



THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE SPÉCIALITÉ OFFICINE

Soutenue publiquement le 21 mai 2026
Par M. KOBROSLY Hussein

Accompagnement officinal des patients
sous lithium : attentes des patients et faisabilité en
officine

Membres du jury :

Président : PROFESSEURE DUMONT Julie, Professeure des universités, Faculté de Pharmacie, Lille.

Directeur de thèse : DOCTEUR CUVELIER Élodie, Maître de Conférence des Universités, Faculté de Pharmacie, Lille, Praticien hospitalier, CHU Lille

Membre extérieur : DOCTEUR KRAYANI Hussein, Pharmacien adjoint, Lille.

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86

M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais

Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	

M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale

M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
----	---------	-----------	------------------

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique



Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

Remerciements

À Madame Julie DUMONT,

Merci d'avoir accepté de présider ma thèse. Je vous remercie pour le temps consacré à la lecture de ce manuscrit et à l'évaluation de mon travail.

À Madame Élodie CUVELIER,

Merci pour votre encadrement pendant mes nombreux stages dans vos services et pour la confiance que vous m'avez accordée. Votre implication, votre rigueur et votre dévouement envers les patients m'ont beaucoup inspiré et me donnent l'élan de toujours donner le meilleur de moi-même.

À Hussein KRAYANI,

Merci de m'avoir guidé tout au long de mes études. Tes conseils avisés pendant ces cinq années exigeantes m'ont permis d'optimiser et de perfectionner mon parcours. J'espère que nos chemins se croiseront bien au-delà de cette thèse.

À Louise,

Je t'ai rencontrée lors de ma deuxième année. Un simple hasard qui s'est transformé en la plus belle histoire d'amour. Sans toi, je ne serais pas l'homme que je suis aujourd'hui. Merci pour tout ce que tu m'as apporté. Je t'aime.

À ma famille,

Vous m'avez laissé voler de mes propres ailes à 18 ans. Sans votre soutien indéfectible, je ne serais pas là aujourd'hui. Merci de m'avoir fait confiance. Votre éthique de travail m'incite constamment à donner le meilleur de moi-même ; et je n'ai pas encore dit mon dernier mot.

À mes amis,

Merci pour tous les bons moments que nous avons partagés. Vous êtes une partie intégrante de ma réussite et je vous souhaite tout le bonheur du monde.

À l'équipe de la pharmacie du Parvis Saint Michel,

En trois ans, j'ai vu la pharmacie, le quartier et l'équipe se métamorphoser. Aujourd'hui, je me sens plus que prêt à travailler à vos côtés. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté et pour la confiance que vous m'avez accordée dès mes débuts. Des milliers d'heures de travail ensemble, et je vous apprécie toujours autant.

Veni, vidi, vici.

- Jules César 47 av. J.-C.

Table des matières

Remerciements.....	12
Index des figures.....	16
Index des tableaux.....	16
Abréviations.....	17
Introduction.....	18
Partie I - Les troubles bipolaires et le rôle du lithium.....	20
I. Généralités.....	20
1. Histoire.....	20
2. Épidémiologie et coûts associés.....	20
3. Définitions et aspects cliniques.....	22
3.1 Épisode dépressif caractérisé.....	22
3.2 Épisode maniaque.....	23
3.3 Épisode hypomaniaque.....	23
3.4 Épisode aux caractéristiques mixtes.....	24
3.5 Épisode à cycle rapide.....	24
4. Physiopathologie.....	24
II. Classifications des troubles.....	25
1. Trouble bipolaire de type I.....	26
2. Trouble bipolaire de type II.....	27
3. Trouble cyclothymique.....	28
III. Sels de lithium : Le traitement de référence.....	29
1. Histoire des sels de lithium en psychiatrie.....	29
2. Indications actuelles du lithium dans les troubles bipolaires.....	30
3. Mécanisme d'action.....	30
3.1 Modulation de la neurotransmission (GABA/Glutamate).....	30
3.2 Stabilisation de l'activité neuronale.....	31
3.3 Propriétés neuroprotectrices.....	31
3.4 Modulation cérébrale.....	31
4. Pharmacocinétique.....	32
Partie II - Suivi thérapeutique du lithium : enjeux cliniques et rôle du pharmacien.....	33
I. Effets indésirables, interactions médicamenteuses et contre-indications des sels de lithium.....	33
1. Effets indésirables.....	33
1.1 Tremblements.....	33
1.2 Troubles digestifs.....	34

1.3	Troubles endocriniens et métaboliques.....	34
1.3.1	Troubles thyroïdiens.....	34
1.3.2	Prise de poids et troubles métaboliques.....	35
1.3.3	Troubles cutanés	36
1.3.4	Troubles de la sexualité.....	36
1.4	Atteintes de la fonction rénale.....	37
1.5	Troubles cardiaques	38
1.6	Convulsions et abaissement du seuil épiléptogène	38
2.	Interactions médicamenteuses.....	39
2.1	Interactions pharmacocinétiques.....	39
2.2	Interactions pharmacodynamiques	40
3.	Contre-indication à l'utilisation du lithium	41
II.	Surveillances clinico-biologiques du lithium	42
1.	Surveillances clinico-biologiques avant l'instauration du traitement.....	42
2.	Surveillance clinico-biologique pendant le traitement	43
3.	Surveillance pendant la grossesse chez une femme enceinte traitée par lithium.....	45
III.	Le rôle du pharmacien dans l'accompagnement du patient présentant un trouble bipolaire	46
1.	Promotion de l'observance thérapeutique et rôle éducatif	46
1.1	Connaissance du traitement et prévention des surdosages	47
1.2	Observance thérapeutique et entretiens ciblés.....	47
2.	Suivi thérapeutique et prévention des effets indésirables	49
3.	Conseils hygiéno-diététiques.....	52
3.1	Alimentation	52
3.2	Activité physique adaptée.....	53
3.3	Anxiété	54
3.4	Sommeil	55
4.	Vigilance face à l'automédication et aux interactions médicamenteuses vis-à-vis du lithium	56
4.1	Médicaments en accès direct : vigilance renforcée du pharmacien	56
4.1.1	Le cas particulier du sodium médicamenteux.....	56
4.1.2	Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	57
4.1.3	Antiacides et pansements digestifs	57
4.1.4	Laxatifs.....	58
Partie III - Évaluation de l'accompagnement Officinal : attentes des patients et faisabilité		59
I.	Matériel et méthodes	59

