

**MEMOIRE  
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES  
DE PHARMACIE HOSPITALIERE**

**Soutenu publiquement le 18/09/20  
Par Mme Candice Niot**

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

**THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**DÉVELOPPEMENT D'ACTIVITÉS DE  
PHARMACIE CLINIQUE SPÉCIFIQUES  
AUX PATIENTS TRAITÉS PAR LITHIUM**

---

**Membres du jury :**

**Président : Pascal ODOU**, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Université de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Directeur de thèse : Elodie CUVELIER**, Assistante Hospitalo-Universitaire, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Université de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Assesseurs : Etienne BROCHOT**, Maître Conférencier Universitaire – Praticien Hospitalier, Université de Picardie Jules Verne, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens  
**Elisabeth Zawadzki**, Pharmacien Responsable, EPSM de l'agglomération lilloise site Saint-André-Lez-Lille





## 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 FRANJIÉ
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.	SERGHERAERT	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
Mme	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
Mme	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

### Professeurs Associés - 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 Associés - 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

### Assistants Hospitaliers Universitaires

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

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

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	Laurye	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.**

## REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Professeur Pascal ODOU,**

Pour me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Pour votre engagement auprès des internes de pharmacie hospitalière. Pour votre bienveillance à mon égard, votre soutien, sachez que je vous adresse mes remerciements les plus sincères et mon plus profond respect.

**A Madame le Docteur Elodie CUVELIER,**

Pour m'avoir offert le privilège de travailler sur un sujet de thèse aussi passionnant. Pour ton soutien, ta disponibilité à toute heure, le partage de ton savoir, je te suis sincèrement reconnaissante.

**A Madame le Docteur Elisabeth ZAWADZKI,**

Pour avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse. Pour l'accueil chaleureux qui m'a été réservé au sein de votre établissement, vos conseils et votre énergie, je vous témoigne ma profonde gratitude.

**A Monsieur le Docteur Etienne BROCHOT,**

Pour me faire l'honneur de juger de mon travail, soyez assuré de mon profond respect.

**A Monsieur le Docteur Ali AMAD,**

Pour m'avoir accueilli dans votre unité et m'avoir permis de réaliser ce travail. Pour votre disponibilité et votre aide dans le développement de ces nouvelles activités, je vous adresse mes remerciements les plus sincères et mon plus profond respect.

**A Monsieur le Professeur Dominique HUGUES,**

Pour votre disponibilité, votre aide dans la méthodologie de traduction, je vous exprime mes sincères remerciements.

**A Monsieur William SIBRAN,**

Pour m'avoir accordé du temps et aider dans la traduction de l'auto-questionnaire LKT, je te remercie sincèrement.

Enfin, je profite de cette thèse pour adresser mes remerciements les plus sincères à ...

**Mon Daddy,**

Dans les moments difficiles, je me raccrochais à cette phrase si simple que tu m'as dite et répétée papa et qui résonnait en moi « la vie est belle ! ». Je savais que je pouvais toujours te trouver et que tu serais toujours là pour moi, à n'importe quelle heure de la journée ou de la nuit, et peu importe l'endroit sur Terre où je pouvais me trouver, tu serais venu me chercher. J'ai la chance d'avoir un père comme toi et je t'en suis infiniment reconnaissante.

**Mon Bobbie,**

Cela n'a pas toujours été facile d'être mère d'une future pharmacienne hospitalière en devenir. Quelle chance j'ai eu de t'avoir auprès de moi, toujours disponible pour répondre à mes appels. Sache que tu as su m'épauler, m'accompagner, trouver les mots pour me réconforter, je ne te remercierai jamais assez.

**Mon Chouchou,**

Sacré petit Chouchou, que serait la vie sans toi ! Je sais que je n'ai pas toujours été très disponible. Tu souhaitais sans cesse que l'on passe des moments ensemble et malheureusement, mon travail et la danse classique occupaient la plupart de mon temps. Je te remercie de m'avoir acceptée telle quelle. Sache que je t'aime plus que tout.

**Mon Tor,**

L'amour que j'éprouve pour toi est indescriptible. Quelle chance nous avons avec Chouchou de t'avoir comme grand frère. Tu es toujours là pour nous, et bienveillant. Sache que je te souhaite tout le bonheur du monde dans ton mariage et je te suis à jamais reconnaissante.

**Ma Sixt,**

Cette année a été riche en émotions, malheureusement entrecoupées de quelques pleurs. Heureusement, nous avons réussi à surmonter ces épreuves, nous retrouver et à retrouver le sourire. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi. Je ne pensais pas en arrivant à Lille, il y a 4 ans, rencontrer une amie comme toi. Je t'aime fort ma Sixt.

**Ma Cassou,**

Toujours présente pour moi, toujours à mon écoute quand j'en ressentais le besoin. Je suis chanceuse de t'avoir à mes côtés et j'espère que cela perdurera malgré la distance. Mais je ne suis pas inquiète, cela fait déjà 15 ans que nous sommes amies, il n'y a pas de raison que cela s'arrête !

**Christophe, Chloé &... Thomas**, sans vous les deux mois de confinement n'auraient pas été les mêmes... Vous m'avez fait passer des soirées inoubliables entre rires et larmes, je ne vous remercierai jamais assez pour votre présence et votre aide !

**Clémence**, cette année fut inédite, la crise COVID n'a pas été des plus simples à gérer, notre voyage à Miami n'aura été beau que dans nos rêves, mais ça y'est nous touchons au but ! Je croise les doigts pour que nous connaissions une fin heureuse toutes les deux !

*« Parce que ces 9 années d'études, je les ai vécues à 100%, je me suis investie, épanouie dans ce travail et j'espère pouvoir accomplir de beaux projets professionnels par la suite !*

*J'aime plus que tout ce métier ! »*

## SOMMAIRE

<b>TABLE DES FIGURES</b> .....	<b>17</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX</b> .....	<b>17</b>
<b>TABLE DES GRAPHIQUES</b> .....	<b>17</b>
<b>TABLE DES ANNEXES</b> .....	<b>17</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>18</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>19</b>
<b>I- RÔLE DE LA PHARMACIE CLINIQUE DANS L'ADHÉSION MÉDICAMENTEUSE</b> .....	<b>19</b>
I-1 ADHÉRENCE OU OBSERVANCE, QUEL TERME EST LE PLUS APPROPRIÉ ? .....	19
I-2 L'ÉVOLUTION DES PRATIQUES : LE PATIENT DEVIENT ACTEUR DE SA PRISE EN CHARGE .....	20
I-3 LES ACTIVITÉS DE PHARMACIE CLINIQUE POUVANT AMÉLIORER L'ADHÉSION MÉDICAMENTEUSE.....	21
<b>II- SPÉCIFICITÉ DE LA POPULATION PSYCHIATRIQUE ET DES PATIENTS TRAITÉS PAR LITHIUM</b> .....	<b>23</b>
II-1 GÉNÉRALITÉS SUR LE LITHIUM .....	23
II-2 OBSERVANCE MÉDICAMENTEUSE DES PATIENTS TRAITÉS PAR LITHIUM.....	26
II-3 OUTILS D'AMÉLIORATION DE L'OBSERVANCE MÉDICAMENTEUSE DES PATIENTS TRAITÉS PAR LITHIUM.....	28
<b>OBJECTIFS</b> .....	<b>29</b>
<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES</b> .....	<b>31</b>
<b>I- MODALITÉS DE L'ÉTUDE</b> .....	<b>31</b>
I-1 DURÉE DE L'ÉTUDE ET CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION .....	31
I-2 DONNÉES PATIENTS RÉCOLTÉES .....	31
I-3 MODALITÉS DE RECRUTEMENT DES PATIENTS .....	32
I-4 SCHÉMA DE L'ÉTUDE .....	32
<b>II- ORGANISATION DE LA MISE EN PLACE DE CES ACTIVITÉS DE PHARMACIE CLINIQUE</b> .....	<b>33</b>
II-1 LA PHARMACIE CLINIQUE DANS LES SERVICES DE PSYCHIATRIE DU CHU DE LILLE AVANT L'INITIATION DE CE PROJET .....	33
II-2 DÉROULEMENT DE LA NOUVELLE CONCILIATION MÉDICAMENTEUSE .....	34

II-3 MISE EN PLACE D'ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES CIBLES SUR LE LITHIUM.....	35
<b>III- EVALUATION DE CETTE ACTIVITE DE PHARMACIE CLINIQUE.....</b>	<b>36</b>
III-1 CRITÈRES DE FAISABILITÉ ÉTUDIÉS .....	36
<b>IV- STATISTIQUES.....</b>	<b>37</b>
<b>RÉSULTATS.....</b>	<b>39</b>
<b>I- DÉVELOPPEMENT DES ACTIVITÉS DE PHARMACIE CLINIQUE.....</b>	<b>39</b>
I-1 AUTO-QUESTIONNAIRE LKT (annexe n°3) .....	39
I-2 LIVRET THÉRAPEUTIQUE LITHIUM (annexe n°4).....	39
I-3 PROCÉDURE POUR LA RÉALISATION DES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES LITHIUM(annexe n°4) .....	39
<b>II- STATISTIQUES DESCRIPTIVES DE LA POPULATION ETUDIEE .....</b>	<b>40</b>
II-1 CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES.....	40
II-2 ÉVALUATION DE L'OBSERVANCE MÉDICAMENTEUSE AU LITHIUM A L'AIDE DE L'AUTO-QUESTIONNAIRE MARS ET DU RELEVÉ DE LA LITHIÉMIE.....	42
II-3 RÉSULTATS A L'AUTO-QUESTIONNAIRE LKT .....	43
II-4 MANIFESTATION D'EFFETS INDÉSIRABLES SOUS LITHIUM.....	44
<b>III- FAISABILITÉ DE L'ÉTUDE.....</b>	<b>44</b>
III-1 TEMPS CONSACRÉ A CETTE ACTIVITÉ.....	44
III-2 DÉLAI DE RÉALISATION DE LA CONCILIATION MÉDICAMENTEUSE ET DE L'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE.....	45
III-3 NOMBRE DE PATIENTS INCLUS.....	45
III-4 DIFFICULTÉS RENCONTRÉES.....	46
III-5 SATISFACTION DES ÉQUIPES MÉDICALES .....	46
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>47</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>53</b>
<b>REFERENCES .....</b>	<b>55</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>61</b>

## TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Les différentes prestations d'analyses pharmaceutiques en pharmacie clinique.....	21
Figure 2 : Représentation de l'efficacité du lithium en fonction de la lithémie.....	24
Figure 3 : Niveau d'observance selon les pathologies .....	26
Figure 4 : Score de non observance au lithium selon les études internationales .....	27
Figure 5 : Facteurs prédictifs d'inobservance au lithium .....	27
Figure 6 : Déroulement de l'étude chez les patients ayant initié le lithium lors de leur hospitalisation (A) ou ayant débuté le lithium en amont de l'hospitalisation(B).....	33

## TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Comorbidités des patients inclus dans l'étude .....	41
Tableau 2 : Nombre de patients exposés à des effets indésirables sous lithium .....	44
Tableau 3 : Résultats au questionnaire de satisfaction.....	45

## TABLE DES GRAPHIQUES

Graphique 1 : Résultats à l'auto-questionnaire MARS des patients déjà traités par lithium avant l'hospitalisation.. .....	42
Graphique 2 : Relevé du dosage de la lithémie des patients déjà traités par lithium avant leur hospitalisation.....	42
Graphique 3 : Résultats à l'auto-questionnaire LKT .....	43
Graphique 4 : Comparaison du score Hazard ratio entre les patients initiant un traitement par lithium et les patients étant déjà traités par lithium avant l'hospitalisation .....	43

## TABLE DES ANNEXES

ANNEXE N°1 : feuille de recueil des données lors de la conciliation médicamenteuse .....	61
ANNEXE N° 2 : Autoquestionnaire MARS .....	62
ANNEXE N°3 : Autoquestionnaire LKT.....	64
ANNEXE N°4 : Livret thérapeutique sur le lithium .....	65
ANNEXE N°5 : Procédure entretien pharmaceutique lithium.....	67
ANNEXE N°6 : Questionnaire de satisfaction .....	68

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

HAS : Haute Autorité de Santé

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

LKT : Lithium Knowledge Test

MARS : Medical Adherences Rating Scale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

## INTRODUCTION

### I- RÔLE DE LA PHARMACIE CLINIQUE DANS L'ADHÉSION MÉDICAMENTEUSE

#### I-1 ADHÉRENCE OU OBSERVANCE, QUEL TERME EST LE PLUS APPROPRIÉ ?

La notion d'adhérence ou d'observance est ancienne et remonte à l'Antiquité avec Hippocrate, interpellant sur le possible manque de suivi des prescriptions médicales par les patients [1]. C'est à partir des années 1970 que cette thématique vit un regain d'intérêt [2]. L'anglo-saxon Haynes décrit en 1979 l'observance comme « l'importance avec laquelle les comportements (en termes de prise de médicaments, de suivi des régimes, ou de changements des habitudes de vie) d'un individu coïncident avec les conseils médicaux ou de santé » [3]. En effet, l'observance ne se limite pas au simple respect de la prise médicamenteuse mais englobe le respect de l'ensemble des comportements liés à la santé tels qu'assister à ses consultations de suivi ou modifier son hygiène de vie. Cette définition va être reprise par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à la conférence de 2003 pour parler de l'adhérence. L'OMS l'avait d'abord envisagée comme « la mesure dans laquelle le patient suit les instructions médicales » [4]. Néanmoins cette approche est apparue trop restrictive, le terme « médical » étant jugé insuffisant pour décrire l'ensemble des interventions nécessaires pour traiter les maladies chroniques. De plus, le mot « instruction » sous entendait une position passive du patient envers sa propre prise en charge. Ainsi, l'OMS a décidé d'adopter la définition de Haynes et a apporté une distinction entre les termes d'adhérence et d'observance. L'adhérence sous-entendant que le patient est un acteur dans les décisions de sa prise en charge tandis que l'observance sous-entendant une position plus passive du patient. Néanmoins malgré ces définitions, les termes d'observance, d'adhérence voire de compliance sont généralement employés comme des synonymes dans les publications scientifiques sans distinction particulière [2,5]. Enfin, plusieurs types de mauvaise observance existent. On distingue :

- la non-observance, correspondant à l'absence totale de prise médicamenteuse
- la sous-observance, se rapportant à une prise partielle avec omission ou arrêt anticipé du traitement
- la sur-observance, représentant une anticipation des prises voire même une augmentation des doses
- l'observance variable se définissant comme une adaptation quotidienne du traitement selon l'état du patient [2].

## I-2 L'ÉVOLUTION DES PRATIQUES : LE PATIENT DEVIENT ACTEUR DE SA PRISE EN CHARGE

En septembre 2018 a été développé un nouveau plan gouvernemental « Ma santé 2022 » pour améliorer la qualité, l'efficacité et la sécurité du parcours de soin des patients en plaçant le patient au cœur de sa prise en charge [6]. Cette réforme recherche la pertinence et la personnalisation de la prise en charge du patient, et souligne qu'une bonne communication est indispensable pour obtenir une pratique clinique efficace [7]. Une pratique clinique efficace sous-entend qu'elle a des conséquences positives aux différentes étapes du parcours de soin du patient (diminution des événements iatrogènes, amélioration de l'adhérence des patients, augmentation de l'efficacité). Plusieurs aspects peuvent être retenus pour personnaliser la prise en charge des patients tels que leur catégorie socio-professionnelle, leur degré d'autonomie, leur pratique religieuse et leurs coutumes locales [8]. L'expression de leurs besoins, attentes et préférences sont à rechercher régulièrement. La personnalisation de leur prise en charge est une démarche dynamique qui s'actualise selon l'évolution du patient [9]. De plus, pour obtenir une bonne compréhension du patient à ses traitements et donc une meilleure observance, il est nécessaire de lui consacrer suffisamment de temps. Une transmission de toutes les informations utiles est requise (effets indésirables, interactions médicamenteuses, mode d'action du médicament, pathologie et son évolution) [10]. D'autant plus que les patients eux-mêmes réclament une meilleure information par le biais des associations des usagers concernant leurs pathologies et leurs traitements [6,11]. La communication verbale (échange entre patients ou avec les professionnels de santé), écrite (livret d'information) ou visuelle (diaporama) sont différents moyens exploitables pour transmettre de l'information [12]. De surcroît, avec le développement des technologies numériques, d'autres modes de transmission d'information apparaissent notamment des applications connectées ou un carnet de santé intelligent [13]. En outre, un nouveau concept se développe pour augmenter la participation du patient dans sa propre prise en charge, « l'empowerment » ou autonomisation [14]. Ce concept peut se définir comme une disposition personnelle au contrôle et au pouvoir dans sa maladie. D'après des données de la littérature, l'autonomisation des patients a été associée à des résultats cliniques positifs comme l'amélioration de l'observance médicamenteuse [14]. Néanmoins une vigilance est nécessaire pour les patients se sentant hautement autonomes pouvant s'affranchir des recommandations médicales. Ainsi la qualité de la relation entre le professionnel de santé et le patient apparaît un facteur déterminant pour l'obtention d'une bonne adhérence [4].

