffisante et de bonne tolérance, ou à diminuer en cas de réponse satisfaisante avec des problèmes de tolérance [64].

F. Difficultés rencontrées en pratique clinique

Comme évoqué précédemment, il existe de plus en plus de recommandations qui visent à standardiser les pratiques. Cependant, le travail réalisé ici a permis d'identifier certaines limites à leur application *stricto sensu* sur le terrain. Ces difficultés observées pour le suivi des patients hospitalisés peuvent être extrapolées aux patients pris en charge en ville.

La 1^{re} problématique rencontrée sur le terrain est liée au patient. En effet, la population psychiatrique est particulièrement concernée par les problèmes de compliance et d'adhérence au traitement. Cela peut être un frein pour une thérapeutique comme le lithium qui exige une certaine rigueur dans le suivi. Par exemple, la mise en application des surveillances recommandées a parfois été limitée par le refus des prélèvements par le patient. Cela peut aller jusqu'à remettre en question le choix du lithium chez des patients non-coopérants. En ville, ces problématiques peuvent être encore plus présentes puisque le patient doit y être encore davantage acteur de son suivi (se rendre aux consultations, etc.).

Une autre des difficultés identifiées est liée à la multitude des soignants amenés à intervenir auprès du patient. Par exemple, au sein des unités d'hospitalisations, il est important d'identifier le rôle de chacun des intervenants. Une bonne communication est alors primordiale afin d'assurer une continuité du suivi. Par exemple, la question de savoir quel praticien (psychiatre ou généraliste) est en charge de garantir la prescription et le suivi des résultats de lithiémies et des autres paramètres a pu être posée. Ceci est d'autant plus vrai pour les patients suivis en ambulatoire, où, là encore, la coordination de tous les acteurs est essentielle : psychiatre, médecin traitant, laboratoire de biologie médicale, pharmacie et patient pour assurer le suivi des informations, nécessaire à une bonne prise en charge. Sur ce point, l'HAS proposait en 2009 d' « établir un protocole de soins avec le médecin traitant du patient pour prescrire le lithium et suivre les dosages de lithium plasmatique et surveiller l'apparition d'événements indésirables » [63] .

Sur cet aspect, une difficulté propre à notre établissement a été le lien avec les laboratoires. En effet, les analyses sont sous-traitées à deux laboratoires de biologie médicale à l'EPSMaI, ce qui complique la collaboration et la communication.

G. Perspectives et axes d'amélioration

L'écart entre les recommandations et la pratique de terrain plaide pour poursuivre le travail engagé.

Le suivi pharmaceutique instauré pendant cet EPP a été pérennisé. Pour cela, un mode opératoire a été rédigé afin d'harmoniser les pratiques entre pharmaciens et internes en pharmacie.

Les résultats de l'étude vont être présentés en COMEDIMS en septembre 2020, puis en commission EPP et en CME (Commission Médicale d'Etablissement) dans l'optique de renforcer la communication sur le sujet et de toujours plus sensibiliser sur le bon usage du lithium.

La formation continue est toujours un élément fondamental dans la sécurisation d'une prise en charge. Aussi, les résultats et conclusions de l'étude feront l'objet d'une restitution aux professionnels de l'établissement lors de la demi-journée « EPP » prévue en novembre 2020. Par ailleurs, une formation sur le lithium à destination des internes est réalisée à chaque nouveau semestre par un psychiatre. Il pourrait également être intéressant de décliner ces formations à destination des soignants, par exemple sous forme de « flash info », en axant en particulier sur les modalités de réalisation des dosages de médicament.

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) ne concerne pas que le lithium en psychiatrie. Il est également un outil précieux pour l'adaptation de nombreux autres psychotropes tels que la Clozapine. Ce travail a permis de mettre en lumière le manque de connaissances et les difficultés sur les modalités pratiques du dosage des médicaments et l'interprétation des résultats. Il serait donc intéressant de renforcer le lien avec le laboratoire et les services pour l'interprétation des dosages de ces autres molécules. Une première étape est en cours puisqu'une fiche de bon usage sur les modalités de dosage des médicaments est en préparation. L'objectif reste toujours la sécurisation.

De même, une fiche de bon usage sur la surveillance des patients sous psychotropes (paramètres biologiques, suivi clinique) est en cours d'élaboration.

Pour aller plus loin, l'ouverture des droits pharmaceutiques complets dans le DPI Crossway® est à l'étude, pour permettre aux pharmaciens d'ajouter des commentaires dans les observations médicales.

Un des points non abordés dans notre étude est l'information du patient et son implication dans sa prise en charge. Cet aspect est essentiel pour sécuriser l'utilisation du lithium et favoriser l'adhérence au traitement, en particulier en ambulatoire. Le patient est alors le premier rempart pour prévenir les situations de surdosage [33]. La fiche d'information sur le lithium réalisée par les professionnels de santé du Réseau P.I.C. (Psychiatrie - Information - Communication) [69] est utilisée dans l'établissement et remise au patient, notamment lors d'une instauration de traitement. Une participation au programme d'éducation thérapeutique (ETP) « Troubles bipolaires » de l'EPSMal peut également lui être proposée. Dans ce programme, un atelier dédié à la prise en charge médicamenteuse est animé par un pharmacien.