1.	Modalités de l'étude.....	59
1.1	Type d'étude et cadre réglementaire.....	59
1.2	Critères d'inclusion et d'exclusion.....	59
1.3	Outils de recueil des données	59
1.3.1	Questionnaire « Patients » :.....	60
1.3.2	Questionnaire « Pharmaciens » :	60
1.4	Période de l'étude et stratégies de diffusion	60
1.5	Traitement et analyse des données	61
II.	Résultats de l'enquête : analyse des écarts et des attentes	61
1.	Résultats de l'enquête patient.....	61
1.1	Profil sociodémographique et ancienneté du traitement.....	61
1.2	Connaissances liées à la surveillance biologique	61
1.3	Adhésion thérapeutique et arrêt unilatéral	62
1.4	Effets indésirables	62
1.5	Attentes vis-à-vis de l'accompagnement pharmaceutique.....	63
2.	Résultats de l'enquête pharmacien	64
2.1	Pratiques actuelles et connaissances des outils.....	64
2.2	Ressources matérielles et freins à l'implémentation	65
2.3	Leviers d'action et attentes thématiques.....	66
III.	Discussion et perspective.....	67
1.	Discussion	67
2.	Limites de l'étude.....	70
3.	Perspective d'évolution : conceptualisation d'un entretien sécurisé lithium.....	70
	ANNEXE 1.....	73
	ANNEXE 2.....	74
	ANNEXE 3.....	77
	Bibliographie.....	80

Index des figures

FIGURE 1 : LES DIFFERENTS EPISODES DU TROUBLE BIPOLAIRE	22
FIGURE 2 : SUIVI DE LA LITHIEMIE CHEZ UN PATIENT TRAITÉ PAR LITHIUM.....	43
FIGURE 3 : RECAPITULATIF DES SURVEILLANCES A REALISER POUR LES PATIENTS TRAITES PAR LITHIUM.....	44
FIGURE 4 : FREQUENCE DES EFFETS INDESIRABLES DECLARES PAR LES PATIENTS.....	62
FIGURE 5 : ÉVALUATION DU NIVEAU D'INTERET DES PATIENTS POUR LA MISE EN PLACE D'UN ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE DEDIE.....	63
FIGURE 6 : HIERARCHISATION DES THEMATIQUES PRIORITAIRES ATTENDUES PAR LES PATIENTS LORS DE L'ACCOMPAGNEMENT.	64
FIGURE 7 : HIERARCHISATION DES FREINS A LA MISE EN PLACE DE L'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE.....	65
FIGURE 8 : LEVIERS D'ACTION PRIORITAIRES POUR LES PHARMACIENS.	66
FIGURE 9 : THEMATIQUES CLINIQUES JUGEES PRIORITAIRES PAR LES PHARMACIENS.	67

Index des tableaux

TABLEAU 1 : QUESTIONNAIRE MARS (MEDICATION ADHERENCE RATING SCALE).....	48
--	----

Abréviations

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

APA : Activité physique adaptée

CRP : Protéine C réactive

CIM-11 : Classification internationale des maladies, 11^{ème} version.

DSM- III : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 3^{ème} version

DSM-V : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5^{ème} version

DFG : Débit de filtration glomérulaire

EEG : Électroencéphalogramme

ECG : Électrocardiogramme

FDA : Food and Drug administration

GSK-3 : Glycogène-synthase kinase 3

HAS : Haute autorité de santé

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IFN γ : Interférons de type gamma

IL-6 : Interleukine 6

IL-1 β : Interleukine 1 bêta

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

LKT : *Lithium Knowledge Test*

MARS : *Medication adherence Rating Scale*

MTE : Marge thérapeutique étroite

NFS : Numération de formule sanguine

OMS : Organisation mondiale de la santé

PTH : Parathormone

PDE5 : Inhibiteurs sélectifs de la phosphodiesterase de type 5

TAG : Troubles anxieux généralisés

TNF α : Facteurs de nécrose tumorale type alpha

TShus : TSH ultrasensible

Introduction

Le trouble bipolaire est un trouble de l'humeur caractérisé par l'alternance de phases maniaques ou hypomaniaques, de phases dépressives et de phases d'intervalles libres. C'est une pathologie chronique et cyclique débutante chez le jeune adulte et classée parmi les 10 pathologies les plus invalidantes selon l'OMS (1). Les personnes atteintes de ce trouble présentent un surrisque de suicide estimé à 15 fois la norme de la population générale (2). Une étude clinique sur 61 392 patients évalue la prévalence du trouble bipolaire sur une vie dans 11 pays à 2,4% (3). Cette prévalence reste potentiellement sous-évaluée dans la population générale, d'autres études rapportant des chiffres plus élevés, atteignant 4,4% pour le spectre bipolaire aux États-Unis (4).

Le rôle du pharmacien dans la prise en charge des pathologies psychiatriques est primordial. Étant le professionnel de santé de proximité il s'assure que le patient comprenne l'intérêt de son traitement et lui fournit les conseils essentiels à la bonne observance, surtout quand il fait face à un médicament à marge thérapeutique étroite (MTE) ou à une polymédication.

Les régulateurs de l'humeur sont les traitements qui permettent de stabiliser le patient en phase euthymique et de réduire l'intensité, la fréquence et la durée des épisodes thymiques (5).

Le lithium demeure aujourd'hui le traitement *gold standard* de la prévention du trouble bipolaire (6).

Le pharmacien ayant l'obligation de conseiller ses patients et de veiller à la compréhension de leur traitement, un entretien ciblé lithium pourrait être intéressant dans la prise en charge des patients bipolaires traités par des sels de lithium. En effet, il permettrait de prendre le temps d'expliquer l'intérêt du traitement, l'importance de la ponctualité des prises, le suivi, la gestion des effets indésirables, l'automédication et de répondre à toutes les questions du patient créant ainsi une alliance thérapeutique.

Cette thèse d'exercice vise à démontrer l'intérêt de l'accompagnement officinal des patients traités par les sels de lithium avec la prise en compte des attentes des patients et de la faisabilité en officine.