### I-3 LES ACTIVITÉS DE PHARMACIE CLINIQUE POUVANT AMÉLIORER L'ADHÉSION MÉDICAMENTEUSE

La pharmacie clinique consiste en l'optimisation de la prise en charge des patients tout le long de leur parcours de soins en établissement de santé [7]. Elle constitue, depuis l'ordonnance 2016-1729 du 15 décembre 2016, une des missions essentielles des pharmacies à usage intérieur (PUI). Née aux États-Unis en 1961, elle a pris son essor dans les années 1980 en Europe et est aujourd'hui une discipline à part entière qui n'est plus exclusivement tournée vers les médicaments mais qui s'oriente également vers le patient [7]. Différentes prestations d'analyse pharmaceutique ont été définies par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), allant de la simple dispensation au plan pharmaceutique personnalisé [7] (figure 1).

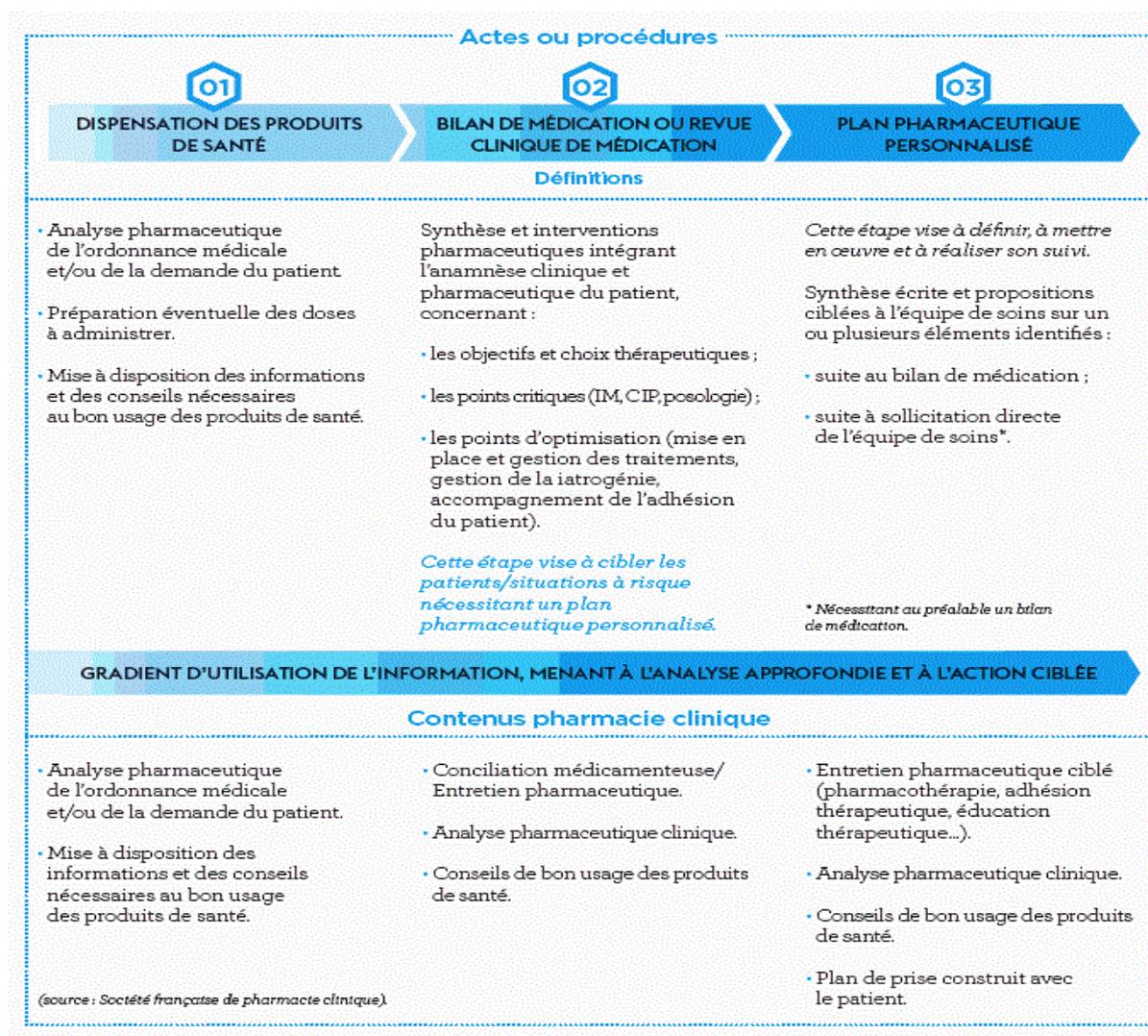


Figure 1 : Les différentes prestations d'analyses pharmaceutiques en pharmacie clinique (Source : Les cahiers de l'Ordre national des pharmaciens n°13, décembre 2018)

Parmi ces prestations de pharmacie clinique, certaines participent à l'amélioration de l'observance grâce à la communication entre le patient et le pharmacien et les outils mis à disposition des patients. Par exemple : la conciliation médicamenteuse, les entretiens pharmaceutiques ou les plans de prise. Ces activités ciblent préférentiellement les pathologies chroniques qui sont concernées par des problèmes d'observance [15].

#### A) La conciliation médicamenteuse

La conciliation médicamenteuse est une activité de pharmacie clinique recommandée par la Haute Autorité de Santé (HAS) qui fait partie intégrante des missions du Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effizienz des Soins (CAQES) [7]. Cette activité s'est développée suite à la constatation d'évènements indésirables graves évitables liés aux médicaments [15]. Il s'agit d'une activité pluri-professionnelle permettant de prévenir le risque d'erreurs médicamenteuses, favorisant la transmission d'informations entre professionnels de santé concernant les thérapeutiques du patient et permettant d'améliorer l'observance médicamenteuse [16]. Elle permet d'identifier les traitements à domicile du patient et les causes d'une éventuelle mauvaise observance. Elle peut être réalisée à différentes étapes du parcours de soins du patient : à son admission dans un établissement de santé, lors d'un transfert de services et lors de sa sortie [16]. Elle renforce la démarche de réévaluation des traitements en cours et aide à la maîtrise des coûts [16]. Elle permet également de personnaliser la prise en charge du patient en proposant des modifications de traitements pour améliorer l'adhérence du patient. Par exemple une optimisation de l'horaire de prise selon les effets indésirables potentiels ou de la forme galénique pour limiter le nombre de prise et s'adapter au mode de vie du patient. Notamment, la conciliation médicamenteuse d'entrée consiste à retrouver l'ensemble des traitements pris par le patient avant son hospitalisation (traitements prescrits ou non tels que l'automédication, et la phytothérapie), à rechercher le niveau d'observance médicamenteuse du patient et à repérer les éventuelles difficultés rencontrées pour la prise des traitements. Pour cela, différentes sources sont exploitables comme un entretien avec le patient, l'appel de l'officine du patient, l'appel des professionnels de santé prenant en charge le patient, ou la consultation du dossier médical. Il est recommandé de croiser trois sources différentes par médicament prescrit [17].

## B) L'entretien pharmaceutique

L'entretien pharmaceutique est une activité de pharmacie clinique dite personnalisée puisqu'elle cible un patient en particulier. Cette activité peut avoir lieu avec le patient seul ou accompagné de proches au besoin. Son déroulement est différent selon la finalité recherchée et le moment de sa réalisation dans le parcours de soin [18]. Il peut être effectué aussi bien en officine que dans les établissements de santé. Quel que soit le lieu de réalisation et la thématique de l'entretien (primo prescription d'une chimiothérapie orale, bon usage des dispositifs inhalés etc...), c'est un moment privilégié d'échange entre le patient et le pharmacien [18]. Il permet au pharmacien de recueillir des informations sur le mode de vie du patient. Ainsi, il peut lui délivrer des messages adaptés à son rythme de vie et lui prodiguer des conseils de prévention ou d'éducation. Il permet au patient d'obtenir des informations pratiques sur sa prise en charge [18]. Des entretiens pharmaceutiques, réalisés dans différents services d'hospitalisation [19,20], ont confirmé la pertinence de cette activité pharmaceutique. Ils ont également permis de démontrer la satisfaction des patients [21].

## **II- SPÉCIFICITÉ DE LA POPULATION PSYCHIATRIQUE ET DES PATIENTS TRAITÉS PAR LITHIUM**

### **II-1 GÉNÉRALITÉS SUR LE LITHIUM**

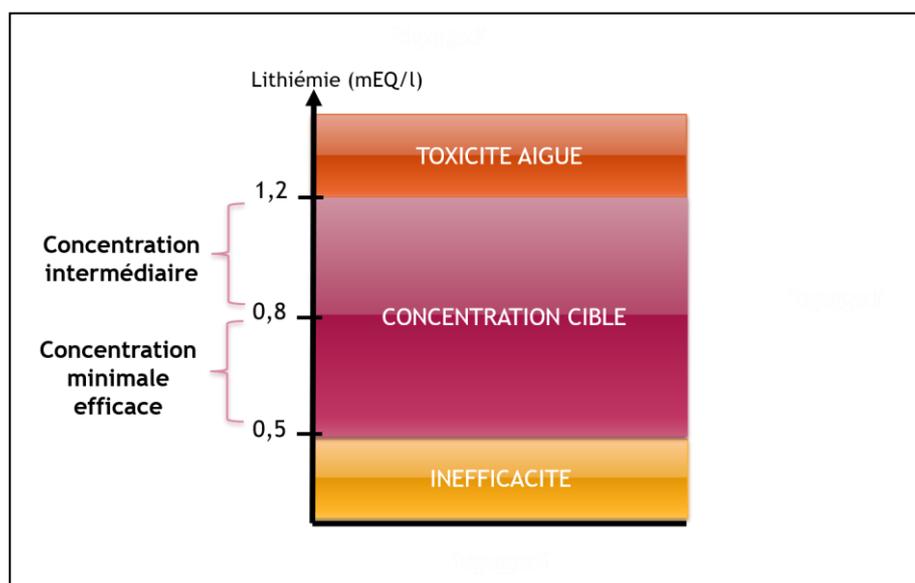
#### A) Indications et prévalence du trouble bipolaire

Le lithium est un traitement thymorégulateur indiqué dans la prise en charge des patients souffrant de trouble bipolaire et de trouble schizo-affectif [22]. Il constitue le traitement de première ligne des troubles bipolaires [23–25], et est utilisé aussi bien en traitement curatif des états d'excitation maniaque et hypomaniaque que dans la prévention des rechutes et des récurrences [26]. La prévalence du trouble bipolaire en France est comprise entre 1 et 2,5% [27]. Selon l'OMS, ce trouble appartient aux 10 pathologies les plus invalidantes avec un risque de suicide particulièrement élevé [4] : 1 malade sur 2 fait au moins une tentative de suicide au cours de sa vie, dont 15% d'entre eux en décèdent [28].

#### B) Marge thérapeutique étroite et effets indésirables

C'est un médicament à marge thérapeutique étroite, signifiant que la dose nécessaire pour obtenir une efficacité du traitement est proche de la dose toxique [29]. Une surveillance de la lithiémie est requise pour s'assurer que le patient se trouve dans la bonne fenêtre thérapeutique. Cette surveillance permet de réduire la survenue d'effets indésirables et de s'assurer de l'efficacité du traitement. En effet, en dessous des concentrations cibles, le

lithium n'est pas actif et au-dessus il expose le patient à davantage d'effets indésirables (figure n°2). De plus, la prévalence des effets indésirables au cours d'un traitement par lithium étant de 75 à 90 %, une surveillance des différentes fonctions organiques connues pour être la cible de la toxicité du lithium ou intervenant dans la pharmacocinétique du lithium est d'autant plus importante [20].



**Figure 2 : Représentation de l'efficacité du lithium en fonction de la lithémie. C'est un médicament à marge thérapeutique étroite. Figure adaptée de Malhi et collaborateur, 2017.**

Plusieurs types d'effets indésirables sont rapportés sous lithium. Ils sont divisés en deux catégories : les effets indésirables graves pouvant engendrer des dommages à long terme et les effets indésirables non graves [30]. Parmi ces derniers, on distingue les troubles gastro-intestinaux doses dépendants à type de diarrhées (10%) et de nausées (10-20%) [31]. Ils sont généralement transitoires et apparaissent essentiellement au début du traitement ou lors d'augmentation de la posologie. De plus, il est décrit des troubles cognitifs à type de ralentissement psychique. Leur taux de survenue n'est pas clairement établi du fait de la pathologie bipolaire en elle-même à l'origine de perturbations cognitives, et de la prise simultanée d'autres traitements psychotropes [22,31]. Des tremblements (essentiellement au niveau des mains) survenant dans 25% des cas sont également rapportés. Une prise de poids est notifiée chez 20 à 77% des patients et une toxidermie se manifestant principalement par de l'acné et/ou du psoriasis est par ailleurs mentionnée sans que sa prévalence soit estimée. Enfin des troubles cardiaques à type de bradycardie sont également rapportés [22]. Parmi les effets indésirables graves, les deux principaux sont la néphrotoxicité et la thyrotoxicose [31]. La toxicité rénale se manifeste sous différentes formes comme une polyurie/polydipsie (70% des

patients signalent cet effet). Ce symptôme peut être considéré comme non grave lorsqu'il est transitoire. Lorsqu'il persiste (25% des cas), il est le reflet d'un diabète insipide néphrogénique consistant en l'inhibition par le lithium de la sensibilité des reins à l'activité de l'hormone antidiurétique hypophysaire. Une augmentation de la créatinémie avec une diminution de la clairance rénale est également décrite dans 20% des situations. Une insuffisance rénale chronique se développe chez 1 à 5% des patients après 10 à 20 ans de traitement. En ce qui concerne la toxicité thyroïdienne, des goitres thyroïdiens et des hypothyroïdies ont été notifiés sous lithium avec une incidence de 18 à 23% [31]. Enfin, une augmentation de la calcémie et de la parathormone plasmatique a également été signalée. Néanmoins, malgré ces effets secondaires, le lithium a démontré sa supériorité par rapport aux autres traitements stabilisateurs de l'humeur dans la prévention du risque de suicide [32] et le risque de récurrence [33].

### C) Mécanisme d'action

Le lithium possède des effets cliniques à la fois sur l'humeur et la cognition. Son mécanisme d'action est encore mal élucidé car la physiopathologie des troubles bipolaires est méconnue, le système de neurotransmission est complexe et les études *in vitro* ou *in vivo* sont difficilement transposables à l'homme [34]. Plusieurs effets ont, néanmoins, été décrits. Il agit à différents niveaux de la signalisation cellulaire et module la neurotransmission en inhibant le système nerveux excitateur et stimulant le système nerveux inhibiteur. Il préserve le volume des structures cérébrales impliquées dans la régulation de l'émotion comme le cortex préfrontal et l'hippocampe. Et il exerce un effet protecteur contre le stress oxydant qui se manifeste lors d'épisodes de manie ou de dépression [34].

## II-2 OBSERVANCE MÉDICAMENTEUSE DES PATIENTS TRAITÉS PAR LITHIUM

### A) Etat des lieux de l'observance médicamenteuse

L'observance médicamenteuse est variable selon la pathologie chronique. D'après l'OMS, le niveau d'observance médicamenteuse toutes pathologies confondues est de 50% [35]. Les troubles psychiatriques appartiennent aux pathologies où le score d'observance est le moins bon (figure 3). Selon Les Entreprises du Médicament (LEEM), le score d'observance est en moyenne de 50% à 1 an et de seulement 26% après 1 an de traitement [35].