VII. CONCLUSION

Alors que la place de choix du lithium dans l'arsenal thérapeutique des troubles bipolaires est aujourd'hui réaffirmée, promouvoir le bon usage de cette molécule à risque est essentiel à son utilisation. L'écart entre les recommandations et la pratique de terrain mis en évidence ici plaide en faveur d'un meilleur monitoring des patients sous lithium.

En outre, le travail réalisé s'inscrit pleinement dans une volonté de développement de la pharmacie clinique. L'implication du pharmacien clinicien est accueillie favorablement par les praticiens de l'établissement, même s'il reste encore beaucoup de chemin à parcourir, les moyens disponibles restant le principal facteur limitant.

Bien que de plus en plus de recommandations et d'outils tendent à faciliter l'utilisation du lithium, la clinique reste un point central de l'adaptation du traitement. L'organisation de réunions de concertations pluriprofessionnelles (RCP) entre cliniciens et pharmaciens pour les patients sous lithium pourrait être un outil pertinent devant la complexité de l'optimisation thérapeutique d'une telle molécule afin de trouver le meilleur équilibre possible pour le patient.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Gaillard A, Gourion D. Traitement du trouble bipolaire. *Encycl Med Chir - Psychiatrie*. 2018;[37-860-D-55].
2. Zivanovic O. Lithium: A classic drug-Frequently discussed, but, sadly, seldom prescribed ! *Aust N Z J Psychiatry*. 2017;51(9):886-96.
3. Young AH, Hammond JM. Lithium in mood disorders: increasing evidence base, declining use ? *Br J Psychiatry*. 2007;191:474-6.
4. Tondo L, Alda M, Bauer M, Bergink V, Grof P, Hajek T, et al. Clinical use of lithium salts : guide for users and prescribers. *Int J Bipolar Disord*. 2019;7(1):16.
5. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord*. 2016;4(1):27.
6. Résumé des caractéristiques du produit - TERALITHE 250 mg cp séc [Internet]. 2015 [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0272007.htm>
7. Résumé des caractéristiques du produit - TERALITHE LP 400 mg cp séc LP [Internet]. 2008 [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0121511.htm>
8. Bourgeois ML. Le lithium depuis 1950. *Ann Med Psychol (Paris)*. 2014;172(3):170-2.
9. Malhi GS, Tanious M, Das P, Berk M. The science and practice of lithium therapy. *Aust N Z J Psychiatry*. 2012;46(3):192-211.
10. Sarrazin S, Poupon C, Teillac A, Mangin J-F, Polosan M, Favre P, et al. Higher in vivo Cortical Intracellular Volume Fraction Associated with Lithium Therapy in Bipolar Disorder : A Multicenter NODDI Study. *Psychother Psychosom*. 2019;88(3):171-6.
11. Livio F, Wauters J-P. Intoxication au lithium. *Rev Med Suisse [Internet]*. 2000 [cité 9 mai 2020];4(20348). Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2000/RMS-2289/20348>
12. Haute Autorité de Santé (HAS). Troubles bipolaires : repérage et diagnostic en premier recours - Note de cadrage [Internet]. 2014 [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-06/troubles_bipolaires_reperage_et_diagnostic_en_premier_recours_-_note_de_cadrage_2014-06-13_10-53-16_714.pdf
13. Haute Autorité de Santé (HAS). Patient avec un trouble bipolaire : repérage et prise en charge initiale en premier recours - Fiche Mémo [Internet]. 2015 [cité 12 juin 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-10/fiche_memo_trouble_bipolaire_vd.pdf
14. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). WHO | The global burden of disease : 2004 update [Internet]. World Health Organization; 2008 [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf
15. Sentissi O. Espérance de vie des patients bipolaires. *Encephale*. 2007;33:187-91.
16. Bennabi D, Masse C, Haffen E, Sechter D, Vandel P. Stratégie thérapeutique des troubles de l'humeur. *Encycl Med Chir - Psychiatrie*. 2016;[37-860-B-40].
17. Malhi GS, Gessler D, Outhred T. The use of lithium for the treatment of bipolar disorder: Recommendations from clinical practice guidelines. *J Affect Disord*. 2017;217:266-80.
18. Samalin L, Llorca P-M. Avis critique sur la place du lithium dans les recommandations professionnelles sur la prise en charge du trouble bipolaire. *Ann Med Psychol (Paris)*. 2014;172(3):177-81.