Dans un premier temps on s'attachera à dresser un état des lieux des troubles bipolaires en incluant des données épidémiologiques, physiopathologiques, cliniques et diagnostiques. On évoquera ensuite le rôle clef du lithium dans la prise en charge des troubles bipolaires à travers le temps en détaillant son mécanisme d'action et ses indications actuelles.

Dans un second temps l'analyse portera sur le suivi thérapeutique du lithium en développant l'importance du suivi clinico-biologique et en explorant les principaux effets indésirables. Le rôle du pharmacien dans l'accompagnement des patients bipolaires traités par lithium sera détaillé dans différents aspects : promotion de l'observance, renforcement de l'importance du suivi thérapeutique, vigilance vis-à-vis de l'automédication et rappel des règles hygiéno-diététiques.

Enfin, la dernière partie sera consacrée à l'évaluation de l'intérêt d'un entretien pharmaceutique réalisé par le pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients traités par lithium. Un questionnaire patient et un questionnaire pharmacien nous permettront d'évaluer les attentes des patients et la faisabilité d'un entretien pharmaceutique ciblé lithium.

Partie I - Les troubles bipolaires et le rôle du lithium

I. Généralités

1. Histoire

Le premier à avoir exploré l'aspect clinique de ces troubles vers 460-377 avant J.-C était Hippocrate, inventeur de la théorie des humeurs. Il attribue l'excès de mélancolie à un excès de sécrétion de bile noire (« melanos » signifie noir en grec). Le médecin grec avait déjà évoqué un caractère saisonnier « Au printemps, on voit des manies, des mélancolies... » (7).

Quelques siècles plus tard, Arétée de Cappadoce (vers 81-138 ap. J.-C.), qui donna une description encore plus aboutie de la symptomatologie de la mélancolie et de la manie, insiste sur le passage d'un état à un autre : « Nous voyons que les mélancoliques, surtout ceux en qui cette disposition est invétérée, deviennent facilement maniaques, et que, lorsque la manie cesse, la mélancolie recommence ; en sorte qu'il y a passage et retour de l'une à l'autre, selon certaines périodes » (7,8).

Mais c'est en 1899 que le psychiatre allemand Emil Kraepelin, un des pères fondateurs de la psychiatrie moderne, apportera la description la plus systémique et la plus synthétique de cette pathologie en la qualifiant de folie « maniaco-dépressive » (9).

Jusqu'en 1970 ce trouble était qualifié de psychose, cette dénomination considérée comme péjorative sera progressivement abandonnée. Elle est alors qualifiée de « maladie maniaco-dépressive », puis elle sera renommée « troubles bipolaires » dans le DSM-III en 1980 (7).

2. Épidémiologie et coûts associés

En France la prévalence du trouble bipolaire est estimée autour de 1% à 2,5% dans les études en population générale (10). Cette prévalence reste probablement sous-évaluée. Les retards de diagnostic étant assez conséquents, il peut s'écouler 8 à 10 ans entre le premier épisode thymique et le diagnostic du trouble avec la mise en place d'un traitement adapté (10). Ce délai s'explique souvent par le fait que la pathologie débute par un Épisode Dépressif Caractérisé (EDC), conduisant à un diagnostic erroné de dépression unipolaire. L'initiation d'un

antidépresseur peut alors provoquer un virage maniaque ou hypomaniaque iatrogène, révélant la bipolarité sous-jacente (11). Ce risque représente un point de vigilance majeur pour le pharmacien lors de l'initiation d'un premier traitement antidépresseur.

Ce trouble touche indifféremment les hommes et les femmes, indépendamment de leur origine culturelle ou ethnique et de leur statut socio-économique, il débute vers l'âge de 20 ans et la population à risque pour le dépistage a donc entre 15 et 25 ans (12).

Une composante génétique est vraisemblablement présente, soutenue par une prévalence uniforme dans différentes cultures, une agrégation familiale et un âge de déclenchement précoce. Le risque de développer la pathologie est ainsi estimé à environ 20% pour un enfant dont un parent au premier degré est atteint. Ce risque s'élève à 50-60% lorsque les deux parents sont atteints (13).

Cette pathologie engendre aussi un retentissement économique sur le système de santé avec des coûts direct et indirects non négligeables. Plusieurs études européennes ont été menées pour estimer ces coûts, une étude italienne estime que 63% à 67% des patients atteints de trouble bipolaire de type I étaient sans emploi (14). Une autre étude allemande vient affirmer cette tendance en démontrant que 72% des patients atteints de trouble bipolaire de type I reçoivent des pensions d'invalidité (15). Concernant les coûts liés aux soins en France une étude estime que 63% des épisodes maniaques requièrent une hospitalisation qui dure en moyenne 32 jours et qui ont un coût annuel s'élevant à 1,3 milliards d'euros (16).

Une autre étude au États-Unis estime que le coût total lié aux troubles bipolaires est de 194,8 milliards de dollars reparti entre 40 milliards de dollars en coûts directs et 150 milliards de dollars en coûts indirects (17,18).

L'impact économique des traitements thymorégulateurs est majeur dans une stratégie visant à réduire les coûts liés aux hospitalisations et à permettre une insertion sociale et professionnelle des patients atteints de trouble bipolaire. Malgré cela on constate que seul 25% des patients bipolaires reçoivent un traitement adéquat (19).

3. Définitions et aspects cliniques

Le trouble bipolaire est une maladie psychiatrique chronique caractérisée par une polarité thymique sous forme maniaque avec une exaltation de l'humeur ou mélancolique avec des phases de dépressions dues à l'abaissement de l'humeur, alternant avec des intervalles libres (20).