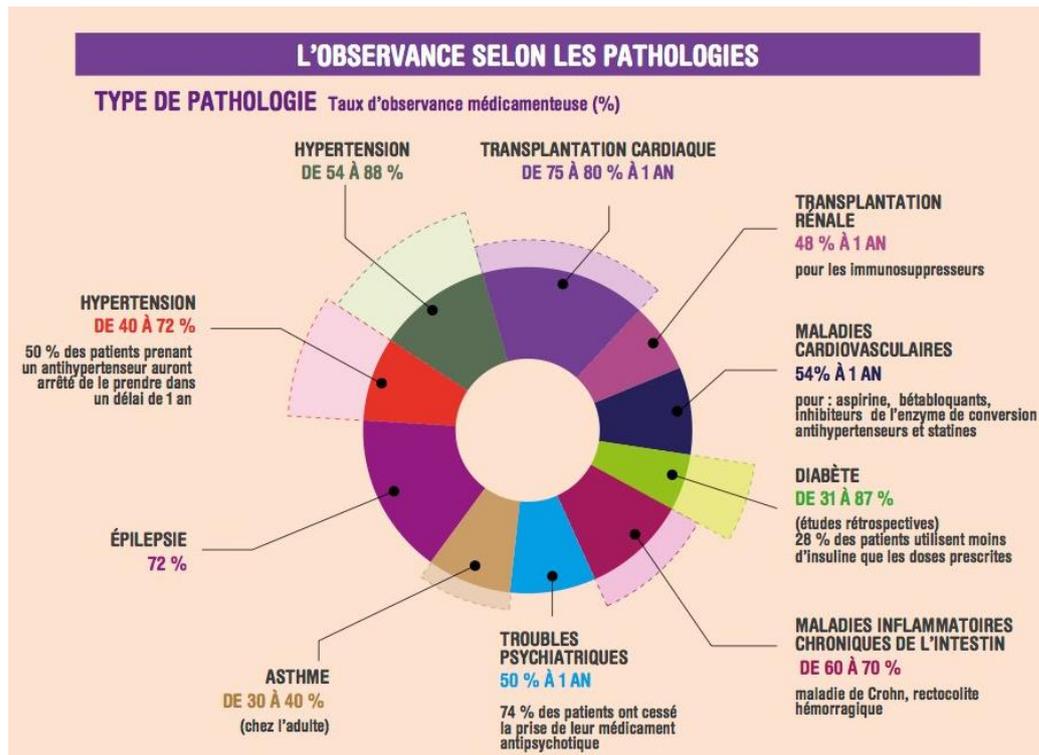


Figure 3 : Niveau d'observance selon les pathologies. Les personnes atteintes d'un trouble psychiatrique présentent un taux d'observance au long cours inférieur à 50%. (source : LEEM, le 100 questions, édition 2015)

D'après l'étude de Scott et Pope publiée en 2002, le taux de non-observance aux médicaments stabilisateurs de l'humeur (lithium, carbamazépine et acide valproïque) sur une période de deux ans était de 47% sur une cohorte de 98 patients [6]. Concernant plus précisément l'observance médicamenteuse au lithium, elle varie entre 43% et 46,1% selon les études (figure 4) [37–39]. En France, peu de travaux ont été réalisés pour évaluer le taux d'observance des patients traités par lithium. Seule une étude rétrospective strasbourgeoise de 1987 portant sur 73 patients traités par lithium a été retrouvée dans la littérature. Elle a constaté que seuls 47% des patients étaient observants sur une période de 2 ans [40].

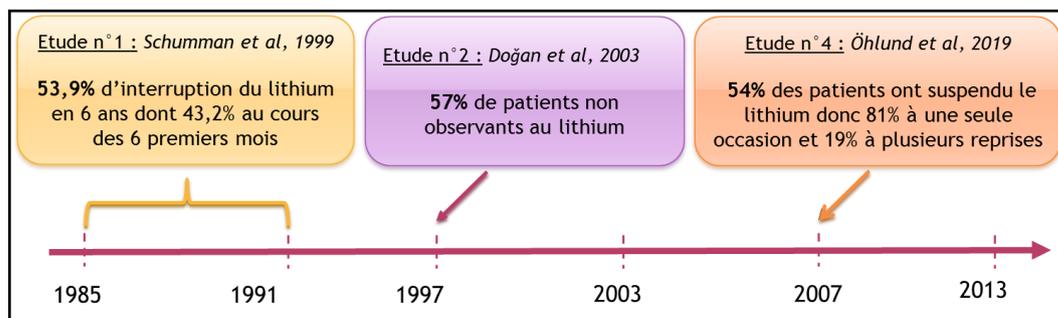


Figure 4 : Score de non observance au lithium selon les études internationales

### B) Causes et facteurs prédictifs de mauvaise observance des patients traités par lithium

Selon Jamison et al., la cause la plus fréquente d'inefficacité du traitement par lithium est l'inobservance [41]. Ainsi, il semble primordial de l'améliorer pour réduire la morbidité, le risque de rechutes, d'hospitalisations et de suicides [42]. Plusieurs causes d'inobservance ont été décrites dans la littérature [2]. L'apparition d'effets indésirables iatrogènes constitue le principal motif d'arrêt du lithium. En effet, dans 62% des cas, le traitement par lithium est interrompu après l'apparition de diarrhées (13%), de tremblements (11%), de troubles cognitifs (fatigue, troubles de la mémoire et de la concentration) (10%), de diabète insipide (9%) et de prise de poids (7%) [38]. Ensuite, ce sont des motifs liés au patient qui sont responsables de l'arrêt du traitement notamment ses comorbidités (troubles addictifs) ou la présence d'une grossesse [38,43]. L'usage de substances psychoactives notamment l'alcool impacte l'observance médicamenteuse [44]. En effet, d'après l'étude NESARC, 58% des patients atteints d'un trouble bipolaire de type 1 et 39% des patients ayant un trouble bipolaire de type 2 manifeste un trouble lié à l'usage d'alcool [45]. Enfin, des causes liées à la maladie constituent le troisième motif d'arrêt du traitement. Par exemple, le désaccord du patient avec le diagnostic de la maladie ou le déni de la maladie. Des facteurs prédictifs d'une mauvaise observance ont également été rapportés (figure 5).

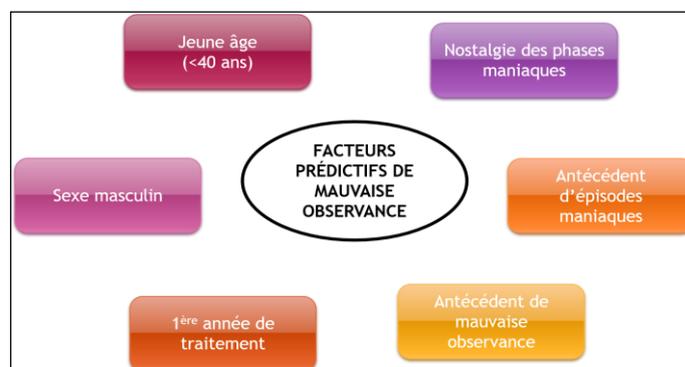


Figure 5 : Facteurs prédictifs d'inobservance au lithium (source : Corruble et Hardy, 2003).

### **II-3 OUTILS D'AMÉLIORATION DE L'OBSERVANCE MÉDICAMENTEUSE DES PATIENTS TRAITÉS PAR LITHIUM**

Plusieurs activités ont déjà été décrites dans la littérature pour améliorer l'observance des patients atteints de troubles bipolaires. Tout d'abord la conciliation médicamenteuse, par la recherche du niveau d'observance et l'identification de facteurs de mauvaise observance, contribue à son amélioration. De nombreux outils ont été développés pour aider à évaluer le niveau d'observance des patients même si comme l'explique l'OMS, il n'existe aucune méthode de référence aujourd'hui. Ainsi, elle recommande d'associer des outils subjectifs à des méthodes objectives (dosages par exemple). Plusieurs questionnaires évaluant l'observance sont rapportés dans la littérature. On retrouve le Tablet Routine Questionnaire (TRQ)[46], le Lithium Adherence Questionnaire (LAQ) [47], le Medication Adherence Rating Scale (MARS), le lithium Knowledge Test (LKT) ou encore le Rating of Medication Influence (ROMI) [48]. Même si des difficultés organisationnelles ont été soulevées pour sa mise en place, les résultats montrent que la conciliation est une activité réalisable et pertinente en psychiatrie [49,50]. Ensuite, par l'échange d'informations avec le patient, les entretiens pharmaceutiques permettent de sensibiliser les patients à l'importance d'une bonne observance. Ils peuvent s'appuyer sur des documents écrits ou des vidéos pédagogiques [51]. La psychoéducation, développée initialement pour les patients atteints de schizophrénie en 1980, a aussi fait la preuve de son efficacité pour l'amélioration de l'observance des patients atteints de troubles bipolaires. Elle consiste en l'aide à la compréhension de la pathologie et des traitements afin d'améliorer la réinsertion sociale [52]. Enfin, l'éducation thérapeutique des patients (ETP) est un programme validé par l'ARS, qui se réalise en plusieurs séances à l'aide de différents professionnels de santé (infirmiers, médecins, diététiciens, pharmaciens...). Elle permet la transmission aux patients de compétences d'auto-soins et de connaissances pour rendre acteur le patient dans sa prise en charge [7]. Elle a démontré une corrélation positive entre le niveau de connaissance des patients sur leur pathologie et leur lithiémie [20].

## OBJECTIFS

L'objectif de ce travail est de mettre en place des activités de pharmacie clinique spécifiques aux patients traités par lithium dans les services psychiatriques du CHU de Lille afin de rendre acteur le patient dans sa prise en charge, d'améliorer leur observance médicamenteuse et l'efficacité thérapeutique.

Objectif primaire : Mise en place des auto-questionnaires MARS et LKT au cours de la conciliation médicamenteuse d'entrée et d'entretiens pharmaceutiques ciblés sur le lithium pour les patients hospitalisés dans les services de psychiatrie du CHU de Lille.

Objectif secondaire : Evaluation de la faisabilité de ces nouvelles activités de pharmacie clinique au sein des services de psychiatrie.



## **MATÉRIELS ET MÉTHODES**

### **I- MODALITÉS DE L'ETUDE**

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique ciblant les patients traités par lithium et hospitalisés au CHU de Lille dans les services de psychiatrie. Une déclaration auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a été faite sous le numéro 459 afin de pouvoir consulter et colliger les données des patients.

#### **I-1 DURÉE DE L'ÉTUDE ET CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION**

La durée de l'étude a été fixée à 6 mois. Les inclusions ont débuté le 22 novembre 2019 et se sont terminées le 29 mai 2020. Tous les patients majeurs (homme ou femme), traités par lithium et hospitalisés dans les services de psychiatrie du CHU de Lille pouvaient être inclus dans cette étude hormis les patients de psychogériatrie ou de psychiatrie infantile. Néanmoins, l'existence d'une grossesse en cours, d'une tutelle ou d'une curatelle, d'une instabilité clinique, d'un illettrisme, d'une démence ou de troubles cognitifs rendant impossible la réalisation d'un entretien avec le patient ont été considérés ou retenus comme des motifs d'exclusion.

#### **I-2 DONNÉES PATIENTS RÉCOLTÉES**

Plusieurs données ont été récoltées dans le respect des Règles Générales sur la Protection des Données (RGPD) car elles peuvent influencer la pharmacocinétique du lithium ou le niveau d'observance du patient [2]. Ainsi ont été relevés des données épidémiologiques (l'âge, le sexe, les données anthropométriques du patient), les traitements en cours et des informations relatives à la prescription du lithium (date d'initiation du traitement, indication, posologie, effets indésirables). De plus, des données biologiques ont été récupérées (créatinémie, débit de filtration glomérulaire et lithiémie). Les comorbidités et antécédents médicaux, en particulier le nombre d'accès maniaques et le nombre de tentatives d'autolyse, ont été recueillis. La participation à une psychothérapie cognitive ou de soutien et la possession d'un pilulier à domicile ont été recherchées. Enfin, l'hygiène de vie (consommation d'alcool, de tabac ou de drogues) et les résultats aux auto-questionnaires MARS et LKT ont été relevés. Les données des patients étaient récoltées manuellement au cours de la conciliation médicamenteuse sur un document papier créé pour ce projet. Ce document reprend les items de la feuille de conciliation utilisée auparavant dans les services du CHU de Lille auxquels ont été ajoutés des items supplémentaires (annexe n°1). Par la

suite, les données étaient saisies dans un fichier informatisé de type tableur Excel<sup>®</sup> (Microsoft Office 2010) sur un ordinateur professionnel de la pharmacie centrale. Ce fichier était protégé par un mot de passe connu de l'interne en pharmacie et du pharmacien clinicien. L'identité des patients était anonymisée par l'intermédiaire de ses initiales.

### **I-3 MODALITÉS DE RECRUTEMENT DES PATIENTS**

Le recrutement des patients s'est effectué à partir du logiciel informatique Sillage<sup>®</sup>, logiciel de prescription et de partage de données pour les professionnels de santé au sein du CHU de Lille. En effet, dès que le lithium était prescrit sur ce logiciel et que le patient présentait les critères d'inclusion de l'étude, la demande d'inclusion était demandée auprès du médecin référent du patient hospitalisé. L'externe en pharmacie présent dans les services de psychiatrie et les internes de psychiatrie du service étaient également des sources pour le recrutement des patients (notamment lors de l'entrée en hospitalisation ou la mise en place du traitement par lithium).

### **I-4 SCHÉMA DE L'ÉTUDE**

Lorsqu'un patient traité par lithium était hospitalisé en psychiatrie, le patient était inclus dans l'étude si aucun critère d'exclusion n'était retrouvé (figure 6, schéma A). Les patients, hospitalisés dans les services psychiatriques du CHU de Lille et bénéficiant d'une instauration de lithium au cours de leur hospitalisation étaient également inclus dans l'étude s'il n'avait aucun critère d'exclusion (figure 6, schéma B). Une conciliation médicamenteuse était alors réalisée pour chaque patient inclus par l'interne ou l'externe en pharmacie. Au cours de cette conciliation, les patients étaient soumis à l'auto-questionnaire LKT [51]. De plus, les patients déjà traités par lithium avant leur hospitalisation complétaient le MARS [53]. Un point sur chaque conciliation médicamenteuse était réalisé auprès de l'interne en psychiatrie référent du patient. Les patients bénéficiaient ensuite d'un entretien pharmaceutique ciblé sur le lithium, personnalisé selon leur niveau d'observance et de connaissances au traitement déterminés par les deux auto-questionnaires. Enfin, un livret thérapeutique sur le lithium, créé pour ce travail par l'interne en pharmacie, était remis au patient à l'issue de l'entretien.

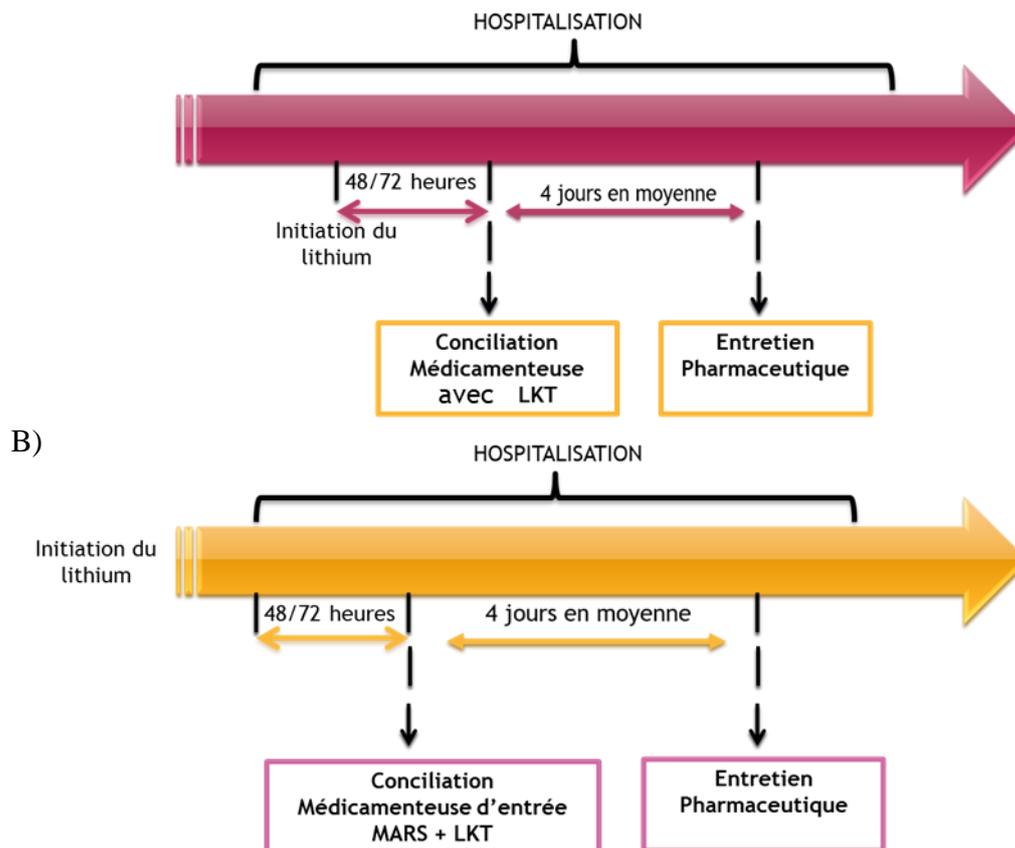


Figure 6 : Déroulement de l'étude chez les patients ayant initié le lithium lors de leur hospitalisation (A) ou ayant débuté le lithium en amont de l'hospitalisation(B).