19. BALANCE investigators and collaborators, Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin J-M, Cipriani A, et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE) : a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;375(9712):385-95.
20. Franck N, Demily C. Trouble schizoaffectif. *Encycl Med Chir - Psychiatrie*. 2014;[37-282-A-25].
21. Benard V, Vaiva G, Masson M, Geoffroy PA. Lithium and suicide prevention in bipolar disorder. *L'Encéphale*. 1 juin 2016;42(3):234-41.
22. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders : updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f3646.
23. Gaillard A. Lithium : de nouvelles perspectives thérapeutiques ? *Ann Med Psychol (Paris)*. 2014;172(3):189-91.
24. Malhi GS, Tanious M. Optimal frequency of lithium administration in the treatment of bipolar disorder : clinical and dosing considerations. *CNS Drugs*. 2011;25(4):289-98.
25. Tabibzadeh N, Vrtovsnik F, Serrano F, Vidal-Petiot E, Flamant M. Complications métaboliques et rénales chroniques du traitement par sels de lithium. *Rev Med Interne*. 2019;40(9):599-608.
26. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile : a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9817):721-8.
27. Millet B, Vanelle J-M. Surveillance des traitements thymorégulateurs dans le trouble bipolaire. *Encéphale*. 2006;32(4, Part 2):536-41.
28. Ng F, Mammen OK, Wilting I, Sachs GS, Ferrier IN, Cassidy F, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord*. 2009;11(6):559-95.
29. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Lithium - Grossesse et allaitement [Internet]. 2019 [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=lithium>
30. Samalin L, Guillaume S, Courtet P, Abbar M, Lancrenon S, Llorca P-M. Recommandations Formalisées d'Experts de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie sur le dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : mise à jour 2014. *L'Encéphale*. 1 févr 2015;41(1):93-102.
31. Limosin F. Le lithium chez le sujet bipolaire âgé. *Ann Med Psychol (Paris)*. 2014;172(3):234-7.
32. Adida M, McKnight RF, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Profil toxique du lithium : revue exhaustive de la littérature avec méta-analyse des résultats. *Ann Med Psychol (Paris)*. 2014;172(3):212-8.
33. Zolezzi M, Eltorki YH, Almaamoon M, Fathy M, Omar NE. Outcomes of patient education practices to optimize the safe use of lithium : A literature review. *Ment Health Clin*. 2018;8(1):41-8.
34. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Thesaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. 2019 [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/0002510e4ab3a9c13793a1fdc0d4c955.pdf
35. Labarde S. Enjeux du suivi thérapeutique pharmacologique. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 oct 2015;54(549):39-41.
36. Abdessadek M, Magoul R, Amarti A, Ouezzani SE, Khabbal Y. Personnalisation posologique des médicaments Quel apport du suivi thérapeutique pharmacologique ? *Ann Biol Clin (Paris)*. 2014;72(1):15-24.
37. Guellec CL, Bentué-Ferrer D. Suivi thérapeutique pharmacologique. *Thérapie*. 2010;65(1):13-5.

38. Marquet P. Suivi thérapeutique pharmacologique : pour l'adaptation de posologie des médicaments. Paris: Elsevier Masson; 2004. 539 p. (Collection Option/Bio).
39. Couderc S, Picard N. Le suivi thérapeutique pharmacologique. Actual Pharm. 2017;56(570):47-50.
40. Saint-Marcoux F, Libert F. Éléments de l'interprétation et du dialogue clinico-biologique pour quelques paramètres usuels de pharmacologie-toxicologie. Therapie. 2016;71(4):405-34.
41. Sienaert P, Geeraerts I, Wyckaert S. How to initiate lithium therapy : a systematic review of dose estimation and level prediction methods. J Affect Disord. 2013;146(1):15-33.
42. Tibrewal P, Ng T, Bastiampillai T, Dhillon R, Koh DH, Kulkarni S. Why is lithium use declining ? Asian J Psychiatr. 2019;43:219-20.
43. Bellivier F, Delavest M, Coulomb S, Figueira ML, Langosch JM, Souery D, et al. Prise en charge thérapeutique des patients présentant un trouble bipolaire en France et en Europe : étude multinationale longitudinale WAVE-bd. Encéphale. 1 oct 2014;40(5):392-400.
44. Assurance Maladie. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses - Propositions de l'Assurance Maladie pour 2019 [Internet]. Assurance Maladie; 2018 [cité 12 juin 2020]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/rapport-charges-et-produits-2019-web.pdf>
45. Assurance maladie. Table Nationale de codage de Biologie [Internet]. [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/nabm/cgi-fiche?p_code_nabm=0557&p_date_jo_arrete=%25&p_menu=FICHE&p_site=AMELI
46. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Bulletin des vigilances n°62 [Internet]. 2014 [cité 13 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Bulletins-depliant-Bulletins-des-vigilances>
47. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse - Lettre aux professionnels [Internet]. 2015 [cité 13 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-des-specialites-a-base-de-valproate-et-derivees-Depakine-R-Depakote-R-Depamide-R-Micropakine-R-et-generiques-du-fait-des-risques-lies-a-leur-utilisation-pendant-la-grossesse-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
48. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Contre-indication des médicaments à base de valproate utilisés en psychiatrie chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer sans contraception efficace - Communiqué [Internet]. 2017 [cité 13 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communique-Communique-Points-presse/Contre-indication-des-medicaments-a-base-de-valproate-utilises-en-psychiatrie-chez-la-femme-enceinte-et-la-femme-en-age-de-procreer-sans-contraception-efficace-Communique>
49. Laguin S, Cristofol A, Lo Presti C, Bambina E, Aghazarian V, Guise-Honoré S. Valproate et dérivés chez la femme en âge de procréer, les pratiques ont-elles changé dans le traitement des troubles bipolaires ? Étude dans un établissement public en santé mentale et comparaison avec les pharmacies d'officine. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. 2019;54(3):298-304.
50. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Depamide 300 mg comprimé pelliculé gastro-résistant - Sanofi-Aventis France - Rappel de lots [Internet]. 2019 [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Depamide-300-mg-comprime-pellicule-gastro-resistant-Sanofi-Aventis-France-Rappel-de-lots>

51. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Tensions d'approvisionnement des spécialités Dépamide et Dépakote : Eviter d'initier un traitement à base de valproate chez les patients présentant des épisodes maniaques du trouble bipolaire - Point d'information [Internet]. 2019 [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Tensions-d-approvisionnement-des-specialites-Depamide-et-Depakote-Eviter-d-initier-un-traitement-a-base-de-valproate-chez-les-patients-presentant-des-episodes-maniaques-du-trouble-bipolaire-Point-d-information>
52. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé [Internet]. 2011. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023865866&categorieLien=id>
53. Ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033616692&categorieLien=id>
54. Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038496476&categorieLien=id>
55. Moty C, Barberger-Gateau P, Salmi LR. Lecture critique d'une évaluation des pratiques professionnelles. *Rev med assur mal*. 2001;32(2):185-91.
56. Mignaval F, Bret P, Bret M-C, Queuille E. Lithium : enquête observationnelle de prescription au centre hospitalier Charles-Perrens de Bordeaux. *Inf Psychiatr*. 2012;88(4):299-304.
57. Bulteau S, Vigneau C, Bronnec M, Etcheverrigaray F, Maulaz B, Guitteny M, et al. Modalités de surveillance des sels de lithium en psychiatrie : des guidelines à la pratique. *Ann Med Psychol (Paris)*. 2016;174(1):64-9.
58. Paton C, Adroer R, Barnes TRE. Monitoring lithium therapy : the impact of a quality improvement programme in the UK. *Bipolar Disord*. 2013;15(8):865-75.
59. Nederlof M, Egberts TC, van Londen L, de Rotte MC, Souverein PC, Herings RM, et al. Compliance with the guidelines for laboratory monitoring of patients treated with lithium : A retrospective follow-up study among ambulatory patients in the Netherlands. *Bipolar Disord*. 2019;21(5):419-27.
60. Golic M, Aiff H, Attman P-O, Ramsauer B, Schön S, Svedlund J. Compliance with the safety guidelines for long-term lithium treatment in Sweden. *J Psychopharmacol*. 2018;32(10):1104-9.
61. Gerrett D, Lamont T, Paton C, Barnes TRE, Shah A. Prescribing and monitoring lithium therapy: summary of a safety report from the National Patient Safety Agency. *BMJ*. 2010;341:c6258.
62. Nederlof M, Heerdink ER, Egberts ACG, Wilting I, Stoker LJ, Hoekstra R, et al. Monitoring of patients treated with lithium for bipolar disorder: an international survey. *International Journal of Bipolar Disorders*. 14 avr 2018;6(1):12.
63. Haute Autorité de Santé (HAS). Guide médecin - Affection de longue durée - Troubles bipolaires [Internet]. 2009 [cité 13 juin 2020]. Disponible sur: https://www.esante-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/548/2140.pdf
64. Nolen WA, Licht RW, Young AH, Malhi GS, Tohen M, Vieta E, et al. What is the optimal serum level for lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder ? A systematic review and recommendations from the ISBD/IGSLI Task Force on treatment with lithium. *Bipolar Disord*. 2019;21(5):394-409.

65. Couffignal C, Bertrand J, Sportiche S, Jarroir M, El Balkhi S, Djebrani-Oussedik N, et al. Population pharmacokinetic modeling of sustained release lithium in the serum, erythrocytes and urine of patients with bipolar disorder. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(4):519-28.
66. Bellivier F. Variabilité de la réponse au lithium. *Ann Med Psychol (Paris)*. 2014;172(3):199-201.
67. Malhi GS, Tanious M, Gershon S. The lithiummeter : a measured approach. *Bipolar Disord*. 2011;13(3):219-26.
68. Malhi GS, Gershon S, Outhred T. Lithiummeter : Version 2.0. *Bipolar Disord*. 2016;18(8):631-41.
69. Réseau PIC : Psychiatrie Information Communication. Fiche d'information Lithium [Internet]. 2018 [cité 26 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.reseau-pic.info/?dest=medicaments/fiche.php&dci=lithium&annee=2018>

Annexe 1 : Fiche de bon usage du lithium



FICHE DE BON USAGE N°61 - V3

⌚ Mai 2020

FICHE CONSEIL LITHIUM

NOM DU MEDICAMENT

- DCI : lithium carbonate
- Nom commercial : TERALITHE®

PRESENTATION

- TERALITHE 250 mg®, comprimé sécable
- TERALITHE 400mg LP®, comprimé sécable (Ne pas écraser ni croquer la forme LP)

INDICATIONS (SOURCE HAS)

- Prévention des rechutes des troubles bipolaires et des états schizo-affectifs intermittents
- Traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque

CONTRE-INDICATIONS

- Insuffisance rénale grave
- Régime sans sel
- Déshydratation
- Maladie d'Addison
- Insuffisance cardiaque
- Syndrome de Brugada
- Allaitement

BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

↪ Examen clinique complet avec

- Poids
- Tension artérielle
- Fonction cardiaque : ECG recommandé, systématique si plus de 50 ans ou antécédent cardiologique
- EEG si présence d'antécédents comitiaux