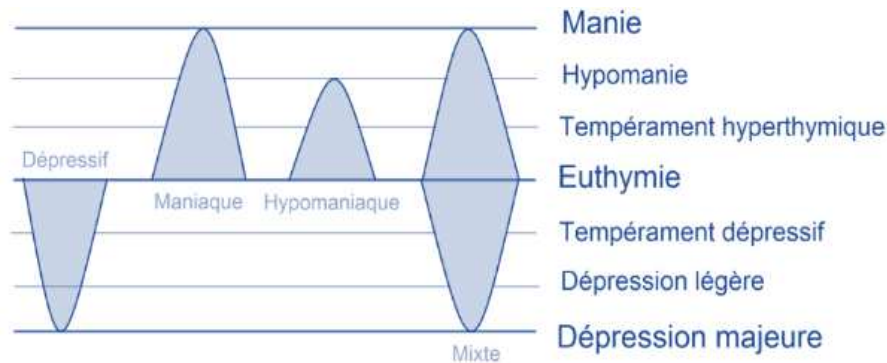


FIGURE 1 : Les différents épisodes du trouble bipolaire (21)

3.1 Épisode dépressif caractérisé

La dépression est une maladie mentale qui affecte l'humeur de la personne en influençant la perception de soi et compliquant l'interaction avec les autres. Les épisodes dépressifs se caractérisent par une tristesse de fond, une perte de l'élan vital, une récurrence des idées noires, un sentiment d'angoisse permanent, un ralentissement psychomoteur, une fatigue, un sentiment de dévalorisation, une perte d'appétit, des troubles du sommeil, des troubles de l'attention de la concentration et de la mémoire chez la plupart des patients. Le diagnostic est posé lorsque la personne présente au moins une humeur dépressive ou une perte de l'élan vital associé à au moins quatre autres symptômes déjà cités ci-dessus. Ces symptômes doivent être présents tous les jours depuis au moins deux semaines, en présence d'un retentissement des symptômes sur la vie du patient et une souffrance associée. L'épisode ne doit pas être imputable à la prise de substances dépressives (22).

Le DSM-5 apporte une clarification importante concernant les situations de deuil. Une « perte significative », comme le décès d'un proche, peut en effet déclencher des symptômes similaires à ceux de la dépression (tristesse, troubles du sommeil, perte d'appétit). Le manuel précise que bien que les symptômes puissent être compréhensibles ou jugés appropriés compte tenu du contexte, il est crucial de rester vigilant. La présence d'un épisode dépressif caractérisé en plus

de la réponse normale à une perte importante, doit être considérée attentivement (22) . En d'autres termes, le deuil n'exclut pas le diagnostic de dépression, les deux peuvent coexister si les critères complets de l'épisode sont remplis.

3.2 Épisode maniaque

La manie est une maladie mentale qui affecte l'humeur de la personne en influençant la perception de soi et en facilitant l'interaction avec les autres. L'épisode manique se caractérise par une augmentation de l'énergie accompagnée par au moins 3 des symptômes cités (4 si l'humeur est seulement irritable) avec une intensité significative : augmentation de l'estime de soi, réduction des besoins de sommeil, désir constant de parler, fuite des idées, distractibilité, augmentation de l'activité orienté vers un but ou agitation psychomotrice et un engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables. Le diagnostic est posé si ses conditions sont réunies et présentes tous les jours sur une durée minimale d'une semaine, en présence d'un retentissement des symptômes sur la vie du patient. L'épisode ne doit pas être imputable à la prise de substances (drogues, médicament ou autre traitement) ou une autre affection médicale (22).

Au moins un épisode maniaque au cours de la vie est nécessaire pour un diagnostic d'un trouble bipolaire de type I (22). Un épisode maniaque complet qui apparaît au cours d'un traitement antidépresseur mais qui persiste et qui remplit les critères complets du diagnostic doit être considéré comme un épisode maniaque et conduire par conséquent à un diagnostic d'un trouble bipolaire de type I (22). Il convient de distinguer cette situation des cas où l'épisode maniaque, bien qu'induit par l'antidépresseur, ne persiste pas après l'arrêt de celui-ci. Ce virage iatrogène, révélateur d'une prédisposition bipolaire est un concept clinique parfois qualifié de « trouble bipolaire de type 3 » (23) , bien que cette catégorie ne soit pas officielle dans le DSM-5.

3.3 Épisode hypomaniaque

Il constitue une forme atténuée de l'épisode maniaque, l'humeur est donc augmentée, expansive ou irritable pendant au moins 4 jours avec les mêmes symptômes que la manie sans que cet épisode s'accompagne d'une altération marquée de la vie du patient (22). Cette distinction est fondamentale, car la présence d'un épisode hypomaniaque (et l'absence de manie) est un critère clef pour le diagnostic du trouble bipolaire de type 2 (22).

3.4 Épisode aux caractéristiques mixtes

Il s'agit d'un mélange de symptômes propres aux épisodes maniaques et à l'épisode dépressif caractérisé, survenant simultanément et persistant pendant une durée minimale d'une semaine. Il est plus fréquent chez les femmes avec des épisodes plus longs et plus difficiles à traiter, par conséquent le risque suicidaire est majoré (22).

Ce risque est principalement dû à la coexistence des idées noires de la dépression, à l'agitation et à l'impulsivité de la manie. Le patient risque donc d'agir sur ses pensées suicidaires.

3.5 Épisode à cycle rapide

Il se schématise par l'alternance d'épisodes thymiques complets qui répondent aux critères d'épisodes dépressifs caractérisés, maniaques ou hypomaniaques. Le paramètre essentiel propre à ce trouble est la survenue d'au moins quatre épisodes thymiques au cours des 12 derniers mois. Les épisodes sont délimités soit par des rémissions partielles ou complètes d'au moins 2 mois soit par une transition à un épisode de la polarité opposée (22).

Une représentation schématique des différents épisodes thymiques nous donne un aperçu global de la cyclicité du trouble bipolaire et nous aidera à mieux comprendre la caractérisation de ces troubles.

4. Physiopathologie

Bien que la physiopathologie des troubles bipolaires ne soit pas complètement élucidée à ce jour, certaines études permettent d'explorer quelques pistes intéressantes.

Les hypothèses neurobiologiques sont centrales, notamment celles impliquant un déséquilibre entre les systèmes de neurotransmission inhibiteur (GABA) et excitateur (glutamate). Une hyperactivité du système glutamatergique pourrait favoriser les épisodes maniaques, tandis qu'une dysrégulation du système GABAergique contribuerait à l'instabilité de l'humeur. De nombreux thymorégulateurs, dont le lithium, sont suspectés d'agir en modulant ces deux systèmes pour restaurer un équilibre synaptique (24).

Des altérations du réseau limbique peuvent être également présentes chez les patients atteints de TB comme montré dans de nombreuses études (25,26). Une hypertrophie de l'amygdale (27) pourrait expliquer l'hyperactivité aux stimulus émotionnels et une diminution du contrôle cortical ; ce qui pousserait les patients à surréagir émotionnellement (28). Une réduction du volume de l'hypothalamus a été identifiée (27) pouvant entraîner une réponse au stress inappropriée. Par ailleurs, l'hippocampe est impliqué dans la consolidation de la mémoire (29), il joue également un rôle clé dans la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (30). Ainsi, des altérations structurelles ou fonctionnelles de ces deux régions peuvent contribuer à la fois à des troubles mnésiques et à une dérégulation de la réponse au stress.