## II- ORGANISATION DE LA MISE EN PLACE DE CES ACTIVITÉS DE PHARMACIE CLINIQUE

### II-1 LA PHARMACIE CLINIQUE DANS LES SERVICES DE PSYCHIATRIE DU CHU DE LILLE AVANT L'INITIATION DE CE PROJET

Le secteur de la psychiatrie au CHU de Lille se divise en 9 services répartis sur deux bâtiments, Fontan 1 et Fontan 2 et comprend une centaine de lits. Dans ces services, la pharmacie clinique est développée et correspond à une prestation de type 2 à 3 d'après le modèle de la SFPC (figure 1). Des conciliations médicamenteuses, des entretiens pharmaceutiques ciblés (anticoagulants ou dispositifs inhalés) et des plans de prises sont effectués à la demande du médecin ou du pharmacien du service (en cas d'informations incomplètes notamment). L'observance médicamenteuse des patients est évaluée lors de la conciliation médicamenteuse d'entrée grâce au score préconisé par l'assurance maladie, score initialement développé pour les patients souffrant d'hypertension artérielle [54]. L'externe, l'interne et le pharmacien du service participent également aux tours médicaux afin de

recueillir des informations sur l'évolution du patient et de sa prise en charge au cours de son hospitalisation et participent à l'optimisation de la thérapeutique.

## II-2 DÉROULEMENT DE LA NOUVELLE CONCILIATION MÉDICAMENTEUSE

Elle démarrait par une consultation du dossier patient suivie d'une entrevue avec le patient pour connaître ses traitements à domicile, les éventuels effets indésirables déjà manifestés sous lithium, les médicaments pris en automédication, et les potentiels facteurs de risque de mauvaise observance au lithium. Selon la nécessité, il était demandé une ancienne ordonnance pouvant confirmer les traitements à domicile du patient ou l'autorisation pour appeler sa pharmacie d'officine. Pour l'évaluation du niveau d'observance des patients déjà traités par lithium, il a été décidé de recourir au MARS et de récupérer le dernier dosage de lithiémie du patient. De plus afin d'estimer le niveau de connaissance du patient sur son traitement, la réalisation de l'auto-questionnaire LKT était proposé aux patients. A l'issue de cette entrevue avec le patient, une réunion était réalisée avec l'interne de psychiatrie. Les informations recueillies lors de la conciliation médicamenteuse lui étaient transmises et la prescription médicale était réévaluée si des divergences thérapeutiques avaient été constatées.

### A) Dosage de la lithiémie

La lithiémie, reflétant la prise médicamenteuse sur les derniers jours, est systématiquement recherchée pour tout patient hospitalisé et traité par lithium. Soit est récupéré la dernière lithiémie effectuée par le patient en ville, soit un dosage est réalisé au cours de l'hospitalisation. C'est un examen de routine dans la prise en charge habituelle du patient qui se justifie par la marge thérapeutique étroite du lithium et la variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique [55]. La concentration résiduelle cible est de 0,5 à 0,8 mEq/l (prélèvement le matin, 12h après la prise du soir pour la forme à libération immédiate / prélèvement le soir, 24h après la prise pour la forme à libération prolongée). La concentration au pic cible est de 0,8 à 1,2 mEq/l (prélèvement le matin, 12h après la prise d'une forme à libération prolongée) [22].

### B) Auto-questionnaire MARS

L'auto-questionnaire retenu pour évaluer l'observance est le MARS. Il s'agit d'un test fiable et validé en population psychiatrique composé de 10 questions se répondant par « oui » ou « non » [53]. Il a été construit à partir de deux autres échelles d'évaluation de l'observance : le Drug Attitude Inventory (DAI) et le Questionnaire d'Adhésion aux Médicaments (MAQ). Le MARS a démontré un haut niveau de validité par rapport aux autres échelles d'auto-

évaluation existantes et une validité supérieure à celle du DAI. Il permet d'évaluer le comportement d'adhésion aux médicaments, les attitudes à l'égard des médicaments psychotropes et la réaction face aux effets secondaires négatifs. La version française, libre de droit, a été utilisée dans ce travail (annexe n°2) [56]. Le score varie de 0 (mauvaise observance) à 10 (bonne observance) avec comme objectif cible un score  $\geq 8$  [53].

### **II-3 MISE EN PLACE D'ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES CIBLES SUR LE LITHIUM**

Chaque entretien était adapté au patient à partir des résultats au LKT. Ainsi, en fonction de ses besoins, différentes caractéristiques étaient énumérées tels que l'intérêt du traitement par lithium, les modalités de prise et de surveillance, les éventuels effets indésirables et les comportements à adopter pour les éviter, les signes de surdosage et la conduite à tenir en cas de leur survenue. L'entretien avait lieu dans la chambre du patient ou dans une salle de réunion du service selon l'unité dans laquelle le patient était hospitalisé. Après présentation de l'interne en pharmacie et de l'objectif de cet échange, l'entretien commençait. Il débutait par la recherche d'éventuelles questions que le patient pouvait soulever suite à la réalisation des deux auto-questionnaires MARS et LKT lors de la conciliation médicamenteuse. Selon la ou les question(s) posée(s), une réponse était apportée et les différentes notions thérapeutiques présentées ci-dessus étaient revues avec le patient. Il n'y avait pas d'ordre prédéfini des différents points à aborder avec le patient. Chaque notion était abordée au fil de l'entretien, adaptée selon les questions et remarques du patient. A l'issue de l'entretien, le livret thérapeutique ciblé sur le lithium était remis au patient. Afin de faciliter la réalisation des entretiens par l'équipe de pharmacie et pour avoir une homogénéité d'activité, une procédure a été rédigée pour rappeler les notions à aborder.

#### **A) Auto-questionnaire LKT**

Le LKT est un auto-questionnaire composé de 7 questions à choix multiples évaluant les connaissances pratiques et pharmacologiques du patient (annexe n°3) [57]. Vingt et une bonnes réponses sont recensées avec 1 point donné pour chaque réponse correcte et 1 point retiré pour chaque réponse fautive. Au total il y a 21 bonnes réponses. L'objectif cible est d'avoir un score  $>6$ . Le Lithium Hazard Score est un autre score pouvant être calculé à partir de ce questionnaire. Il évalue le danger potentiel de développer une toxicité au lithium [51]. Plusieurs items doivent être corrects pour assurer un niveau de sécurité au patient traité par lithium. Son score maximum est de 9, et plus le score est élevé, plus le patient est exposé

à un danger potentiel. Le niveau de sécurité est considéré comme correct lorsque le score est  $\leq 4$ . Cet auto-questionnaire est libre de droit néanmoins aucune traduction française n'a encore été validée. Une version française a été réalisée pour ce travail à partir de la version originale anglaise de Peet et Harvey de 1991 [51] selon la méthode de Beaton et collaborateurs [58].

### **III- EVALUATION DE CETTE ACTIVITE DE PHARMACIE CLINIQUE**

#### **III-1 CRITÈRES DE FAISABILITÉ ÉTUDIÉS**

Afin de savoir si ces activités peuvent se pérenniser au sein des services de psychiatrie, une évaluation de sa faisabilité a été effectuée. Plusieurs critères ont été retenus pour juger de sa répétabilité.

##### **A) Temps consacré à cette activité**

Plusieurs données ont été recueillies afin d'évaluer le temps consacré à ces nouvelles activités : la durée de préparation de l'entretien pharmaceutique, les durées de réalisation de la conciliation médicamenteuse et de l'entretien pharmaceutique et la durée pour saisir les données dans le fichier informatique Excel<sup>®</sup>. Il a également été comptabilisé le temps nécessaire à la récupération des informations de la conciliation médicamenteuse lorsque celle-ci était réalisée par l'externe. Enfin, la somme de ces différents temps a permis d'estimer la durée totale de cette activité pharmaceutique.

##### **B) Nombre de patients inclus**

Il a été recueilli le nombre de patients traités par lithium au cours de cette étude (patients inclus ou non) par rapport au nombre de patients hospitalisés en psychiatrie. Le nombre de patients inclus, le nombre de patients exclus et les raisons de leur exclusion ont été récoltés. Enfin, il a été relevé le nombre de patients remplissant les critères d'inclusion mais pour lesquels la conciliation médicamenteuse ou l'entretien pharmaceutique n'a pas pu se réaliser.

##### **C) Difficultés rencontrées**

L'ensemble des obstacles rencontrés au cours de l'étude a été relevés afin de pouvoir trouver des solutions appropriées. Ces difficultés rencontrées n'étaient pas prédéfinies et ont été notifiées suite au retour d'expérience de l'étude.

#### D) Satisfaction des équipes médicales

Un questionnaire de satisfaction a été réalisé afin d'obtenir un retour de la part du personnel soignant prenant en charge les patients traités par lithium dans les services de psychiatrie du CHU de Lille (annexe n°4). Ce questionnaire est inspiré de celui réalisé par Jennings et al en 2017 [59].

### **IV- STATISTIQUES**

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de pourcentages. Les paramètres quantitatifs ont été exprimés en moyennes +/- écart-type si la distribution de la variable respectait une loi normale. Ils ont été représentés par la médiane +/- les quartiles [Q1, Q3] si la variable ne suivait pas une loi normale. La normalité de la distribution était vérifiée graphiquement et évaluée grâce au test de Kolmogorov-Smirnov. La comparaison intergroupe du résultat au LKT a été réalisée à l'aide du test de Student après vérification de la normalité des distributions et de l'égalité des variances. Le test unilatéral d'évaluation de l'infériorité de la moyenne observée au score MARS à sa valeur seuil a également été effectué à l'aide du test de Student après vérification de la normalité de la distribution et de l'égalité des variances. Il en a été de même pour le test d'évaluation de l'infériorité de la lithiémie par rapport aux normes recommandées. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel GraphPad Prism 5.03.



## RÉSULTATS

### I- DÉVELOPPEMENT DES ACTIVITÉS DE PHARMACIE CLINIQUE

#### I-1 AUTO-QUESTIONNAIRE LKT (annexe n°3)

La méthodologie suivie pour la traduction en langue française du LKT est celle de Beaton et collaborateurs publiée en 2000 [58]. Elle se déroule en 5 étapes. Premièrement le LKT a été traduit en langue française par deux personnes différentes. Les deux traductions indépendantes ont été confrontées en présence d'une troisième personne naïve du sujet. Une synthèse des deux versions a été produite afin d'obtenir une version commune définitive. La troisième étape consistait en une contre traduction, c'est-à-dire en la production d'une version anglaise à partir de la traduction commune française. C'est un processus de vérification de la validité de la traduction qui permet de s'assurer que la version traduite reflète le même contenu que la version originale. Cette étape a été effectuée par une personne ayant comme langue maternelle la langue anglaise. La quatrième étape avait pour objectif de déterminer la version définitive à partir des différentes traductions. Elle a fait intervenir un méthodologiste, les traducteurs et contre-traducteurs, et le psychiatre. Enfin, la dernière étape consistait à tester le questionnaire sur une cohorte de 30 à 40 patients pour s'assurer que la traduction conserve son équivalence dans une situation appliquée. Cette étape n'a malheureusement pas été réalisée compte tenu du faible nombre de patients traités par lithium au CHU de Lille.

#### I-2 LIVRET THÉRAPEUTIQUE LITHIUM (annexe n°4)

Un livret thérapeutique a été créé pour ce travail par l'interne en pharmacie afin de fournir aux patients des informations de bon usage du lithium. Il a été réalisé à l'aide du résumé des caractéristiques du produit Téralithe LP 400 mg et Téralithe 250mg et des données de la littérature. Il a été validé par le psychiatre et le pharmacien clinicien référents de ces services. Sa première partie définit le lithium, ses modalités de prise et la conduite à tenir en cas d'oubli de prise. La seconde partie concerne les modalités de surveillance d'un traitement par lithium, la fréquence des dosages sanguins et les précautions à prendre dans la vie de tous les jours. La dernière partie expose les potentiels effets indésirables et les moyens de s'en prémunir ainsi que les signes de surdosage. Pour sa forme, elle est inspirée d'un livret médicament existant déjà au CHU de Lille pour les patients traités par anticoagulant.

### **I-3 PROCÉDURE POUR LA RÉALISATION DES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES LITHIUM (annexe n°5)**

Une procédure a été établie afin d'homogénéiser et de rendre reproductible la réalisation de l'entretien pharmaceutique par l'équipe de pharmacie. Elle permet de rappeler les différents points à évoquer lors de l'entretien.

## **II- STATISTIQUES DESCRIPTIVES DE LA POPULATION ETUDIEE**

### **II-1 CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES**

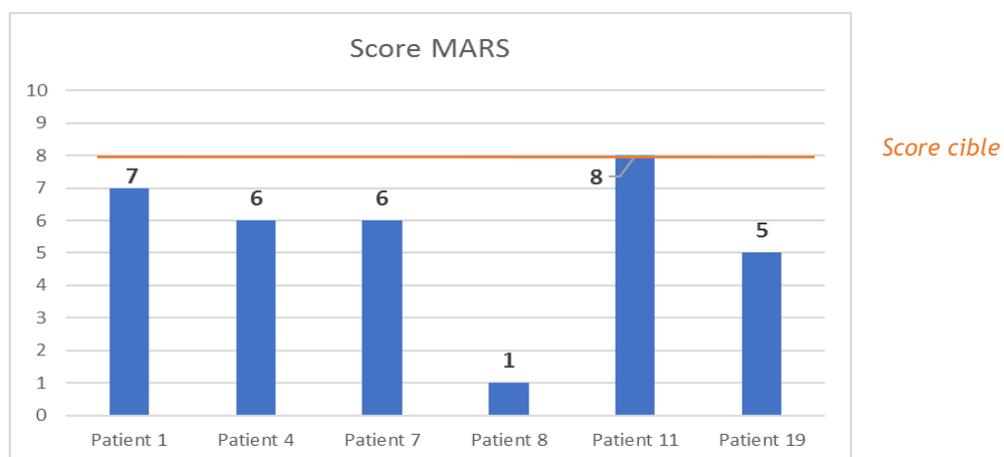
Vingt patients ont été inclus dans cette étude dont 16 femmes (80%) âgées de 46 +/- 15 ans et 4 hommes (20%) d'âge moyen 39+/-15 ans. Parmi eux, 14 (70%) ont eu une introduction de traitement par lithium au cours de l'hospitalisation et 6 patients (30%) étaient déjà traités par lithium avant leur hospitalisation. Pour ces patients, le lithium avait été introduit 41 [5,4 ;91] mois avant cette hospitalisation. Aucune des femmes incluses dans ce travail n'était enceinte. La principale indication du lithium était le trouble bipolaire (95% des patients). Seul un patient était traité par ce thymorégulateur pour la prise en charge d'un trouble schizo affectif. Les principales comorbidités des patients étaient psychiatriques et endocriniennes (tableau 1). Concernant les comorbidités psychiatriques, étaient retrouvés des troubles du comportement alimentaire, de la personnalité, des troubles du sommeil, des troubles anxieux et la catatonie. Seul un patient était atteint de troubles addictifs à l'alcool. Néanmoins, 11 patients mésusaient au moins une substance psychoactive. Parmi eux, neuf patients étaient consommateurs quotidiens de tabac, 4 patients étaient consommateurs réguliers de stupéfiants et 1 patient avait un usage nocif d'alcool. Deux patients étaient des anciens consommateurs de substances psychoactives (tabac, cannabis) et 6 patients se sont décrits comme des consommateurs occasionnels d'alcool. Relativement aux tentatives d'autolyse, 11 patients en ont vécu dont 9 (45%) qui en ont fait plusieurs. Pour ce qui est des affections endocriniennes, uniquement des troubles liés à la thyroïde ont été rapportés. Ensuite, certaines comorbidités respiratoires, gastro-intestinales, cardiaques, cutanées, musculosquelettiques et rénales ont été relevées.