↪ Bilan biologique

- bilan hématologique : NFS, plaquettes
- ionogramme sanguin
- calcémie (+/- phosphorémie, PTH)
- glycémie à jeun
- bilan rénal : créatininémie, urémie, clairance à la créatinine
- recherche d'une protéinurie
- fonction thyroïdienne (TSH plasmatique +/- T3, T4) avec correction d'une éventuelle hypothyroïdie avant mise sous traitement
- chez la femme en âge de procréer : dosage des β -HCG (instauration d'une méthode de contraception efficace avant la mise sous traitement)

INITIATION, POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

↪ TERALITHE LP 400mg

- Posologie initiale : 1 à 2 comprimés
- En une prise le soir au moment du repas, vers 20h

↪ TERALITHE LI 250mg

- Posologie initiale : 2 à 3 comprimés
- En 3 prises/jour au moment des repas

- Adaptation posologique progressive par palier d'½ comprimé en fonction des lithiémies

NB : Equivalence en cas de substitution : 1,5 cp de Téralithe LP 400mg = 2 cp de Téralithe 250mg

SURVEILLANCE PENDANT LE TRAITEMENT

↪ Suivi clinique

- Poids
- Tension artérielle, fréquence cardiaque
- Goitre thyroïdien
- Troubles digestifs, soif, polyurie, sédation, tremblements

↪ Dosage du médicament

- Horaire du dosage : → le **matin** pour la forme LP 400mg soit 12h après la prise
→ juste avant la prise du matin pour la forme LI 250mg
- Délai minimum de **5 jours** après chaque changement de posologie pour réaliser un nouveau contrôle de lithiémie (atteinte de l'état d'équilibre)
- Objectifs de lithiémie :
 - **Forme LI : entre 0,5 et 0,8 mEq /l** (ou mmol/L) (= concentration minimale efficace)
 - **Forme LP : entre 0,8 et 1,2 mEq/L** (ou mmol/L) (= concentration intermédiaire)
- Fréquence : J5, J10, J15 jusqu'à atteindre la dose efficace sur 3 dosages successifs puis dosage toutes les semaines pendant un mois, puis tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 2 mois (recommandations RCP)

➔ **et en cas de situation à risque de surdosage** (état fébrile, déshydratation, ...) ou d'apparition de **signes de surdosage**

NB : Lithiémie intra-érythrocytaire : meilleur reflet de l'imprégnation intraneuronale en lithium (Objectif : Entre 0.2 et 0.4 mEq/L) – Utile notamment en cas de lithiémies plasmatiques instables, chez le sujet âgé, en cas de signes de surdosage malgré une lithiémie plasmatique dans la fourchette thérapeutique ou en cas d'insuffisance rénale débutante

↪ Surveillance biologique (au minimum 1 à 2 fois/an)

TSH, créatininémie, urémie, clairance de la créatinine, protéinurie, ionogramme sanguin, calcémie, NFS, glycémie à jeun, bilan lipidique si prise de poids

EFFETS INDESIRABLES (dose-dépendants le plus souvent)

- digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, dysgueusie (goût métallique)
- psychiques : sédation, léthargie, obnubilation, troubles cognitifs, affectifs, émotionnels

- neurologiques : tremblements (mains++, transitoire), vertiges, syndrome extrapyramidal, convulsions, HTIC, troubles de la vision
- musculaires : hypotonie
- néphrologiques : syndrome polyuropolydipsique, diabète insipide néphrogénique, syndrome néphrotique, insuffisance rénale
- endocrinologiques : prise de poids, goitre euthyroïdien, hypothyroïdie (n'impose pas l'arrêt du lithium), hypercalcémie, hyperparathyroïdie, diminution de la libido
- cardiaques : bradycardie, troubles du rythme, troubles de repolarisation, allongement du QT
- dermatologiques : éruption acnéiforme ou psoriariforme, alopecie
- hyperleucocytose, ...

GROSSESSE/ ALLAITEMENT

Contre-indication relative surtout durant les **3 premiers mois** (risque de malformations cardiaques)

Ne pas interrompre le traitement brutalement à la découverte d'une grossesse

Si traitement maintenu pendant la grossesse, augmentation souvent nécessaire des posologies de lithium, à rétablir dès l'accouchement au niveau antérieur à la grossesse.

Surveillance renforcée des lithiémies (surtout au 3^e trimestre)

Surveillance cardiaque, rénale, thyroïdienne du nouveau-né

Ne pas allaiter en cas de traitement par lithium

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

↪ Associations déconseillées

- IEC, Sartans, Diurétiques (augmentation de la lithiémie par diminution de l'excrétion rénale de lithium), Corticoïdes
- AINS (augmentation de la lithiémie par diminution de la perfusion rénale)
- Carbamazépine (risque de neurotoxicité)

↪ Précautions d'emploi

- Acétazolamide, Calcitonine, Théophylline (diminution de lithiémie)
- Méthildopa, Métronidazole, Topiramate (augmentation de la lithiémie)
- ISRS (risque de syndrome sérotoninergique), Neuroleptiques (risque de SMN ou intoxication au lithium)

SURDOSAGE

↪ Situations à risque

La majorité des cas de surdosage sont liés à une diminution de l'élimination du lithium (élimination rénale en compétition avec le sodium). Elle peut survenir par exemple en cas de :



- Déplétion sodée : déshydratation, syndrome infectieux avec hyperthermie, diarrhées/ vomissements
- Modification des apports sodés (régime désodé, ...)
- Introduction ou arrêt d'un traitement modifiant l'équilibre hydro-sodé (cf « Interactions médicamenteuses »)