Des altérations de la substance grise du cerveau ont été rapportées par de nombreuses études. En effet, une perte neuro-progressive de la zone grise, spécialement dans les zones frontales, a été mise en évidence par des études longitudinales. Cette détérioration, liée à un déclin cognitif, semble d'autant plus marquée dans les troubles bipolaires avancés, suggérant un effet neurotoxique de la récurrence des épisodes thymiques sur le long terme (31,32).

Enfin, les patients atteints de trouble bipolaire présentent un dysfonctionnement immuno-inflammatoire avec une augmentation des cytokines pro-inflammatoires, IL-6, TNF α , IFN γ et d'autres facteurs solubles comme la protéine C réactive (CRP) pendant les épisodes thymiques et une normalisation lors des phases euthymiques (33,34). Une activation immunitaire est également observée avec une stimulation des lymphocytes T CD4+ (35) surtout lors des phases de manie. Ces données suggèrent une activation du système immunitaire avec la prédominance d'une composante pro-inflammatoire (36).

II. Classifications des troubles

En France 2 classifications sont adoptées par la Haute autorité de santé (HAS) pour le diagnostic des troubles bipolaires :

- DSM-5 : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5ème version, texte révisé. C'est un ouvrage de référence en psychiatrie élaboré par l'Association Américaine de Psychiatrie (APA) et régulièrement mis à jour. La version française du DSM-5 datait de 2015, mais la version la plus récente, le DSM-5-TR, a été publiée en français en 2023.

- CIM-11 : Classification internationale des maladies, 11^{ème} version. C'est une base pour établir les tendances et les statistiques sanitaires dans le monde, elle fournit un langage commun pour notifier et suivre les maladies. C'est également la classification de référence (historiquement la CIM-10, progressivement remplacée par la CIM-11) utilisée en France pour le codage des pathologies dans le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), qui sert de base à la tarification et au financement des établissements de santé (37) .

Dans le cadre de cette thèse seule la classification DSM-5 sera prise en compte pour décrire les troubles bipolaires.

Un critère d'exclusion diagnostique est commun à l'ensemble du spectre bipolaire : les symptômes thymiques ne doivent pas être mieux expliqués par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou un autre trouble psychotique spécifié ou non spécifié (22). La distinction clé étant que dans les troubles bipolaires les symptômes surviennent exclusivement pendant l'épisode thymique, alors qu'ils sont primaires et chroniques dans les autres troubles psychotiques.

1. Trouble bipolaire de type I

Le trouble bipolaire de type I se caractérise par l'apparition d'au moins un épisode maniaque avéré, c'est un critère central au diagnostic (22). La pathologie ayant un cours cyclique, un épisode dépressif est possible en alternance avec des phases euthymiques qualifiées d'intervalles libres.

L'âge moyen de survenue d'un premier épisode maniaque ou d'un épisode dépressif caractérisé se situe vers l'âge de 18 ans pour les patients atteints de trouble bipolaire de type I.

Concernant le cours de la maladie, il est à noter qu'environ 60% des épisodes maniaques précèdent immédiatement un épisode dépressif (22).

Bien que beaucoup de personnes souffrant d'un trouble bipolaire de type I retrouvent un niveau de fonctionnement normal entre les crises, environ 30% présentent une altération grave. Il existe en effet un décalage entre la guérison symptomatique et la récupération fonctionnelle (notamment la reprise du travail) ; ce qui peut déboucher sur un statut socio-économique

inférieur, à niveau d'études équivalent (22). Cela s'explique en partie par des altérations cognitives qui peuvent persister même pendant les périodes d'euthymie.

Les comorbidités de ces troubles sont nombreuses, avec une accentuation des troubles psychiques (anxiété, attaque de paniques, phobies). Des troubles de l'usage de substances surviennent chez plus de la moitié des sujets, le cumul des deux diagnostics majore le risque de tentative de suicide (22).

2. Trouble bipolaire de type II

Pour caractériser un trouble bipolaire de type II, il faut que les critères d'au moins un épisode hypomaniaque d'une durée minimale de 4 jours, ainsi que ceux d'au moins un épisode dépressif caractérisé durant au moins 2 semaines, soient remplis. Aucun épisode maniaque ne doit être reporté. Enfin, les symptômes de dépression ou l'imprévisibilité causés par l'alternance fréquente entre des périodes de dépression et d'hypomanie entraînent une souffrance importante ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants (22).

L'âge moyen de début est vers 35 ans, ce qui est légèrement plus tardif que les troubles bipolaires de type I mais plus précoce que pour le trouble dépressif caractérisé (22). La maladie débute le plus souvent par un épisode dépressif et n'est pas reconnue comme trouble bipolaire jusqu'à ce qu'un épisode hypomaniaque survienne, 12% des sujets auront un diagnostic initial de trouble dépressif caractérisé (22). Le retard de diagnostic est en effet plus important pour le trouble bipolaire de type II que pour le type I, les épisodes hypomaniaques étant difficilement identifiables. Ils sont souvent discrets et perçus comme signe de bien-être ce qui retarde leur identification clinique. Le patient se trouve plus énergique et confiant sans percevoir le critère pathologique de son comportement. Ce retard de diagnostic est de 5 à 10 ans contre 5 ans pour les troubles bipolaires de type I qui présentent des symptômes assez marqués (38).

La récupération fonctionnelle est largement décalée par rapport à la récupération symptomatique des symptômes du trouble bipolaire, plus spécialement en ce qui concerne la reprise professionnelle. Il en résulte un statut socio-économique plus faible à niveau d'études équivalent (22).