**Tableau 1: Comorbidités des patients inclus dans l'étude.**

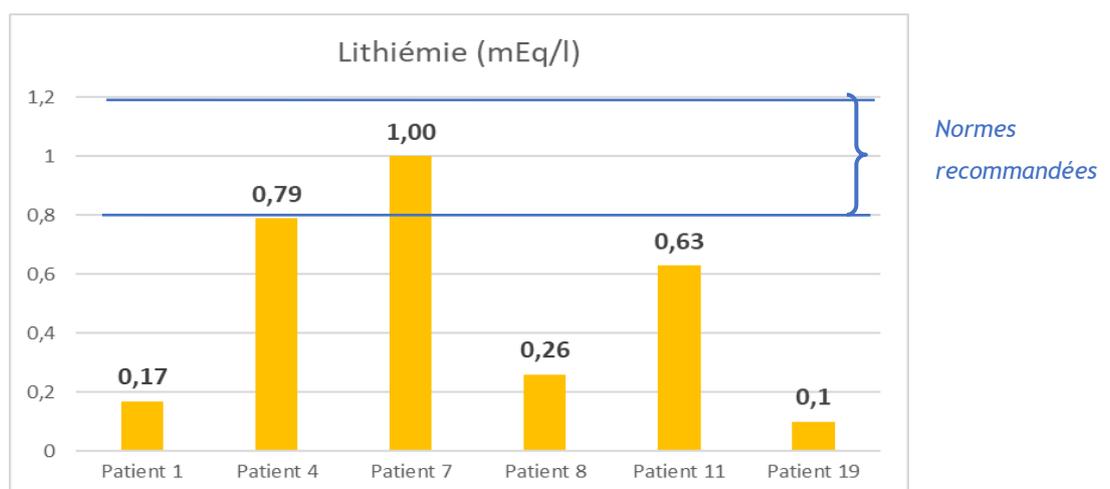
<i>COMORBIDITÉS (nombre de patients (n), %)</i>	
<i>Affections psychiatriques</i>	<i>11 (55%)</i>
<i>Troubles du comportement alimentaire de type (3)</i>	
<i>Troubles de la personnalité (2)</i>	
<i>Troubles anxieux (2)</i>	
<i>Troubles du sommeil (2)</i>	
<i>Troubles addictifs (1)</i>	
<i>Burn out (1)</i>	
<i>Catatonie (2)</i>	
<i>Affections endocriniennes</i>	<i>6 (30%)</i>
<i>Maladie de Basedow (1)</i>	
<i>Thyroïdite de Hashimoto (1)</i>	
<i>Nodules thyroïdiens (2)</i>	
<i>Carcinome papillaire (1)</i>	
<i>Hypothyroïdie (1)</i>	
<i>Affections respiratoires</i>	<i>4 (20%)</i>
<i>BPCO (2)</i>	
<i>SAS (2)</i>	
<i>Affections gastro-intestinales</i>	<i>2 (15%)</i>
<i>Gastrite (1)</i>	
<i>Occlusion colique (1)</i>	
<i>Polypes coliques (1)</i>	
<i>Affections cardiaques</i>	<i>3 (15%)</i>
<i>Souffle cardiaque (1)</i>	
<i>Anévrisme de l'aorte abdominale (1)</i>	
<i>Phlébite (1)</i>	
<i>Affections de la peau et du tissu sous cutané</i>	<i>3 (15%)</i>
<i>Dermatite (1)</i>	
<i>Urticair (1)</i>	
<i>Eczéma (1)</i>	
<i>Affections musculosquelettiques</i>	<i>2 (10%)</i>
<i>Fibromyalgie (2)</i>	
<i>Investigations</i>	<i>2 (10%)</i>
<i>Hypercholestérolémie (2)</i>	
<i>Affections rénales</i>	<i>1 (5%)</i>
<i>Coliques néphrétiques (1)</i>	

## II-2 ÉVALUATION DE L'OBSERVANCE MÉDICAMENTEUSE AU LITHIUM A L'AIDE DE L'AUTO-QUESTIONNAIRE MARS ET DU RELEVÉ DE LA LITHIÉMIE

Seuls les 6 patients déjà traités par lithium avant leur hospitalisation ont été soumis au MARS pour évaluer leur niveau d'observance médicamenteuse au lithium. L'observance est considérée comme correcte lorsque le score est  $\geq 8$ . Le score moyen d'observance mesuré chez ces patients était de  $5,5 \pm 2,4$  (graphique 1). Le score est significativement inférieur à la norme 8 ( $p=0,03$ ). La moyenne du dosage de la lithiémie à l'entrée en hospitalisation pour ces patients était de  $0,49 \pm 0,37$  mEq/l (graphique 2). La moyenne du dosage de la lithiémie est significativement inférieure à la norme 0,8 mEq/l ( $p=0,05$ ) (la norme de la lithiémie 12h après la dernière prise pour la forme à libération prolongée doit être comprise entre 0,8 et 1,2 mEq/l).



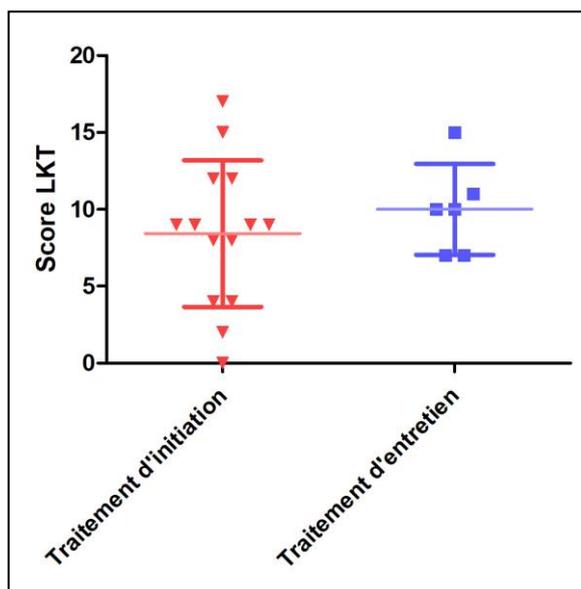
**Graphique 1 : Résultats à l'auto-questionnaire MARS des patients déjà traités par lithium avant l'hospitalisation. Le score de MARS va de 0 à 10 avec un résultat  $\geq 8$  indiquant une bonne observance médicamenteuse.**



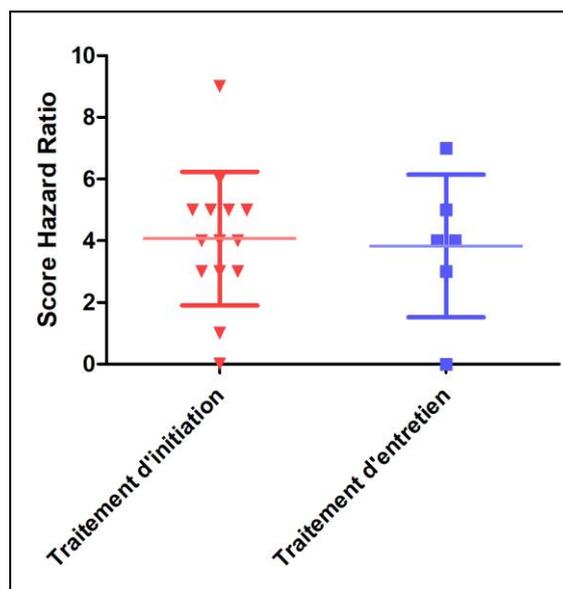
**Graphique 2 : Relevé du dosage de la lithiémie réalisé chez les patients déjà traités par lithium avant leur hospitalisation, 12h après la prise médicamenteuse. La concentration cible doit être comprise entre 0,8 et 1,2 mmol/l.**

### II-3 RÉSULTATS A L'AUTO-QUESTIONNAIRE LKT

La moyenne du score LKT des patients déjà traités par lithium avant leur hospitalisation était de 10 +/- 3 tandis que le score moyen des patients initiant le traitement par lithium au cours de l'hospitalisation était de 8 +/-5. La comparaison intergroupe ne met pas en évidence de différence significative (graphique 3). Concernant le résultat au Hazard ratio, la moyenne était de 3,8 +/- 2,3 pour les patients déjà traités par lithium avant leur hospitalisation. Elle était de 4,0 +/- 2,4 pour les patients initiant le traitement par lithium. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes de patients (graphique 4).



**Graphique 3 : Résultats à l'auto-questionnaire LKT des patients déjà traités par lithium avant leur hospitalisation et des patients initiant le traitement par lithium au cours de l'hospitalisation**



**Graphique 4 : Comparaison du score Hazard ratio entre les patients initiant un traitement par lithium et les patients étant déjà traités par lithium avant l'hospitalisation**

## II-4 MANIFESTATION D'EFFETS INDÉSIRABLES SOUS LITHIUM

Sur l'ensemble des patients inclus dans l'étude, 85 % d'entre eux (17/20) ont manifesté au cours de leur traitement par lithium au moins un effet indésirable. Les 15% qui n'ont pas développé d'effets indésirables appartenaient au groupe de patients ayant initié le traitement au cours de l'étude. Parmi les effets indésirables rapportés, il était décrit des diarrhées (35%), un syndrome polydipsie/polyurie (30%), une prise de poids (25%), une sédation (25%), des tremblements (20%), des troubles de la coordination (15%) et des nausées (10%). Parmi les autres manifestations indésirables, il a été rapporté un défaut de concentration, des vertiges, une éruption cutanée, des démangeaisons, une sécheresse buccale et des troubles de la vision (tableau 2).

**Tableau 2 : Nombre de patients exposés à des effets indésirables sous lithium**

	Diarrhées	Nausées	Tremblements	Polydipsie & Polyurie	Prise de poids	Sédation	Troubles de la coordination	Autres
Groupe : traitement d'entretien	4	0	3	0	3	0	0	0
Groupe : Traitement d'initiation	3	2	1	6	2	5	3	4
Total (sur 20 patients)	<b>7</b> <b>35%</b>	<b>2</b> <b>10%</b>	<b>4</b> <b>20%</b>	<b>6</b> <b>30%</b>	<b>5</b> <b>25%</b>	<b>5</b> <b>25%</b>	<b>3</b> <b>15%</b>	<b>4</b> <b>20%</b>

## III- FAISABILITÉ DE L'ÉTUDE

### III-1 TEMPS CONSACRÉ A CETTE ACTIVITÉ

La durée moyenne d'une conciliation médicamenteuse par patient était de 47 +/- 20 min. La durée des entretiens pharmaceutiques était de 30 min [30 ; 45]. Les patients déjà traités par lithium avant l'hospitalisation mettaient 11 min +/- 3 à répondre aux auto-questionnaires MARS et LKT. Les patients initiant le traitement par lithium au cours de l'hospitalisation prenaient 7,3 min +/- 5,2 à répondre au LKT. Le remplissage du MARS et LKT était effectué soit par le patient seul, soit avec l'aide de l'externe, de l'infirmier ou de l'interne en pharmacie s'il rencontrait des difficultés. Au total, 4 patients (20%) ont nécessité une aide pour répondre à l'auto-questionnaire. La préparation des entretiens pharmaceutiques prenait 5 min [3,5 ;18]. La durée de transmission des informations entre l'externe et l'interne

en pharmacie concernant la conciliation médicamenteuse était de 15 min [15 ; 28]. Le temps nécessaire pour regrouper les données dans le fichier informatisé Excel® était de 30 min [21 ; 32]. En moyenne, le temps consacré par patient à la réalisation de ces activités de pharmacie clinique était de 133 +/- 25 min.

### **III-2 DÉLAI DE RÉALISATION DE LA CONCILIATION MÉDICAMENTEUSE ET DE L'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE**

La conciliation médicamenteuse des patients était réalisée 6 jours [2 ; 11] après l'arrivée des patients dans les services de psychiatrie. Cette durée était de 3,5 jours [1,8 ; 8] pour les patients déjà traités par lithium lors de leur entrée à l'hôpital et de 6,5 jours [2 ; 13] pour les patients initiant le traitement au cours de cette hospitalisation. Le temps moyen entre la réalisation de la conciliation médicamenteuse et l'entretien pharmaceutique était de 3,5 jours [1 ; 6,8].

### **III-3 NOMBRE DE PATIENTS INCLUS**

Au cours des 6 mois de l'étude, 719 patients ont été hospitalisés dans les services psychiatriques du CHU de Lille. Parmi eux, 35 (4,9%) ont reçu un traitement par lithium mais seulement 20 d'entre eux ont été retenus pour cette étude. Parmi les 15 patients exclus de l'étude, 5 possédaient un critère d'exclusion (troubles cognitifs ne permettant pas de réaliser un entretien). Un patient traité par lithium n'a pas été inclus puisque le motif d'hospitalisation était l'arrêt du traitement devant la mauvaise tolérance du patient. Pour les 9 autres patients, ils remplissaient les critères d'inclusion mais ils sont sortis d'hospitalisation avant la réalisation de la conciliation médicamenteuse et/ou de l'entretien pharmaceutique. Plusieurs raisons à cela : soit par manque de temps de l'équipe pharmaceutique (4 patients), soit suite à la fugue du patient (1 patient), soit suite à une levée du juge (1 patient) soit suite au souhait du patient de ne pas rester hospitalisé (1 patient), soit suite à une sortie anticipée liée au COVID-19 (1 patient) et enfin suite à un transfert du patient dans une autre unité.

### III-4 DIFFICULTÉS RENCONTRÉES

Les principales difficultés rencontrées à la mise en place de ces activités sont :

- Le manque de moyens (indisponibilité des équipes pharmaceutiques, crise sanitaire liée au SARS-COV-19)
- Des contraintes logistiques
- Le manque de communication avec les équipes médicales
- Les sorties anticipées des patients hospitalisés

### III-5 SATISFACTION DES ÉQUIPES MÉDICALES

Dix personnels médicaux ont répondu au questionnaire de satisfaction dont 2 praticiens hospitalo-universitaires, 5 internes en psychiatrie, 2 infirmiers diplômés d'état et 1 psychologue. Les résultats sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Résultats au questionnaire de satisfaction

	<b>Pas d'avis sur la question</b>	<b>Plutôt d'accord</b>	<b>Tout à fait d'accord</b>
<b>Les compétences de l'équipe pharmaceutique répondent à vos attentes</b>		2 réponses	8 réponses
<b>Les informations délivrées par l'équipe pharmaceutique sont pertinentes</b>		1 réponse	9 réponses
<b>La communication et le relationnel (disponibilité, réactivité) avec l'équipe pharmaceutique est satisfaisante</b>			10 réponses
<b>Le livret thérapeutique sur le lithium est adapté aux patients cibles</b>	2 réponses	1 réponse	7 réponses
<b>La réalisation d'un entretien pharmaceutique sur le lithium est justifiée</b>		1 réponse	9 réponses
<b>Ces activités de pharmacie clinique doivent se pérenniser dans le temps</b>		1 réponse	9 réponses

De plus, 9 des personnes ayant répondu au questionnaire sont d'accord pour la réalisation d'un second entretien lors de la consultation de suivi post-hospitalisation. Celui-ci permettrait de réévaluer le niveau d'observance et de connaissance à distance de l'entretien pharmaceutique. Un suivi des informations entre le pharmacien hospitalier, le psychiatre référent, le pharmacien d'officine et le médecin généraliste est également validé par 8 des personnels soignants. Quatre personnes partagent l'intérêt d'effectuer un entretien pharmaceutique pour toute initiation de traitement à visée psychiatrique au cours de l'hospitalisation. Enfin, 3 personnes considèrent qu'il serait pertinent d'intervenir au sein du centre médico-psychologique (CMP) en post-hospitalisation.

## DISCUSSION

L'objectif de ce travail était de mettre en place des activités de pharmacie clinique adaptées aux patients traités par lithium afin d'améliorer l'efficacité thérapeutique et l'observance médicamenteuse des patients. Cela a nécessité une réorganisation de l'activité de pharmacie clinique et la mise en place de différents outils. Ainsi, la conciliation médicamenteuse a été modifiée par l'ajout de 2 auto-questionnaires, le MARS et le LKT. Le premier évalue le niveau d'observance médicamenteuse des patients de façon plus spécifique qu'avec le score de l'assurance maladie utilisé auparavant. Le second mesure le niveau de connaissance des patients sur leur traitement par lithium. Au préalable de leur mise en place, il a fallu traduire en langue française le LKT selon la méthode de Beaton et collaborateurs. Le MARS ayant déjà été traduit et validé en langue française par Thompson et collaborateurs en 2000, une traduction n'a pas été nécessaire. Une nouvelle feuille de travail a été créée pour réaliser cette nouvelle conciliation. De plus, une formation des externes en pharmacie participant à la réalisation des conciliations médicamenteuses dans ces services a dû être effectuée. Enfin, des entretiens pharmaceutiques ciblés sur le lithium ont été déployés dans les services de psychiatrie pour tout patient hospitalisé et traité par lithium afin de leur apporter des connaissances sur leur traitement. Le développement de l'entretien pharmaceutique a dû être réalisé. Un livret sur le lithium à destination des patients a été créé. Une procédure à destination de l'équipe pharmaceutique pour aider à la réalisation de l'entretien pharmaceutique ciblé sur le lithium a été conçue. Au total, sur les 7 mois de l'étude, 57% des patients hospitalisés au CHU de Lille et traités par lithium ont bénéficié de ces nouvelles activités.

Cependant, des difficultés ont été rencontrées pour la mise en application de ces activités de pharmacie clinique.

La première concerne le manque de moyen de l'équipe pharmaceutique. En effet, il fallait en moyenne plus de deux heures par patient pour réaliser ces activités. Par conséquent, un temps dédié était nécessaire pour pouvoir les réaliser convenablement. De plus, l'activité étant chronophage et ne pouvant pas être anticipée, il fallait pouvoir réagir rapidement à l'arrivée d'un patient traité par lithium. Or, l'équipe pharmaceutique ne travaillant pour les services psychiatriques qu'à mi-temps (toutes les matinées), le délai préconisé par la HAS pour la réalisation des conciliations médicamenteuse d'entrée (dans les 72 premières heures) était difficile à respecter. En outre, les patients n'étaient pas toujours en capacité de participer à une consultation lors de leur arrivée à l'hôpital (par décompensation des troubles psychiatriques notamment), la conciliation était par conséquent décalée dans le temps [49].