⇒ Dans toutes ces situations, il est nécessaire de réaliser un **suivi rapproché des lithiémies** pour adapter la posologie de lithium si besoin

↳ Signes de surdosage

A partir de 1,5 mEq/L :

- signes digestifs : nausées, anorexie, diarrhées
- soif intense, désordres hydro-électrolytiques
- signes neurologiques : tremblements amples des extrémités, ataxie, faiblesse musculaire, myoclonies, somnolence, troubles visuels, vertiges, confusion, hyperréflexie ostéotendineuse
- asthénie intense

A partir de 2 mEq/L :

- Confusion, crise comitiale, troubles du rythme cardiaque, coma

→ Urgence médicale

CAT : arrêt du traitement, lithiémie en urgence, diurèse osmotique voire épuration extrarénale

→ Importance d'**informer le patient** sur les signes de surdosage et les situations à risque afin d'éviter les effets indésirables liés au surdosage

Version 1 - avril 2017 - Dr Pauline Fournier

Version 2 - septembre 2019 - Marion Varlet

Version 3 – mai 2020 - Marion Varlet

Annexe 2 : Fiche de suivi des patients sous lithium

Fiche de suivi – Patients sous lithium

<p>PATIENT</p> <p>Nom de naissance (nom us.) : _____</p> <p>Prénom : _____ Sexe : H / F</p> <p>DDN : _____ Age : _____</p> <p>Secteur de rattachement : _____</p> <p>Poids : _____</p> <p>Antécédents notables : _____</p> <p>Insuffisance rénale chronique : <input type="checkbox"/> Oui (Clairance : _____ mL/min) <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Traitement</p> <p><input type="checkbox"/> Téralithe LP 400mg <input type="checkbox"/> Téralithe LI 250mg</p> <p>Posologie : _____</p> <p>Date d'instauration : _____</p> <p>Observance : _____</p> <p>Remarques : _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<p>PARAMETRES BIOLOGIQUES A CONTROLER</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Avant traitement</th> <th>Pendant traitement</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bilan rénal (urée, créat, clairance)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ionogramme</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Calcémie +/- PTH</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>NFS, plaquettes</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>TSH +/- T3I, T4I</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Glycémie à jeun</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Bilan lipidique</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Bilan hépatique</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>β-hCG</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:50%; vertical-align: top;"> <p>Lithiémie (Cf tableau de suivi des lithiémies)</p> </td> <td style="width:50%; vertical-align: top;"> <p>- tous les 5 jours jusqu'à obtention d'une lithiémie efficace, non toxique et stable à 3 dosages successifs ;</p> <p>- puis toutes les semaines pendant 1 mois,</p> <p>- puis chaque mois durant 3 mois,</p> <p>- puis tous les 2 à 6 mois</p> </td> </tr> </table>		Avant traitement	Pendant traitement	Bilan rénal (urée, créat, clairance)			Ionogramme			Calcémie +/- PTH			NFS, plaquettes			TSH +/- T3I, T4I			Glycémie à jeun			Bilan lipidique			Bilan hépatique			β-hCG			<p>Lithiémie (Cf tableau de suivi des lithiémies)</p>	<p>- tous les 5 jours jusqu'à obtention d'une lithiémie efficace, non toxique et stable à 3 dosages successifs ;</p> <p>- puis toutes les semaines pendant 1 mois,</p> <p>- puis chaque mois durant 3 mois,</p> <p>- puis tous les 2 à 6 mois</p>
	Avant traitement	Pendant traitement																															
Bilan rénal (urée, créat, clairance)																																	
Ionogramme																																	
Calcémie +/- PTH																																	
NFS, plaquettes																																	
TSH +/- T3I, T4I																																	
Glycémie à jeun																																	
Bilan lipidique																																	
Bilan hépatique																																	
β-hCG																																	
<p>Lithiémie (Cf tableau de suivi des lithiémies)</p>	<p>- tous les 5 jours jusqu'à obtention d'une lithiémie efficace, non toxique et stable à 3 dosages successifs ;</p> <p>- puis toutes les semaines pendant 1 mois,</p> <p>- puis chaque mois durant 3 mois,</p> <p>- puis tous les 2 à 6 mois</p>																																