La comorbidité psychiatrique est une caractéristique majeure et omniprésente dans le spectre des troubles bipolaires. Les troubles anxieux représentent la comorbidité la plus fréquente, avec une prévalence similaire d'environ 75% chez les patients atteints de troubles bipolaires de type I et II (22). Le trouble bipolaire de type II se distingue également par une charge globale lourde, 60 % des patients ayant au moins trois troubles psychiatriques associés et 14 % un trouble du comportement alimentaire (22). Enfin, ces comorbidités ne semblent pas évoluer indépendamment : elles sont fortement associées aux épisodes thymiques, l'anxiété et les troubles alimentaires tendant à survenir lors des phases dépressives, tandis que l'usage de substances est plus souvent associé aux symptômes hypomaniaques. Cet usage se chiffre à 37% et il est significativement plus faible que l'usage de substance chez les patients atteints de troubles bipolaires de type I, qui concernait de plus de la moitié des patients (22).

3. Trouble cyclothymique

Le trouble cyclothymique se caractérise par l'existence pendant au moins 2 ans de nombreuses périodes pendant lesquelles des symptômes hypomaniaques sont présents sans que soient réunis les critères d'un épisode hypomaniaque et de nombreuses périodes pendant lesquelles des symptômes dépressifs sont présents sans que soient réunis les critères d'un épisode dépressif caractérisé. Durant la période de 2 ans décrite ci-dessus, les périodes hypomaniaques et dépressives ont été présentes pendant au moins la moitié du temps et la personne n'a pas connu de période de plus de 2 mois consécutifs sans les symptômes (22).

Les critères pour un épisode dépressif caractérisé, maniaque ou hypomaniaque ne doivent jamais être réunis. Les symptômes ne doivent pas être imputables aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre affection médicale. Les symptômes doivent finalement entraîner une détresse clinique significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans tout autre domaine important (22).

Le trouble cyclothymique débute à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Il est parfois considéré comme une prédisposition tempéramentale à d'autres troubles bipolaires. Le trouble cyclothymique a habituellement un début insidieux et une évolution chronique. Le risque de développer ultérieurement un trouble bipolaire I ou II est de 15 à 50 %.

Des troubles de l'usage d'une substance et les troubles du sommeil peuvent être présents chez les sujets présentant un trouble cyclothymique (22).

III. Sels de lithium : Le traitement de référence

1. Histoire des sels de lithium en psychiatrie

Découvert en 1817 par Arfvedson, le lithium est un métal blanc. Après le sodium, il est le métal qui possède le plus d'applications (39). La première publication sur les propriétés médicales des sels de lithium apparaît en 1859, le britannique Garrod évoque l'intérêt du lithium dans le traitement de la maladie goutteuse (39,40). En parallèle, Charcot consacre sa thèse de médecine à la goutte, une maladie intercurrente touchant les articulations avec des variations saisonnières « plus les chaleurs de l'été que l'hiver » (39). Quelques années plus tard en 1866, il recommande dans ses « leçons sur les maladies des vieillards et sur les maladies chroniques », 25 à 50 cg de carbonate de lithium dans le traitement de la goutte (41). Cette origine prétendument cérébrale de la maladie anime plusieurs séances de la société médico-psychologique. Ce rapprochement se fonde sur une analogie, ces 2 pathologies évoluent par crises avec des phases de rémission plus ou moins longues (39).

Les indications du lithium évoluent pour inclure la dépression périodique, c'est en 1871 que Hammond est le premier à rapporter l'efficacité du lithium dans la manie aiguë. Frederik Fritz Lange confirme l'efficacité du carbonate de lithium qui est inscrit dans la pharmacopée danoise en 1907. Ce sont les travaux des frères Lange qui sont à l'origine de l'introduction du lithium en psychiatrie pour le traitement des troubles de l'humeur (39).

L'évolution scientifique se poursuit et l'efficacité anti-maniaque des sels de lithium est démontrée par John Cade en 1949 qui préconisait l'utilisation des sels de lithium à la psychochirurgie (42). Les travaux de Cade marquent la naissance de la psychopharmacologie moderne et consacrent le lithium comme premier psychotrope.

La première étude clinique contrôlée contre placebo est menée par Mogens Schou. Sur 38 patients maniaques, 14 tirent un bénéfice incontestable des sels de lithium et 18 un effet possible. C'est le premier à mettre en place un suivi des paramètres paracliniques, avec un monitoring de l'EEG (électroencéphalogramme), de l'ECG (électrocardiogramme) et de la lithiémie plasmatique qui se situe en moyenne dans leur essai entre 0,5 et 2 mEq/L.

Ce qui permettra par la suite d'ouvrir une voie rationnelle à la prescription des sels de lithium dans la maladie maniaco-dépressive. Certains effets indésirables ont été également rapportés avec des signes d'intoxication digestives et neurologiques qui régressent après l'arrêt du traitement (39,43).

En 1974 la FDA approuve l'utilisation du lithium dans le traitement prophylactique du trouble bipolaire aux Etats-Unis. Le lithium est un métal naturel, ne pouvant pas être breveté il représente un intérêt financier faible et n'a jamais intéressé les grandes firmes pharmaceutiques par manque de rentabilité. En France seul 3 patients sur 10 souffrant d'un trouble bipolaire reçoivent un traitement par lithium (44).

2. Indications actuelles du lithium dans les troubles bipolaires

Premier psychotrope, le lithium est aussi le premier thymorégulateur. Selon M. Bauer, un thymorégulateur "au sens strict" est un traitement capable de prévenir aussi bien les épisodes maniaques que dépressifs, sans induire de virage de l'humeur ni d'effets secondaires affectant la stabilité thymique. Le lithium est ainsi considéré comme le modèle de référence des thymorégulateurs (45).

Il est indiqué dans le traitement curatif de la manie et de la dépression bipolaire. A visée prophylactique, il est prescrit dans le traitement de maintenance du trouble bipolaire et dans le trouble schizo-affectif (46).

3. Mécanisme d'action

Malgré dix décennies de recherches et un nombre croissant de cibles cellulaires identifiées, le mécanisme d'action du lithium reste encore à élucider (47). Cependant plusieurs hypothèses solides nous permettent de mieux comprendre les effets pharmacologiques complexes de ce médicament.

3.1 Modulation de la neurotransmission (GABA/Glutamate)

L'hypothèse la plus directement liée à l'effet thymorégulateur est la modulation des systèmes de neurotransmission. Le lithium semble restaurer l'équilibre entre le principal système excitateur du cerveau, le glutamate, et le principal système inhibiteur, le GABA (48). Il est

suspecté de réduire l'hyperactivité glutamatergique (48) tout en renforçant la neurotransmission GABAergique (49), contribuant ainsi à stabiliser l'humeur. Cette stabilisation de l'humeur pourrait expliquer, en partie, la diminution spécifique du risque suicidaire observée sous traitement.