De même, certains patients bénéficiaient de sortie anticipée. Cela pouvait concerner les patients hospitalisés en soins libres qui décidaient de partir contre avis médical ou les patients hospitalisés sous contraintes bénéficiant d'une levée du juge.

D'autre part, des contraintes logistiques ont également été constatées. Les services de psychiatrie du CHU de Lille sont répartis sur 2 bâtiments différents de la pharmacie. Hormis les externes en pharmacie qui sont en permanence dans les services médicaux, l'interne en pharmacie et le pharmacien clinicien ne sont pas sur place.

Puis, la communication avec les équipes médicales, notamment les internes prenant en charge les patients, n'était pas toujours rendue facile en raison des nombreuses tâches qui composent la charge de travail de chacun.

Enfin, la dernière difficulté rencontrée au cours de ce travail est la survenue de la crise sanitaire liée au virus SARS-CoV-2. En effet, suite à l'émergence de cette épidémie, l'accès aux services médicaux s'est trouvé restreint et des pharmaciens, internes et externes en pharmacie ont été réquisitionnés pour participer aux activités pharmaceutiques liées à cette crise sanitaire. Les visites dans les services médicaux étaient suspendues et le nombre de patients hospitalisés était limité aux cas les plus graves. Dès lors, le nombre de patients inclus dans ce projet a diminué.

En ce qui concerne les caractéristiques démographiques de la cohorte, celles-ci avaient une prédominance féminine (sexe ratio = 0,25). Cette prévalence féminine diffère des données épidémiologiques décrites dans la littérature où le sexe ratio est plutôt proche de 1 [60]. Ceci peut s'expliquer par le faible échantillon de patients ne permettant pas d'être représentatif de l'ensemble de la population atteinte de troubles bipolaires. Néanmoins, il est décrit une prédominance féminine pour le trouble bipolaire de type 2 et dans cette étude, les patients, pour qui le type de trouble bipolaire était connu, présentaient davantage un type 2 (4 patients sur 6) qu'un type 1. Le type de trouble bipolaire n'était pas identifié pour la plupart des patients de cette étude (65%). Cette dernière donnée démontre que le diagnostic d'un trouble bipolaire est difficile à établir et coïncide avec le retard de diagnostic de 10 ans rapporté dans la littérature [60]. Il a été également difficile d'obtenir le nombre d'accès maniaques ou hypomaniaques par patient, facteur prédictif d'une mauvaise observance.

Plus de la moitié des patients de cette étude (55%) ont expérimenté au moins une tentative d'autolyse au cours de leur vie. Cette donnée est compatible avec celles de la littérature puisque le trouble bipolaire est la deuxième pathologie la plus suicidogène après l'anorexie mentale [60] avec un patient sur deux qui expérimente une tentative de suicide au cours de sa vie [28]. Les principales comorbidités des patients étaient majoritairement d'ordre

psychiatrique (45%). D'après la littérature, 22% des patients bipolaires ont une comorbidité somatique et 39% ont une comorbidité psychiatrique dont 2/3 de troubles addictifs [61]. Dans notre cohorte, la proportion de patients ayant au moins une comorbidité somatique est plus élevée puisque 13 d'entre eux en ont une (65% des patients). Pour ce qui est des troubles addictologiques, seul un patient est diagnostiqué avec, bien que 11 patients (55%) consomment des substances psychoactives.

Concernant les effets indésirables manifestés par les patients, ils sont comparables à ceux décrits dans la littérature, mais pour certains leur taux de survenue diverge. En effet 30% des patients ont manifesté des diarrhées sous lithium alors que la prévalence rapportée dans la littérature est comprise entre 10 et 20% [31]. Six (30%) patients ont déclaré avoir une polyurie et une polydipsie alors que ce syndrome est décrit dans 70% des cas [31,62]. Le taux de patients s'étant plaints de somnolence et de fatigue est également plus faible que dans la littérature (25% versus 53%) [62]. Concernant les tremblements et la prise de poids, ces résultats sont comparables à ceux de la littérature.

Le niveau de connaissance des patients déjà traités par lithium avant l'hospitalisation est comparable aux patients ayant initié le traitement au cours de l'hospitalisation. De même, le résultat au Hazard Ratio est comparable entre les deux groupes de patients. La prise en charge des patients au long cours ne permet pas d'améliorer les connaissances des patients. Le pharmacien a toute sa place à jouer dans la dispensation d'information concernant la thérapeutique et la sensibilisation des patients à une bonne observance médicamenteuse pour prévenir les risques de rechute. D'autant plus que 4 patients sur les six déjà traités par lithium avant l'hospitalisation avaient pour motif d'hospitalisation une décompensation de leur trouble bipolaire. Cependant, les résultats à l'auto-questionnaire LKT sont relativement satisfaisants puisque l'objectif cible du LKT est d'avoir un score >6. Or, la moyenne du résultat au LKT pour l'ensemble des patients de cette étude est de 8,9 +/- 4,3. Cette valeur seuil apparaît critiquable dans la mesure où la valeur maximale de cet auto-questionnaire est de 21, 6 ne correspondant pas à la moitié du score. De plus, les auteurs du LKT avaient eux-mêmes obtenu dans leur étude un LKT moyen à 6 +/- 1,3 chez des patients n'ayant pas reçu d'éducation thérapeutique [51]. Ainsi, ces patients avaient déjà un score de connaissance convenable. Néanmoins, même si la valeur du seuil cible semble basse, ce questionnaire est un bon moyen d'évaluer le niveau de connaissance du patient et de suivre son évolution. En effet, il a une bonne corrélation avec l'observance médicamenteuse des patients. Les patients avec un score plus élevé au LKT ont plus de chance d'avoir une lithiémie dans les normes [62].

En ce qui concerne les résultats à l'auto questionnaire MARS, un seul patient était considéré comme bon observant au lithium (score MARS  $\geq 8$ ). Ce résultat montre bien la nécessité de sensibiliser les patients à la bonne observance. Quant au résultat des dosages de la lithiémie, un seul patient également possédait une lithiémie dans les valeurs cibles. Néanmoins, le patient qui possédait la lithiémie dans les valeurs cibles ne correspondait pas au patient ayant obtenu un score correct au MARS. En revanche, le patient ayant un score au MARS au-dessus de la valeur seuil correspond à un des deux patients hospitalisés pour une raison autre que la décompensation de son trouble psychiatrique. Il était hospitalisé pour la réalisation d'examens de polysomnographie afin de déterminer la nature de ses troubles du sommeil. Par conséquent, il n'est pas incohérent de penser que le patient était stable sur le plan de son trouble bipolaire. Au total, la moyenne du score au MARS des patients de cette étude est comparable à celles retrouvées dans la littérature. Celles-ci oscillent entre 6,27 +/- 0,88 et 6,53 +/- 0,64 chez des patients n'ayant pas encore reçu d'éducation thérapeutique [63].

La principale limite de cette étude est le faible nombre de patients inclus ne permettant pas de tirer une conclusion sur l'interprétation des scores au LKT, MARS et à la lithiémie. Néanmoins, au vu de la durée de l'étude et de la prévalence du taux de patients traités par lithium et hospitalisés au CHU de Lille (4,8%), cette cohorte est très satisfaisante.

La seconde limite concerne certains aspects du protocole de l'étude. Le LKT n'a pas encore été validé en langue française. Aucune étude statistique n'a encore été effectuée pour s'assurer de la validité et de la fiabilité du questionnaire en langue française. Pour ce travail, une méthodologie de traduction a été suivie scrupuleusement. Néanmoins, les deux dernières étapes consistant à soumettre le questionnaire à une cohorte de 30 à 40 patients puis à le valider statistiquement sur une cohorte de 300 patients n'ont pas été réalisées par manque de moyens et de patients. Ensuite, l'évaluation de la survenue d'effets indésirables n'était pas réalisée au même stade pour tous les patients. Pour certains, c'était lors de l'introduction du traitement, pour d'autres elle se déroulait à distance. Dans ce dernier cas, les patients n'étaient pas toujours en capacité de se souvenir des potentiels effets indésirables qu'ils avaient développés à l'introduction du lithium. De plus, ce n'est pas le même type d'effets indésirables que l'on s'attend à observer lorsque le lithium vient d'être introduit et lorsque le lithium est prescrit depuis longtemps. Ainsi, il est cohérent qu'aucune atteinte thyroïdienne ou rénale chronique ne soit décelée, puisque la durée moyenne de traitement par lithium pour les patients déjà traités avant l'hospitalisation n'était que de 4 ans.

Le retour des équipes médicales *via* le questionnaire de satisfaction est positif. De plus, les patients eux-mêmes ont manifesté leur contentement. Des demandes ont été émises de la part d'autres patients traités par lithium lorsqu'un patient du même service en avait bénéficié. C'est un travail à poursuivre et à enrichir. D'autant plus que les données de la littérature sont très encourageantes. Dans le cas de l'étude de Doğan et al, le niveau d'observance médicamenteuse passe de 57% à 100% après éducation thérapeutique. Concernant l'étude de Rosa et al [57], le niveau d'observance médicamenteuse au lithium est de 86% chez les patients bénéficiant d'un accompagnement éducatif (psychoéducation mensuelle, rencontre mensuelle avec une infirmière psychiatrique, rencontre occasionnelle avec des personnes invités et encouragements à rejoindre une association de patients suivis pour des troubles bipolaires) alors qu'il se situe aux alentours de 52% sans éducation thérapeutique [36].

Ensuite, ce travail a déjà permis de renforcer les liens avec les équipes médicales et d'augmenter le nombre de déclarations d'effets indésirables auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance.

En outre, il permet de sensibiliser les femmes en âge de procréer traitées par lithium à l'importance d'une contraception efficace. En effet, toutes les femmes incluses dans ce travail n'étaient pas enceintes mais aucune ne prenait de méthode de contraception efficace. Or le lithium est connu pour avoir un effet potentiellement tératogène à l'origine de malformations cardiaques.

Plusieurs axes d'amélioration ont été développés depuis la fin de l'étude dans les services. Tout d'abord, pour pallier le manque de moyens pharmaceutiques, une priorisation des entretiens pharmaceutiques a été instaurée. Il est ciblé les patients ayant un score d'observance et de connaissance au traitement en dessous des valeurs seuils (notamment un score au Hazard Ratio supérieur ou égal à 4, qui correspond à un risque de toxicité plus élevé pour le patient). Concernant les contraintes logistiques, le bureau du pharmacien a été déménagé au sein des services de psychiatrie permettant au pharmacien d'être sur place en permanence. A propos des difficultés de communication avec les équipes médicales, un axe d'amélioration testé dans le secteur fermé a été expérimenté. Il consiste à laisser une observation pharmaceutique dans le dossier patient à l'issue des rencontres avec ce dernier. Il y est noté le résultat au LKT, au MARS ainsi que toutes remarques particulières. Cet acte, en cours de généralisation, permet également de tracer l'activité pharmaceutique dans le dossier du patient.

Au total depuis le 1<sup>er</sup> juin 2020, (en 2 mois), 4 entretiens ont été réalisés soit en moyenne deux par mois. On constate ainsi que l'activité se maintient dans le service. Leur réalisation a été effectuée à la demande du médecin référent.

## CONCLUSION

Ce travail a permis la mise en place d'activités de pharmacie clinique adaptées aux patients traités par lithium. La conciliation médicamenteuse d'entrée a été modifiée par l'ajout de 2 auto-questionnaires, le MARS et le LKT, et des entretiens pharmaceutiques ciblés sur le lithium ont été instaurés. Malgré le souhait d'impliquer les patients dans leur prise en charge, l'intégralité du problème de la non-observance ne se résoudra pas aussi facilement. Néanmoins une telle approche est plus susceptible de conduire à une meilleure compréhension de leur non-observance et de proposer des solutions efficaces pour lutter contre [64].

De nombreuses perspectives sont envisageables et sont en cours de réflexion. La première consiste en la validation en langue française du LKT. La seconde serait de réaliser une étude sur l'évolution des résultats aux auto-questionnaires MARS et LKT à posteriori de l'entretien pharmaceutique. Dans l'étude d'Even et al, les patients ont réalisé le LKT avant et après un programme de psychoéducation. Le LKT a augmenté de 4,68 points après sa mise en œuvre. Une autre perspective consiste à réaliser des entretiens pharmaceutiques pour l'ensemble des patients traités par lithium. Elle nécessite néanmoins plus de moyens pharmaceutiques pour sa réalisation. De plus, les entretiens pharmaceutiques pourraient être enrichis par l'arrivée des nouvelles technologies. Par exemple, il pourrait être proposé aux patients de recourir à des pilulier intelligents ou des applications mobiles pour leur rappeler de prendre leur traitement et également pour obtenir une traçabilité des prises [65].

Ensuite, l'auto-questionnaire MARS pourrait être généralisé et utilisé pour toutes les conciliations médicamenteuses d'entrée dans les services de psychiatrie et pas seulement pour les patients traités par lithium. Enfin, ce type d'action pourrait s'étendre à d'autres traitements psychotropes à risque comme les inhibiteurs de la monoamine oxydase.



## REFERENCES

1. Alvin P. La non-compliance thérapeutique: vérité pénible à dire ou difficile à entendre? Arch Pédiatrie. 1 mai 1997;4(5):395-7.
2. Corruble E, Hardy P. Observance du traitement en psychiatrie. EMC - Psychiatr. janv 2004;1(1):1-6.
3. Haynes R, Taylor D, Saklett D. Compliance in health care. Johns Hopkins University Press. 1979;145-56.
4. WHO. Adherence to Long-Term Therapies - Evidence for Action [Internet]. 2003 [cité 30 oct 2019]. Disponible sur: <https://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js4883e/>
5. Vermeire E, Hearnshaw H, Royen PV, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. J Clin Pharm Ther. 2001;26(5):331-42.
6. Ordre national des pharmaciens. Qualité pharmaceutique-Sécuriser le parcours de soins du patient. Cah. sept 2019;(15).
7. L'ordre national des pharmaciens. La pharmacie clinique: Etat des lieux et perspectives d'une discipline en développement. Cah. déc 2018;(13).
8. Minvielle E, Waelli M. Santé: bientôt le «sur mesure» dans les soins? The Conversation [Internet]. [cité 22 juill 2020]; Disponible sur: <http://theconversation.com/sante-bientot-le-sur-mesure-dans-les-soins-79885>
9. ANESM. Recommandations de bonnes pratiques professionnelles : les attentes de la personne et le projet personnalisé. janv 2012;
10. Baudrant M, Rouprêt J, Trout H, Certain A, Tissot E, Allenet B. Réflexions sur la place du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient. J Pharm Clin. 2008;27(4):201-204.
11. Enquête sur les perceptions et attentes vis-à-vis de la pharmacie d'officine [Internet]. France Assos Santé. [cité 16 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.france-assos-sante.org/actualite/enquete-sur-perceptions-et-attentes-vis-a-vis-des-pharmaciens-d-officine/>
12. Lehmann A, Baudrant-Boga M, Allenet B, Calop J. Optimisation de la dispensation des médicaments hospitaliers aux patients ambulatoires Première partie: conception d'un outil d'information destiné au patient. Magalie Baudrant-Boga. 2008;
13. Cases A-S. L'e-santé: l'empowerment du patient connecté. J Gest Econ Medicales. 2017;Vol. 35(4):137-58.
14. Náfrádi L, Nakamoto K, Schulz PJ. Is patient empowerment the key to promote adherence? A systematic review of the relationship between self-efficacy, health locus of control and medication adherence. PLoS ONE [Internet]. 17 oct 2017 [cité 7 mars 2020];12(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5645121/>

15. Michel p, Lathelize M, Bru-Sonnet R, Domecq S, Kret M, Quenon J. Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables graves liés aux Soins 2009 (ENEIS2) : description des résultats 2009. Rapport final à la DREES. Bordeaux; 2011 févr.
16. SFPC. Fiche mémo : Préconisations pour la pratique de conciliation des traitements médicamenteux [Internet]. 2015 [cité 17 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.sdpdm56.com/medias/files/sfpc-memo-conciliation.pdf>
17. HAS. Mettre en oeuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé. 2018.
18. Huon J-F, Roux C, Pourrat X, Conort O, Ferrera F, Janoly-Dumenil A, et al. Entretien pharmaceutique : création d'un outil de synthèse des objectifs par la Société Française de Pharmacie Clinique. *Pharm Hosp Clin*. déc 2019;54(4):417-23.
19. Malagutti F, Faure R, Walter T, Forestier J, Lombard-Bohas C, Pivot C. Mise en place et évaluation d'une activité de pharmacie clinique en hôpital de jour oncologique. In 2015 [cité 27 mars 2020]. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01214190>
20. 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*. 26 mars 2018;8(1):41-8.
21. Mordohay A, Gutermann L, Boissinot L, Borja-Prats C, Bardin C, Harcouët L, et al. Connaissances des patients hospitalisés concernant leurs traitements chroniques : évaluer pour mieux informer. *Pharm Hosp Clin*. 1 déc 2016;51(4):343-4.
22. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - TERALITHE LP 400 mg, comprimé sécable à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2019 [cité 14 août 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67292476&typedoc=R>
23. Parker G. Bipolar disorder: assessment and management. *Aust Fam Physician*. avr 2007;36(4):240.
24. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20(2):97-170.
25. Malhi GS, Gessler D, Outhred T. The use of lithium for the treatment of bipolar disorder: Recommendations from clinical practice guidelines. *J Affect Disord*. 1 août 2017;217:266-80.
26. Llorca P-M, Courtet P, Martin P, Abbar M, Gay C, Meynard J-A, et al. Recommandations Formalisées d'Experts (RFE). *L'Encéphale*. 2010;4:S79-S85.