SUIVI DES LITHIEMIES					NOM/PRENOM :			
Service	Date du dosage	Résultat	Posologie à la date du dosage	Décali depuis changement posologie	Raison du dosage		Ajustement de posologie/Contrôle prévu	CR
					<input type="checkbox"/> En cours d'instauration	<input type="checkbox"/> Inefficacité	<input type="checkbox"/> Observance	
					<input type="checkbox"/> Adaptation	<input type="checkbox"/> Effets indésirables	<input type="checkbox"/> Suivi périodique	
					<input type="checkbox"/> En cours d'instauration	<input type="checkbox"/> Inefficacité	<input type="checkbox"/> Observance	
					<input type="checkbox"/> Adaptation	<input type="checkbox"/> Effets indésirables	<input type="checkbox"/> Suivi périodique	
					<input type="checkbox"/> En cours d'instauration	<input type="checkbox"/> Inefficacité	<input type="checkbox"/> Observance	
					<input type="checkbox"/> Adaptation	<input type="checkbox"/> Effets indésirables	<input type="checkbox"/> Suivi périodique	
					<input type="checkbox"/> En cours d'instauration	<input type="checkbox"/> Inefficacité	<input type="checkbox"/> Observance	
					<input type="checkbox"/> Adaptation	<input type="checkbox"/> Effets indésirables	<input type="checkbox"/> Suivi périodique	
					<input type="checkbox"/> En cours d'instauration	<input type="checkbox"/> Inefficacité	<input type="checkbox"/> Observance	
					<input type="checkbox"/> Adaptation	<input type="checkbox"/> Effets indésirables	<input type="checkbox"/> Suivi périodique	
					<input type="checkbox"/> En cours d'instauration	<input type="checkbox"/> Inefficacité	<input type="checkbox"/> Observance	
					<input type="checkbox"/> Adaptation	<input type="checkbox"/> Effets indésirables	<input type="checkbox"/> Suivi périodique	
					<input type="checkbox"/> En cours d'instauration	<input type="checkbox"/> Inefficacité	<input type="checkbox"/> Observance	
					<input type="checkbox"/> Adaptation	<input type="checkbox"/> Effets indésirables	<input type="checkbox"/> Suivi périodique	
					<input type="checkbox"/> En cours d'instauration	<input type="checkbox"/> Inefficacité	<input type="checkbox"/> Observance	
					<input type="checkbox"/> Adaptation	<input type="checkbox"/> Effets indésirables	<input type="checkbox"/> Suivi périodique	
					<input type="checkbox"/> En cours d'instauration	<input type="checkbox"/> Inefficacité	<input type="checkbox"/> Observance	
					<input type="checkbox"/> Adaptation	<input type="checkbox"/> Effets indésirables	<input type="checkbox"/> Suivi périodique	
					<input type="checkbox"/> En cours d'instauration	<input type="checkbox"/> Inefficacité	<input type="checkbox"/> Observance	
					<input type="checkbox"/> Adaptation	<input type="checkbox"/> Effets indésirables	<input type="checkbox"/> Suivi périodique	
					<input type="checkbox"/> En cours d'instauration	<input type="checkbox"/> Inefficacité	<input type="checkbox"/> Observance	
					<input type="checkbox"/> Adaptation	<input type="checkbox"/> Effets indésirables	<input type="checkbox"/> Suivi périodique	

Annexe 3 : Trame du compte-rendu d'interprétation des lithiémies

SUIVI PATIENTS LITHIUM PHARMACIE

Recommandations pour le suivi des patients sous lithium

et proposition d'adaptation posologique

Date d'instauration du lithium : /___/___/___/

Posologie actuelle : _____ depuis le /___/___/___/

Date et résultats des 2 derniers dosages :

/___/___/___/ → mmol/L

/___/___/___/ → mmol/L

Pour rappel :

Forme LI → dosage à réaliser juste avant la prise du matin

Forme LP → dosage à réaliser le matin soit 12h après la dernière prise

Dosage à réaliser après atteinte de l'état d'équilibre soit 5 jours après la dernière modification de posologie

Prélèvement sur tube sec

Respect des conditions de prélèvement : Oui Non

↳ délai depuis l'instauration/modification du traitement < 5 jours

↳ délai entre prélèvement et dernière prise non respecté

→ Résultat interprétable : Oui Non

Interprétation :

Lithiémie comprise dans la cible thérapeutique : Oui Non

(Cible thérapeutique = 0.5-0.8 mmol/L pour la forme LI) ou (Cible thérapeutique = 0.8-1.2 mmol/L pour la forme LP)

Effets indésirables : Non Oui (Préciser:.....)

Causes possibles :

- Problème d'observance ?

- Interactions médicamenteuses : diurétiques, ARAII, IEC, AINS, corticoïdes, topiramate, carbamazépine, ?

- Insuffisance rénale ?

- Autres

Proposition d'adaptation :

Concentration ininterprétable : nouveau contrôle conseillé après atteinte de l'état d'équilibre, soit le

→ **Concentration en-dessous de la cible thérapeutique**

Problème d'observance suspecté : surveiller la prise du traitement et reconstrôler après 5 jours de prise effective

Instauration en cours ou Adaptation en cours : augmentation de la posologie par palier de ½ comprimé et contrôle après atteinte de l'état d'équilibre

Si traitement efficace et absence d'effets indésirables : maintien de la posologie conseillé et contrôle de la concentration dans un autre prélèvement

Sinon : augmentation de la posologie par palier de ½ comprimé et contrôle après atteinte de l'état d'équilibre

→ **Concentration au-dessus de la cible thérapeutique**

Interaction avec traitement associé indispensable : diminution de la posologie de Téralithe conseillée et contrôle de la concentration à l'état d'équilibre (J5)

Interaction avec traitement associé non indispensable : arrêt du traitement associé conseillé et contrôle de la concentration à l'état d'équilibre

Présence d'effets indésirables associés : baisse de posologie conseillée et contrôle de la concentration à l'état d'équilibre (J5)

Problème d'observance suspecté : surveiller la prise du traitement et reconstrôler après 5 jours de prise effective

Si absence d'effets indésirables et traitement efficace : maintien de la posologie et contrôle dans un autre prélèvement

Signature :

Annexe 4 : Questionnaire de satisfaction

Audit pharmacie clinique : retours sur le suivi pharmaceutique des lithiémies

Dans le cadre d'une EPP et d'une thèse de pharmacie sur le bon usage du lithium, un suivi pharmaceutique des patients sous lithium a été mis en place dans l'établissement depuis début octobre 2019. Il s'agit notamment de suivre les lithiémies réalisées et de proposer une aide à l'interprétation. Nous souhaiterions recueillir votre avis concernant ce suivi. Merci d'avance pour votre participation à cette enquête.