3.2 Stabilisation de l'activité neuronale

Le lithium exerce un effet stabilisateur direct sur la membrane neuronale par compétition physico-chimique avec le sodium (50). Au niveau intracellulaire, il inhibe l'inositol monophosphatase, bloquant ainsi la déphosphorylation de l'IP3 en IP2 (51). Cette action bloque la cascade de signalisation du phosphatidylinositol, ce qui limite la libération de calcium et diminue l'excitabilité neuronale (52).

3.3 Propriétés neuroprotectrices

A dose thérapeutique le lithium inhibe la glycogène-synthase kinase 3 (GSK-3), une enzyme clé impliquée dans le processus d'apoptose cellulaire (53).

Cette inhibition influence directement la transcription génique, entraînant des effets anti-apoptotiques et une meilleure stabilité structurelle neuronale (54). Plusieurs études démontrent que cette régulation à la baisse de la GSK-3 induit une protection directe contre diverses lésions cellulaires, confirmant ainsi les effets neurotrophiques du lithium (55).

3.4 Modulation cérébrale

Une revue récente de la littérature visant à analyser l'impact des traitements médicamenteux sur les résultats des études d'imagerie cérébrale dans le trouble bipolaire (56) montre que seul le lithium est associé à une augmentation du volume cérébral dans les régions impliquées dans la régulation des émotions, contrairement aux autres traitements anticonvulsivants ou antipsychotiques.

Cette observation s'appuie sur des études fondatrices montrant une augmentation du volume global de substance grise chez les patients bipolaires après 4 semaines de traitement par lithium (57). Des suivis longitudinaux par imagerie ont établi une corrélation entre cette augmentation et l'effet thérapeutique du lithium : l'augmentation mesurée du volume de la substance grise est statistiquement associée à une stabilisation de l'humeur et à la prévention des rechutes chez les patients répondeurs (58).

4. Pharmacocinétique

La concentration plasmatique est atteinte 2 à 4 heures après administration orale. La demi-vie plasmatique est de 24h environ, l'état d'équilibre est atteint en 5 à 8 jours (59).

L'excrétion est principalement rénale (90%). Le lithium est réabsorbé au niveau du tubule proximal en entrant en compétition avec le sodium, ce qui explique l'influence réciproque de ces deux ions. Par conséquent, toute déplétion sodée (régime, déshydratation, diurétiques) augmente la réabsorption tubulaire du lithium. Cette augmentation réduit sa clairance et expose le patient à un risque de surdosage et de toxicité, un danger d'autant plus important que ce médicament est à Marge Thérapeutique Étroite (MTE) (59).

Le suivi thérapeutique du lithium exige que le prélèvement sanguin soit réalisé le matin, 12 ± 1 heures après la prise médicamenteuse de la veille au soir.

Concernant la formulation médicamenteuse, les recommandations internationales stipulent que les cibles plasmatiques optimales doivent être identiques pour les formes à libération immédiate (LI) et à libération prolongée (LP). En effet, les variations relativement mineures des taux mesurés à 12 heures liées au changement de forme galénique ou de schéma posologique ne justifient pas d'ajustement des cibles thérapeutiques (60).

Les concentrations plasmatiques efficaces varient selon l'âge et la tolérance du patient. Pour le traitement prophylactique (de maintenance) du trouble bipolaire, les cibles standardisées à 12 heures sont les suivantes (60) :

- **Chez l'adulte (18-65 ans) :** la cible standard se situe entre 0,60 et 0,80 mEq/L. Elle peut être réduite entre 0,40 et 0,60 mEq/L en cas de bonne réponse mais de mauvaise tolérance, ou augmentée entre 0,80 et 1,00 mEq/L en cas de réponse insuffisante.
- **Chez le sujet âgé :** une approche plus conservatrice s'impose avec une cible standard fixée entre 0,40 et 0,60 mEq/L. En cas de réponse insuffisante, le seuil maximal toléré est de 0,80 mEq/L pour les patients de 65 à 79 ans, et ne doit pas excéder 0,70 mEq/L pour les patients de 80 ans et plus.

Ces paramètres sont primordiaux pour optimiser le dosage médicamenteux. L'intervention du pharmacien consiste à souligner la nécessité de cette surveillance, tout en validant la bonne appréhension de la marge thérapeutique étroite (MTE) par le patient. Il doit lui expliquer que cette surveillance régulière de la lithiémie est indispensable à l'optimisation de la dose par le prescripteur et à la prévention d'une toxicité pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Par conséquent, lors de chaque délivrance, le pharmacien doit non seulement rappeler les normes de ce suivi, mais aussi faire un point sur la rigueur avec laquelle il est effectué, afin de prévenir les effets indésirables imputables à un surdosage ou à un sous-dosage.

Partie II - Suivi thérapeutique du lithium : enjeux cliniques et rôle du pharmacien

I. Effets indésirables, interactions médicamenteuses et contre-indications des sels de lithium

1. Effets indésirables

Ils sont le plus souvent bénins, parfois transitoires à l'instauration du traitement et dans la majorité des cas dépendants de la dose. Un ajustement de posologie peut être suffisant pour réduire l'incidence des principaux effets indésirables.

1.1 Tremblements

C'est un effet indésirable très fréquent qui survient essentiellement à l'instauration du traitement, il concerne 20-25% des patients, surtout les hommes (61). Les tremblements sont fins et concernent les extrémités digitales, ils ont la même présentation clinique que les tremblements essentiels. Ils peuvent être aussi signe d'un surdosage (46).

Si le cas clinique le permet une diminution de la dose est également envisageable. En parallèle, on peut instaurer un traitement antitremorique pour limiter les tremblements du type bêtabloquant non sélectif tel que le propranolol (39,61).

1.2 Troubles digestifs

Les troubles digestifs se caractérisent par des nausées, des vomissements et des diarrhées (46). Ils surviennent généralement à l'instauration du traitement ou, notamment pour les diarrhées, pendant quelques jours lors d'une augmentation de posologie (62). Ces symptômes s'estompent généralement de manière spontanée, la prise de lithium doit être de préférence durant le repas.