27. HAS. Troubles bipolaires : Repérage et diagnostic en premier recours [Internet]. 2014 [cité 29 oct 2019]. 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](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)
28. HAS. Haute Autorité de Santé - Troubles bipolaires : diagnostiquer plus tôt pour réduire le risque suicidaire [Internet]. 2015 [cité 29 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2560925/fr/troubles-bipolaires-diagnostiquer-plus-tot-pour-reduire-le-risque-suicidaire](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2560925/fr/troubles-bipolaires-diagnostiquer-plus-tot-pour-reduire-le-risque-suicidaire)
29. Shine B, McKnight RF, Leaver L, Geddes JR. Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data. *The Lancet*. 1 août 2015;386(9992):461-8.
30. Barroilhet SA, Ghaemi SN. When and how to use lithium. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. [cité 8 juill 2020];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/acps.13202>
31. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord*. 17 déc 2016;4(1):27.
32. Hayes JF, Pitman A, Marston L, Walters K, Geddes JR, King M, et al. Self-harm, Unintentional Injury, and Suicide in Bipolar Disorder During Maintenance Mood Stabilizer Treatment: A UK Population-Based Electronic Health Records Study. *JAMA Psychiatry*. 1 juin 2016;73(6):630-7.
33. Joas E, Karanti A, Song J, Goodwin GM, Lichtenstein P, Landén M. Pharmacological treatment and risk of psychiatric hospital admission in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. mars 2017;210(3):197-202.
34. Malhi GS, Outhred T. Therapeutic Mechanisms of Lithium in Bipolar Disorder: Recent Advances and Current Understanding. *CNS Drugs*. 2016;30(10):931-49.
35. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization; 2003.
36. Scott J, Pope M. Self-Reported Adherence to Treatment With Mood Stabilizers, Plasma Levels, and Psychiatric Hospitalization. *Am J Psychiatry*. 1 nov 2002;159(11):1927-9.
37. Schumann C, Lenz G, Berghöfer A, Müller-Oerlinghausen B. Non-adherence with long-term prophylaxis: a 6-year naturalistic follow-up study of affectively ill patients. *Psychiatry Res*. 27 déc 1999;89(3):247-57.

38. Öhlund L, Ott M, Oja S, Bergqvist M, Lundqvist R, Sandlund M, et al. Reasons for lithium discontinuation in men and women with bipolar disorder: a retrospective cohort study. *BMC Psychiatry*. 7 févr 2018;18(1):37.
39. Doğan S, Sabanciogullari S. The effects of patient education in lithium therapy on quality of life and compliance. *Arch Psychiatr Nurs*. déc 2003;17(6):270-5.
40. Danion JM, Neunreuther C, Krieger-Finance F, Imbs JL, Singer L. Compliance with Long-term Lithium Treatment in Major Affective Disorders. *Pharmacopsychiatry*. sept 1987;20(5):230-1.
41. Jamison KR. Lithium compliance in manic-depressive illness. *Blackwell Sci B Ed Treat Compliance Ther Alliance*. 1997;5:251–275.
42. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-Term Lithium Therapy for Bipolar Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Psychiatry*. 1 févr 2004;161(2):217-22.
43. Pompili M, Venturini P, Palermo M, Stefani H, Seretti ME, Lamis DA, et al. Mood disorders medications: predictors of nonadherence – review of the current literature. *Expert Rev Neurother*. 1 juill 2013;13(7):809-25.
44. Lang J-P, Bonnewitz M-L, Kusterer M, Lalanne-Tongio L. Usage d'alcool chez les patients souffrant de troubles psychiatriques : quelles évaluations ? Quelle prise en soin ? *L'Encéphale*. 1 sept 2014;40(4):301-7.
45. Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, et al. Prevalence, Correlates, and Comorbidity of Bipolar I Disorder and Axis I and II Disorders: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(10):1205-15.
46. Aftab A, Levin J, Aebi M, Bhat C, Sajatovic M. Associations of Comorbid Anxiety with Medication Adherence and Psychiatric Symptomatology in a Population of Non-Adherent Bipolar Disorder Subjects. *J Nerv Ment Dis*. avr 2018;206(4):258-62.
47. Dharmendra MS, Eagles JM. Factors associated with patients' knowledge of and attitudes towards treatment with lithium. *J Affect Disord*. 1 juin 2003;75(1):29-33.
48. Weiden P, Rapkin B, Mott T, Zygmunt A, Goldman D, Horvitz-Lennon M, et al. Rating of Medication Influences (ROMI) scale in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1994;20(2):297-310.
49. Leherle A, Kowal C, Toulemon Z, Dalle-pecal M, Pelissolo A, Leboyer M, et al. La conciliation médicamenteuse est-elle réalisable et pertinente en Psychiatrie ? : Retour d'expérience sur la mise en place de la conciliation à l'admission. *Ann Pharm Fr [Internet]*.

- nov 2019 [cité 5 janv 2020]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003450919301956>
50. Huynh L, Landry A, Colombe M, Auclair V, Gabriel-Bordenave C, Roberge C. Sortie d'hospitalisation en santé mentale : quel processus de conciliation médicamenteuse ? Bilan après un an de phase test. *Pharm Hosp Clin*. sept 2019;54(3):213-21.
  51. Peet M, Harvey NS. Lithium maintenance: 1. A standard education programme for patients. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. févr 1991;158:197-200.
  52. Gay C, Cuche H. Place des mesures psycho-éducatives dans la prise en charge des troubles bipolaires. *L'Encéphale*. 2006;32(4):542-546.
  53. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res*. 5 mai 2000;42(3):241-7.
  54. Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, Ciupek C, Mourad JJ, Consoli S. [Assessment of antihypertensive compliance using a self-administered questionnaire: development and use in a hypertension clinic]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 16 juin 2001;30(21):1044-8.
  55. Biofarma. Dosage des médicaments. *Cah Form-Biol Médicale*. déc 1997;(9).
  56. Misdrahi D, Verdoux H, Llorca P-M, Baylé F. Therapeutic adherence and schizophrenia: the interest of the validation of the French translation of Medication Adherence Rating Scale (MARS). *Encephale*. août 2004;30(4):409-10.
  57. Rosa AR, Andreazza AC, Gazalle FK, Sanchez-Moreno J, Santin A, Stein A, et al. Adaptation and validation of the Portuguese version of the Lithium Knowledge Test (LKT) of bipolar patients treated with lithium: cross-over study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 5 déc 2006;2(1):34.
  58. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the Process of Cross-Cultural Adaptation of Self-Report Measures: Spine. déc 2000;25(24):3186-91.
  59. Jennings P, Lotito A, Baysson H, Pineau-Blondel E, Berlioz J. La pharmacie clinique en milieu hospitalier : une enquête de satisfaction auprès des prescripteurs. *Ann Pharm Fr*. 1 mars 2017;75(2):144-51.
  60. Amad A, Camus V, Geoffroy PA, Thomas P, Cottencin O. Trouble bipolaire de l'adolescent et de l'adulte. In: *Référentiel de Psychiatrie et Addictologie*. Presses universitaires François-Rabelais; 2016. p. 201-22.
  61. Bauer M, Pfennig A. Epidemiology of Bipolar Disorders. *Epilepsia*. 2005;46(s4):8-13.
  62. Rosa AR, Marco M, Fachel JMG, Kapczynski F, Stein AT, Barros HMT. Correlation between drug treatment adherence and lithium treatment attitudes and knowledge by bipolar patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 30 janv 2007;31(1):217-24.

63. Bahredar MJ, Asgharnejad Farid AA, Ghanizadeh A, Birashk B. The Efficacy of Psycho-Educational Group Program on Medication Adherence and Global Functioning of Patients with Bipolar Disorder Type I. *Int J Community Based Nurs Midwifery*. janv 2014;2(1):12-9.
64. Chakrabarti S. Treatment-adherence in bipolar disorder: A patient-centred approach. *World J Psychiatry*. 22 déc 2016;6(4):399-409.
65. Les Entreprises du Médicament. Le 100 questions. 2015;111.

# ANNEXES

## ANNEXE N°1 : FEUILLE DE RECUEIL DES DONNÉES LORS DE LA CONCILIATION MÉDICAMENTEUSE

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_ IEP : \_\_\_\_\_ Etiquette Patient \_\_\_\_\_

**Conciliation Médicamenteuse à l'Admission**

**Date d'inclusion :** \_\_\_\_\_ **Service :** \_\_\_\_\_

Sexe :  Homme  Femme      Age : \_\_\_\_\_ ans      DDN : \_\_\_\_\_

Taille : \_\_\_\_\_ cm      Poids : \_\_\_\_\_ kg

Grossesse en cours (OUI/NON) : \_\_\_\_\_

Paramètres biologiques :  
- créatinémie (date + dosage) : \_\_\_\_\_

Merci de remplir avec des nombres entiers

---

Vit-il à domicile ?  Oui  Non

Si Oui : Seul(e) ?  Oui  Non

Hospitalisation programmée :  Oui  Non

Si Non, transfert :  
 Urgences  
 Autre service  
 Urgences via long séjour EHPAD (le patient séjourne en EPHAD)

Sources d'information : *choix multiples*

Entretien avec le patient	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Entretien avec un proche	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Dossier médical du patient/Dossier infirmier	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Ordonnances récentes	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Traitement(s) apporté(s) par le patient	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Pharmacien d'officine	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Médecin traitant	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Médecin spécialiste	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Entretien avec IDE/Aide à domicile	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Dossier pharmaceutique	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

Entretien avec le patient **NON REALISABLE**  
 Oui  Non      *(Il n'est pas obligatoire d'avoir un entretien avec le patient !)*

Si Oui :  Troubles cognitifs  
 Aphasie  
 Surdité  
 Barrière de la langue  
 Refus d'échange (ne veut pas ou ne peut pas)  
 Hospitalisé moins de 24 heures

Traitement chronique :  Oui  Non      *Si PAS de traitement chronique = Fin de la conciliation*

Date d'hospitalisation :

<b>Hygiène de vie : 1 seul choix</b> Consommation d'alcool : <input type="checkbox"/> Jamais ou occasionnellement <input type="checkbox"/> Régulièrement <input type="checkbox"/> Quotidiennement <input type="checkbox"/> NK	Consommation de tabac : <input type="checkbox"/> Jamais <input type="checkbox"/> Arrêt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> NK	Consommation de drogues : <input type="checkbox"/> Jamais ou occasionnellement <input type="checkbox"/> Régulièrement <input type="checkbox"/> Quotidiennement <input type="checkbox"/> NK
Type de drogues : _____		
<b>Préparation des médicaments : 1 seul choix</b>		
<input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Proche	<input type="checkbox"/> IDE-Aide à domicile <input type="checkbox"/> EHPAD-USLD	
Disposition d'un pilulier ? <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Disposition d'une alarme pour une prise à heure fixe ? _____		
<b>Administration des médicaments 1 seul choix</b>		
<input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Proche	<input type="checkbox"/> IDE-Aide à domicile <input type="checkbox"/> EHPAD-USLD	
Connaissance du traitement : 1 seul choix <input type="checkbox"/> Oui, totalement <input type="checkbox"/> Oui, partiellement <input type="checkbox"/> Non		
Participation à une psychothérapie : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Participation à un groupe de malade : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON		
<b>Comorbidités :</b> 1 : _____ 2 : _____ 3 : _____ 4 : _____ 5 : _____		

**Lithium :**  
 Forme/posologie/dosage : \_\_\_\_\_  
 Indication : \_\_\_\_\_  
 Date d'initiation du traitement : \_\_\_\_\_  
 Nombre d'accès maniaque : \_\_\_\_\_  
 Lithiémie avant entretien pharmaceutique : \_\_\_\_\_

**Effet indésirables sous lithium :**

Diarrhées : <input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Nausées : <input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Tremblements : <input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Diabète insipide : <input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Prise de poids : <input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Autre : _____	



## ANNEXE N° 2 : AUTOQUESTIONNAIRE MARS

### Questionnaire MARS : Medication Adherence Rating Scale

Nom : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_

Veillez répondre aux questions suivantes en cochant la case qui décrit le mieux votre comportement lors de la semaine passée.

- |  | OUI                      | NON                      |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1- Vous est-il parfois arrivé d'oublier de prendre vos médicaments ?                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2- Négligez-vous parfois l'heure de prise d'un de vos médicaments ?                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3- Lorsque vous vous sentez mieux, interrompez-vous parfois votre traitement ?                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4- Vous est-il arrivé d'arrêter le traitement parce que vous vous sentiez moins bien en le prenant ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5- Je ne prends les médicaments que lorsque je me sens malade.                                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6- Ce n'est pas naturel pour mon corps et mon esprit d'être équilibré par des médicaments.           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7- Mes idées sont plus claires avec les médicaments.   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8- En continuant à prendre les médicaments, je peux éviter de tomber à nouveau malade.               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9- Avec les médicaments, je me sens bizarre, comme un « zombie ».                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10- Les médicaments me rendent lourd(e) et fatigué(e).   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

## ANNEXE N°3 : AUTOQUESTIONNAIRE LKT

### Test de connaissance sur le Lithium

Nom : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

Êtes-vous satisfait(e) par les informations qui vous ont été procurées à propos du lithium ?

Oui

Non

Pour chaque question, veuillez cocher les réponses qui vous semblent correctes. Certaines questions peuvent avoir plusieurs réponses.

#### 1. Le lithium agit :

- a) Comme un tranquillisant
- b) Pour aider à prévenir les changements d'humeur
- c) Comme un somnifère
- d) Comme un traitement pour la carence en lithium

#### 2. Les effets indésirables fréquents du lithium sont :

- a) Constipation
- b) Nausées
- c) Tremblements
- d) Maux de tête
- e) Palpitations
- f) Urines plus fréquentes
- g) Insomnie
- h) Prise de poids

#### 3. Lors de la prise de lithium, vous devez éviter :

- a) Une transpiration excessive
- b) La prise de médicaments contre la toux
- c) L'exposition à des températures très froides
- d) La grossesse
- e) L'exercice intensif
- f) La prise de diurétiques

#### 4. Lesquelles de ces mesures seraient judicieuses si vous développiez une diarrhée aiguë et des vomissements ?

- a) Appeler votre médecin
- b) Arrêter immédiatement la prise du lithium
- c) Aller se coucher et continuer la prise régulière de lithium
- d) Appeler une ambulance
- e) Augmenter la dose de lithium

#### 5. Des analyses sanguines régulières sont nécessaires pour :

- a) Mesurer le taux sanguin de lithium
- b) Vérifier si la maladie récidive
- c) Rechercher une anémie
- d) Evaluer la fonction de la glande thyroïde

#### 6. Lesquelles de ces propositions suivantes sont vraies ?

- a) Le lithium doit être pris exactement à la même heure chaque jour
- b) Des doses supplémentaires devraient être prises si vous vous sentez déprimé
- c) La dose matinale de lithium doit être évitée avant de faire une analyse sanguine
- d) Sauter des prises est acceptable si vous vous sentez bien

- e) Le lithium n'est pas efficace si le taux sanguin est trop bas
- f) Le lithium a des effets toxiques si son taux sanguin est trop élevé
- g) Le lithium est souvent prescrit de manière continue pendant plusieurs années
- h) L'arrêt soudain du lithium entraîne généralement une rechute
- i) Le lithium a été bien étudié et est évalué depuis plusieurs années
- j) Le lithium a été en grande partie remplacé par de nouveaux médicaments plus efficaces
- k) Une rechute sous lithium ne prouve pas qu'il est complètement inefficace pour la personne concernée

#### 1. Lesquels des changements de régime alimentaire suivants peuvent poser problème avec la prise de lithium ?

- a) Un régime drastique
- b) Manger du fromage
- c) Apport pauvre en sel
- d) Nourriture végétarienne
- e) Boire de l'alcool

# LE LITHIUM

## Livret Médicament



NOM : .....  
 PRENOM : .....  
 TELEPHONE : .....