Vous êtes : Psychiatre Médecin généraliste
 Praticien hospitalier Interne

- 1- Avez-vous connaissance de la mise en place de ce suivi par la pharmacie ?
 Oui Non
- 2- Avez-vous déjà été concerné par une intervention pharmaceutique émise dans le cadre de ce suivi pour un de vos patients ?
 Oui Non Ne sait pas

Si oui, merci de répondre à la suite du questionnaire :

- 3- Par quel(s) type(s) d'intervention avez-vous été concerné ?
 Mémo sur Pharma Appel téléphonique Mail
 Compte-rendu d'interprétation sur Crossway Autre :
- 4- Avez-vous trouvé ces interventions pertinentes ?
 Oui Parfois Non
- 5- Ces interventions vous ont-elles aidé dans la prise en charge de vos patients ?
 Oui Parfois Non

Concernant les comptes-rendus d'interprétation pharmaceutique rédigés sur Crossway (dans les observations) :

- 6- La présentation vous convient-elle ?
 Oui Non
- 7- Pensez-vous qu'il manque des informations ?
 Oui Non
Si oui, précisez :
- 8- Trouvez-vous l'interprétation fournie pertinente ?
 Oui Parfois Non
- 9- Les interprétations rédigées vous ont-elles aidé dans la prise en charge de vos patients ?
 Oui Parfois Non

Suggestions/Pistes d'amélioration :

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : VARLET Florian.....INE : 0904046694A.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 11 / 10 / 2019 à 14 h.00. Amphithéâtre ou salle : Curie

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



Avis du directeur de thèse

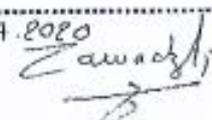
Nom : ZAWADZKI.....

Prénom : Elisabeth.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : le 23.07.2020
Signature: 

Avis du président du jury

Nom : DINE.....

Prénom : Thierry.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 21/8/2020
Signature: 

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

le 27 août 2020

Le Doyen



B. DÉCAUDIN

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2019/2020

Nom : VARLET
Prénom : Marion

Titre du mémoire / thèse : Optimisation thérapeutique du lithium en psychiatrie : mise en place d'un suivi pharmaceutique spécifique à l'EPSM de l'Agglomération lilloise

Mots-clés : lithium, psychiatrie, surveillance des médicaments, lithiémie, suivi thérapeutique pharmacologique, index thérapeutique du médicament, évaluation des pratiques professionnelles, guide de bonnes pratiques, recommandation du bon usage du médicament, services pharmaceutiques, suivi pharmaceutique, pharmacie clinique

Résumé :

Malgré des effets indésirables importants, des difficultés de maniement et un suivi contraignant, le lithium occupe une place de choix dans la stratégie thérapeutique des troubles bipolaires et d'autres troubles du comportement. En raison de sa marge thérapeutique étroite, le suivi thérapeutique pharmacologique est indispensable pour adapter les posologies et sécuriser son utilisation. Suite à la nouvelle réglementation sur la prescription et la dispensation du valproate et de ses dérivés et dans le contexte plus récent de tensions d'approvisionnement sur ces molécules, un report de prescriptions vers le lithium a été observé à l'EPSM de l'agglomération lilloise. Un travail sous forme de programme d'EPP a été engagé pour sécuriser son utilisation en améliorant le monitoring des patients sous lithium.

L'objectif de ce mémoire est de décrire les actions d'amélioration mises en place, en particulier un suivi pharmaceutique spécifique et de la formation ; puis d'évaluer leur impact.

Il s'agit d'une étude comparative avant-après avec recueil de données rétrospectif dans les dossiers patients informatisés sur 2 périodes de 6 mois.

Le suivi mis en place a conduit à la formulation de 159 interventions pharmaceutiques sur 6 mois. Cela a permis d'augmenter significativement le nombre de lithiémies conformes en termes de conditions de réalisation, donc interprétables (79,5 vs 88,7%, $p=0,002$). Le taux de lithiémies comprises dans la cible thérapeutiques n'augmente pas significativement entre les 2 périodes avant/après (50,8 vs 55,9%, $p=0,46$). Des écarts entre les recommandations de monitoring et la pratique de terrain ont pu être mis en évidence. Cela se traduit par une augmentation des dosages de lithiémies (+36%) sur la période 2.

Les actions pharmaceutiques mises en place semblent avoir eu un impact positif sur le suivi des patients sous lithium. Elles ont reçu un accueil favorable des soignants, ce qui incite à poursuivre le travail engagé. La pertinence des valeurs cibles de lithiémie retenues peut être discutée.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Thierry DINE

Directeur de mémoire : Madame le Docteur Elisabeth ZAWADZKI

Assesseurs : Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON
Madame le Docteur Pauline FOURNIER