TRAITEMENT : .....  
 (dosage lithium)

### ➤ COMMENT PRENDRE CE MEDICAMENT ?



- ♦ Il est important d'être régulier dans la prise de votre traitement et de respecter la prescription de votre médecin.
  - ➔ Veillez à bien le prendre tous les jours et de préférence à heure fixe.
- ♦ Les comprimés doivent être avalés avec un grand verre d'eau au cours des repas.
- ♦ Si vous avez plusieurs prises par jour :
  - ➔ La dose la plus élevée doit être administrée le soir, vers 20h.
  - ➔ Si vous n'avez qu'une seule prise par jour, la prendre le soir vers 20h.

### ➤ QUE FAIRE SI J'OUBLIE DE PRENDRE MON TRAITEMENT ?

Ne vous inquiétez pas !



### ➤ LE LITHIUM, QU'EST-CE QUE C'EST ?



♦ C'est un traitement médicamenteux utilisé dans la prise en charge du trouble bipolaire. Il est indiqué pour traiter les états d'excitation maniaque ou hypomaniaque et dépressifs et pour prévenir les risques de rechutes des troubles bipolaires.

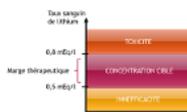
♦ Le lithium est qualifié de **thymorégulateur, de régulateur de l'humeur** ou encore de **normothymique** :

➔ Effet stabilisateur de l'humeur

♦ C'est un médicament à **marge thérapeutique étroite** :

➔ La dose nécessaire pour avoir un effet thérapeutique est proche de la dose pouvant engendrer des effets indésirables.

➔ Des dosages plasmatiques réguliers du lithium (ou lithiémie) sont nécessaires pour s'assurer que son taux sanguin soit inclus dans la marge thérapeutique efficace.



➔ La posologie est propre à chaque patient, dépend du taux sanguin de lithium et de la réponse du patient à son traitement.

♦ A la pharmacie, vous le trouverez commercialisé sous le nom de **Téralithe®**. Ce sont des comprimés sécables dosés soit à 250 mg pour la forme à **libération immédiate (LI)** soit à 400 mg pour la forme à **libération prolongée (LP)**.

### ➤ QUAND ET A QUELLE FREQUENCE LES PRISES DE SANG DOIVENT-ELLES ETRE REALISEES ?



- ♦ A l'introduction du traitement et jusqu'à la fin du 1<sup>er</sup> mois de prise, le dosage sanguin a lieu **toutes les semaines**, puis :
  - ➔ 1<sup>er</sup> trimestre : 1 fois par mois
  - ➔ A terme : Tous les 2 mois

♦ L'heure à laquelle le prélèvement doit être effectué dépend de la forme pharmaceutique administrée :

➔ Avec **Téralithe 250 mg** (forme à LI), le taux sanguin minimum efficace se situe le matin (c'est-à-dire 12H après la dernière prise de la veille au soir) et doit être compris entre 0,5 et 0,8 mEq/l.

➔ Avec **Téralithe 400 mg** (forme à LP), le taux sanguin minimum efficace se situe le soir (c'est-à-dire 24H après la dernière prise de la veille au soir) et est également compris entre 0,5 et 0,8 mEq/l. Une prise de sang le matin donne le taux sanguin intermédiaire avec une concentration cible recommandée entre 0,8 à 1,2 mEq/l.

♦ La dose nécessaire en lithium pour maintenir un taux sanguin minimum efficace entre 0,5 et 0,8 mEq/l est différente selon les individus.

> QUELLES SONT LES PRECAUTIONS A PRENDRE EN CAS DE TRAITEMENT PAR LITHIUM ?

♦ Il est important de maintenir constant l'apport en eau et en sel ! Ceci permet de ne pas perturber le mécanisme d'élimination du lithium de l'organisme par les urines. Il faut éviter les régimes pauvres en sel.



⚠ Attention aux troubles digestifs, aux états fébriles et aux fortes températures !

➡ Veillez à informer votre médecin en cas de survenue pour mettre en place un contrôle plus régulier de la lithiémie.

♦ Il existe des interactions médicamenteuses avec le lithium pouvant altérer son efficacité et/ou augmenter sa toxicité. Certains médicaments comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (Aspirine®, ibuprofène etc...) et les diurétiques (furosémide®, lasilix®) sont déconseillés.

➡ Veillez à informer tous vos médecins que vous bénéficiez d'un traitement par lithium

♦ Maintenez stable votre consommation de café. Un arrêt brutal peut engendrer une augmentation de votre taux sanguin de lithium.

♦ Eviter la consommation de boissons alcoolisées.



♦ Essayer de pratiquer une activité physique régulière adaptée à vos capacités

> QUELLES SONT LES EXAMENS A REALISER AVANT ET AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR LITHIUM ?



♦ Evaluation de la fonction rénale (créatininémie et clairance de la créatinine). Le lithium étant éliminé de l'organisme principalement par voie rénale, une fonction rénale correcte est nécessaire.

♦ Les femmes en âge de procréer ne doivent pas être enceintes, et l'instauration d'une méthode de contraception efficace est nécessaire. Le lithium a potentiellement un effet tératogène pouvant engendrer des malformations cardiaques. En cas de grossesse sous lithium, il faut contacter au plus vite le médecin.



♦ Réalisation d'un ionogramme sanguin pour mesurer la concentration sanguine de différents ions (sodium, potassium, calcium). Les ions lithium rentrent en compétition avec les ions sodium lors de son élimination au niveau rénal, c'est pourquoi il est important de maintenir un apport stable en sodium



♦ Mesure de la fonction cardiaque. Le lithium peut entraîner des modifications du rythme cardiaque (électrocardiogramme perturbé)

> QUELS SONT LES SIGNES D'UN SURDOSAGE AU LITHIUM ?



➡ En cas d'apparition de ces symptômes, consulter rapidement votre médecin.



♦ Dosage des hormones thyroïdiennes : le lithium peut altérer le fonctionnement de la glande thyroïde.

♦ Réalisation d'un électroencéphalogramme (EEG) avant l'introduction du lithium car il existe un risque de modification du seuil épileptogène. Sa surveillance au cours du traitement ne se fera que si nécessaire.



♦ Une prise de poids étant possible sous lithium, une surveillance de la glycémie est réalisée.

♦ Un suivi de la fonction hématologique est effectué devant un risque de perturbation du bilan sanguin.

Tableau récapitulatif de surveillance

	Pré-thérapeutique	3 mois	6 mois	12 mois	Puis 1 fois par an
Poids/Glycémie à jeun	+			+	+
Bilan hématologique	+			+	+
Fonction rénale	+	+	+	+	+
Sodium, potassium, calcium	+			+	+
Fonction thyroïdienne	+			+	+
Bilan cardiologique	+			+	+

### PROCEDURE ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE LITHIUM (TERALITHE®)

#### Objectif :

L'objectif de ce guide est d'aider l'intervenant lors de la réalisation d'un entretien pharmaceutique lithium avec un patient (et son entourage si besoin). Il consiste à rappeler les différents points à évoquer avec le patient.

#### Descriptif :

Nom/dosage	TERALITHE® LP 400mg cp sécable blanc : libération prolongée
Forme	TERALITHE® 250 mg cp sécable blanc : libération immédiate
Indications	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prévention des rechutes dans le trouble bipolaire et le trouble schizo-affectif</li> <li>- Traitement de l'accès maniaque ou hypomaniaque</li> </ul>
Rôle du traitement	Stabiliser l'humeur en la ramenant à la normale et réduire la souffrance psychique associée. Eviter la survenue de phase d'exaltation (phase maniaque ou hypomaniaque) ou de fléchissement thymique (phase dépressive).
Connaissance de la posologie et de la forme (LI ou LP)	<p>Indiquer la forme et la posologie actuelle : .....</p> <p><i>La posologie pourra être modifiée sur avis du médecin en fonction de la lithémie et de la tolérance au traitement</i></p>
Modalités d'administration	<p>Tous les jours à heure régulière en respectant la posologie prescrite, avec un grand verre d'eau au cours des repas pour diminuer le risque d'effets indésirables (nausées, diarrhées).</p> <p>→ Téralithe LP 400 mg : le soir. Si plusieurs prises par jour, la dose la plus élevée doit être administrée le soir</p> <p>→ Téralithe 250 mg : plusieurs prises par jour (souvent matin et soir)</p> <p>Les deux formes sont sécables, elles peuvent être coupées en deux mais ne doivent pas être écrasées ou croquées.</p>
Oubli de prise	<p>Si le retard est de moins de deux heures, prendre immédiatement le médicament.</p> <p>Au-delà de deux heures, sauter la prise et prendre la quantité prescrite la fois suivante.</p> <p>→ <b>Ne doubler jamais les doses pour compenser l'oubli d'une prise.</b></p>
Médicament à marge thérapeutique étroite	La dose nécessaire pour obtenir une efficacité du traitement est proche de la dose toxique. Une surveillance de la lithémie est requise pour s'assurer que le patient se trouve dans la bonne fenêtre thérapeutique.
Dosage de la lithémie	<p>But : S'assurer de l'efficacité du traitement et réduire la survenue d'effets indésirables</p> <p>Fréquence du dosage :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A l'instauration : tous les 5 jours jusqu'à une lithémie stable</li> <li>- 1er trimestre : 1 fois par mois</li> <li>- A terme : tous les 2 mois</li> </ul> <p>→ Concentration résiduelle cible : 0,5 à 0,8 mEq/l (prélèvement le matin, 12h après la prise du soir pour la forme à libération immédiate / prélèvement le soir, 24h après la prise pour la forme à libération prolongée).</p> <p>→ Concentration au pic cible : 0,8 à 1,2 mEq/l (prélèvement le matin, 12h après la prise d'une forme à libération prolongée)</p>

<b>Effets Indésirables du traitement</b>	<p>Ils ne sont pas systématiques et différent d'une personne à l'autre. Il faut les connaître pour pouvoir les identifier ou les éviter et, dans tous les cas, en parler au médecin qui recherchera une solution pour les atténuer, voire les faire disparaître. Ne pas arrêter le traitement sans autorisation du médecin !</p> <p>-Effets neuropsychiques : Tremblements (surtout au niveau des mains), fatigues, vertiges, confusion, troubles de la coordination  → Manifestations fréquentes au début du traitement, généralement transitoire. S'ils persistent, contacter votre médecin (bêta bloquant possible pour la prise en charge des tremblements).</p> <p>-Troubles endocriniens : polyurie/polydipsie, goût euthyroïdien ou avec hypothyroïdie/hyperthyroïdie, prise de poids (4kg en moy)  → Manger équilibrer et pratiquer une activité physique adaptée. Dosage des hormones thyroïdiennes</p> <p>-Troubles digestifs : Diarrhées, nausées, goût métallique  → Manifestations fréquentes au début du traitement ou lors d'augmentation de la posologie, généralement transitoire. S'ils persistent, contacter votre médecin. Privilégier la prise au cours des repas pour diminuer leur survenue.</p> <p>-Troubles cardiaques : Bradycardie  → contacter votre médecin</p> <p>-Troubles cutanés : éruption cutanée, psoriasis, acné  → Informer le médecin si cela devient gênant</p> <p>-Trouble de la vision et de l'accommodation  → Éviter la conduite et avertissez le médecin si cela persiste ou s'aggrave</p>					
<b>Surveillance</b>		Pré-thérapeutique	3 mois	6 mois	12 mois	Puis 1 fois par an
<b>Surdosage</b>	<p>Il s'agit d'une situation d'urgence qui nécessite une prise en charge médicale Immédiate. Il est important de connaître les signes cliniques précurseurs : apparition ou d'intensification des nausées, de la sensation de soif, des tremblements (surtout aux extrémités), de la confusion et désorientation, de spasmes, de la rigidité musculaire et des troubles de l'équilibre. Consultez Immédiatement le médecin.</p>					
<b>Précautions à suivre</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maintenir constant l'apport en eau et en sel ! Ceci permet de ne pas perturber le mécanisme d'élimination du lithium de l'organisme par les urines. Être vigilant en cas de transpiration, de fièvre, de vomissements ou de diarrhées et d'exercices physiques</li> <li>- OH : Sa prise est contre indiquée, surtout en début de traitement, car il peut entraîner une somnolence excessive, augmenter les effets indésirables, le mal-être et l'anxiété. Il peut aussi augmenter la lithémie</li> <li>- Drogues : A éviter. Leurs consommations favoriseraient une réapparition des troubles liés à la maladie. De plus elles s'opposent à la réussite du traitement.</li> <li>- Interactions médicamenteuses : Demandez l'avis de votre médecin ou pharmacien lors de la prise d'un nouveau traitement (AINS, diurétiques...). Attention à l'automédication !</li> <li>- Grossesse : En discuter avec le médecin. Effet potentiellement tératogène.</li> </ul>					

## ANNEXE N°6 : QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION

### QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION ACTIVITES DE PHARMACIE CLINIQUE SPECIFIQUES AU LITHIUM

Date : \_\_\_\_\_

Fonction :  Interne     Praticien hospitalier     Praticien hospitalo-universitaire     Autres

Cocher la case qui vous semble adaptée	Pas d'avis sur la question	Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
Les compétences de l'équipe pharmaceutique répondent à vos attentes						
Les informations délivrées par l'équipe pharmaceutique sont pertinentes						
La communication et le relationnel (disponibilité, réactivité) avec l'équipe pharmaceutique est satisfaisante						
Le livret thérapeutique sur le lithium est adapté aux patients cibles						
La réalisation d'un entretien pharmaceutique sur le lithium est justifiée						
Ces activités de pharmacie clinique doivent se pérenniser dans le temps						

➤ Les axes d'améliorations envisageables sont :

La réalisation d'un second entretien lors de la consultation de suivi post hospitalisation pour réévaluer le niveau d'observance et de connaissance du patient

La réalisation d'entretien pharmaceutique pour toute initiation de traitement à visée psychiatrique au cours de l'hospitalisation

Une intervention pharmaceutique au sein du CMP en post-hospitalisation

Un suivi des informations entre le pharmacien hospitalier, le psychiatre référent, le pharmacien d'officine et le médecin généraliste pour assurer le lien ville/hôpital

Autres :

.....

➤ Avez-vous des remarques que vous voudriez nous faire pour améliorer la prise en charge des patients ?

.....  
.....

Nous vous remercions pour le temps consacré au remplissage de ce questionnaire !

**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : NIOT Candice.....INE : 2104016211T.....

Date, heure et lieu de soutenance : 18 septembre 2020

Le 

1	8	0	9	2	0	2	0
jour		mois		année			

 à ..16..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 : CUVELIER.....

Prénom : Etodie.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 10/08/2020

Signature: 

**Avis du président du jury**

Nom : Odou.....

Prénom : Pascal.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 24/08/2020

Signature: 

**Décision du Doyen**

Favorable

Défavorable

le 27 août 2020

Le Doyen



B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.



**Université de Lille**

**FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
Année Universitaire 2019/2020**

**Nom :** NIOT

**Prénom :** Candice

**Titre de la thèse :** Développement d'activités de pharmacie clinique spécifiques aux patients traités par lithium

**Mots-clés :** pharmacie clinique – conciliation médicamenteuse – entretien pharmaceutique - lithium

---

**Résumé :**

Le lithium, indiqué pour le traitement des troubles bipolaires, est un médicament à marge thérapeutique étroite nécessitant une bonne adhérence du patient à sa prise en charge. L'observance médicamenteuse des patients traités par lithium est médiocre avec un taux fluctuant entre 43 et 46%. D'après des données de la littérature, une bonne connaissance du traitement permet une amélioration de l'observance médicamenteuse.

L'objectif de ce travail est de déployer des activités de pharmacie clinique spécifiques aux patients traités par lithium dans les services psychiatriques du CHU de Lille afin d'améliorer leur niveau d'observance et d'évaluer la faisabilité de ces nouvelles activités.

Vingt patients ont été inclus dans cette étude prospective monocentrique menée sur une durée de sept mois. Ces patients ont été soumis à deux auto-questionnaires lors de leur conciliation médicamenteuse d'entrée : le MARS, évaluant le niveau d'observance médicamenteuse (score moyen = 5,5 +/- 2,4) et le LKT, mesurant le niveau de connaissance du patient au lithium (score moyen 8,9 +/- 4,3). Ils ont également bénéficié d'un entretien pharmaceutique ciblé sur le lithium afin de leur apporter des connaissances pratiques et pharmacologiques sur le lithium. Le temps moyen nécessaire à cette activité était de 133 +/- 25 min.

Au vu de la satisfaction des équipes médicales et des patients, cette activité va se pérenniser. Des adaptations sont en cours afin d'améliorer la procédure et de pallier au manque de temps pharmaceutique. Elles consistent notamment à cibler les patients les plus à risque de mauvaise observance selon leurs résultats aux auto-questionnaires MARS et LKT.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Pascal ODOU, PU-PH, CHU de Lille

**Assesseur(s) :**

Elodie CUVELIER, AHU, CHU de Lille

Elisabeth ZAWADZKI, Pharmacien Responsable, EPSM de l'agglomération lilloise

**Membre(s) extérieur(s) :** Etienne BROCHOT, MCU-PH, CHU Amiens