En cas de diarrhées persistantes, le passage à une forme à libération immédiate peut être envisagé pour limiter l'irritation colique liée à l'absorption distale propre aux formes à libération prolongée (63).

La persistance de ces symptômes ou leur apparition brutale pourrait être un signe annonciateur d'un surdosage et en conséquence un contrôle de lithiémie est primordial pour déceler un potentiel surdosage (61).

1.3 Troubles endocriniens et métaboliques

1.3.1 Troubles thyroïdiens

La fréquence d'un dysfonctionnement thyroïdien, principalement l'hypothyroïdie, justifie un contrôle annuel de la TSH ultrasensible (TShus). Ces troubles concernent 4 patients sur 10 et plus particulièrement les sujets âgés et ceux présentant un ou des facteurs de risque préexistants (sexe féminin, tabagisme, maladie auto-immune) (64).

La complication la plus fréquente est l'hypothyroïdie, qui peut être d'apparition précoce dès 3 mois de traitement ou plus tardivement après plus d'un an (65). Le lithium exercerait une action directe sur la thyroïde, en raison du transport actif Na^+/I^- , le lithium s'accumule dans la thyroïde où il inhibe la sécrétion hormonale et stimule la prolifération des follicules (66). Ce double mécanisme explique la survenue fréquente d'hypothyroïdie et de goitre. Cette hypothyroïdie est asymptomatique dans la majorité des cas se limitant à une simple élévation de la TSH, le plus souvent réversible à l'arrêt du lithium. L'apparition d'une hypothyroïdie ne nécessite pas une discontinuation du traitement par le lithium : un avis endocrinologique est nécessaire si le dosage de TSH > 5 UI/L et un traitement de substitution avec des hormones thyroïdiennes de synthèse pourrait être envisageable (67).

Un goitre est présent chez un patient sur deux à partir de la 10^{ème} année de traitement par lithium (68), un contrôle par échographie permet de déceler cet effet indésirable qui est dû à une augmentation de la TSH.

La survenue d'une hyperthyroïdie est un effet indésirable plus rare, à ce jour le mécanisme causal de cet effet indésirable n'est pas élucidé. L'apparition d'une hyperthyroïdie nécessite un avis d'un endocrinologue et un arrêt du traitement par lithium pourrait être nécessaire (39,61).

Le lithium exerce un effet sur la réabsorption du calcium au niveau rénal, stimule la parathormone (PTH) et provoque un déséquilibre de l'homéostasie phosphocalcique, pouvant conduire à un hyperparathyroïdisme secondaire lié à l'exposition au lithium (61).

1.3.2 Prise de poids et troubles métaboliques

Comme la plupart des antipsychotiques, le lithium est associé à une dysrégulation métabolique, ceci pourrait être dû à une dysrégulation thyroïdienne avec une hypothyroïdie pouvant provoquer un gain pondéral.

Le lithium peut également provoquer un syndrome polyuro-polydipsique (cf. partie effet indésirables rénaux), souvent annonciateur d'un diabète insipide néphrogénique, qui génère une potomanie avec une potentielle absorption de boissons sucrées. D'autres causes pourraient expliquer ce gain pondéral : une rétention sodée, une action insuline-*like* du lithium sur le métabolisme avec une augmentation de la pénétration cellulaire du glucose et une stimulation de l'appétit par action sur des récepteurs sérotoninergiques (39).

Une prise de poids comprise entre 4 et 10 kg imputable au traitement concerne près d'un patient sur trois sous lithium (69). Toutefois, cette relation de causalité directe entre la prise de lithium et le gain pondéral est débattue. Une méta-analyse récente n'a pas trouvé de différence significative de prise de poids entre le lithium et le placebo : la prise de poids sous lithium étant moins marquée que celle observée avec les autres thymorégulateurs (olanzapine, valproate) (70).

Cet effet indésirable pourrait paraître anodin au premier abord, mais il présente un impact immédiat sur l'observance des patients (71). Une étude a évalué l'intérêt de la metformine après instauration des règles hygiéno-diététiques dans la prise en charge de l'obésité liée au lithium

avec des résultats encourageants (72). Un cas clinique rapporte qu'un sujet, ayant subi une prise pondérale de 25 kg sous lithium, a perdu 8 kg suite à l'instauration d'un traitement par metformine (500 mg/j, puis 500 mg 2/j) (72).

1.3.3 Troubles cutanés

Le taux de prévalence des effets indésirables cutanés induits par la prise de lithium pourrait atteindre 45 %. Parmi ces patients affectés, l'acné est l'effet indésirable cutané majeur (représentant 55 % des cas), suivi de la dermatite séborrhéique (15 %) et du psoriasis (15 %) (73). Ceci serait liée à une stimulation de la production des cellules neutrophiles accompagnée d'une infiltration de l'épiderme (74).

1.3.4 Troubles de la sexualité

Ces effets peuvent être rapportés par les patients et souvent responsables d'une mauvaise observance médicamenteuse. Le lithium pourrait réduire les pensées sexuelles et le désir, altérer la fonction érectile et diminuer la satisfaction sexuelle. Le mécanisme sous-jacent impliquerait une diminution du taux plasmatique de testostérone induite par le lithium ainsi qu'une altération de la relaxation du tissu caverneux médiée par l'oxyde nitrique (75). Une revue de la littérature documente ces effets et souligne que leur prise en charge est cruciale pour optimiser l'observance thérapeutique, ces troubles étant souvent responsables d'une interruption du traitement (76).

Une prise en charge des troubles érectiles pourrait reposer sur l'administration d'inhibiteurs sélectifs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) (61). Il est toutefois important de noter que cette option présente un coût direct pour le patient, le traitement n'étant pas remboursé dans ce contexte hors AMM (autorisation de mise sur le marché).

Il est à noter que les troubles sexuels féminins sont également possibles. Des modifications physiologiques impliquées dans la perte d'intérêt sexuel incluent une réduction du flux sanguin génital entraînant une moindre lubrification vaginale et une potentielle sécheresse, source de dyspareunie (77). Une baisse de la libido est également observée avec comme cause un hypoandrogénisme (77).

1.4 Atteintes de la fonction rénale

Le syndrome polyuro-polydipsique est l'atteinte rénale la plus fréquente : il concerne dans sa forme mineure (polyurie notable mais ne remplissant pas tous les critères du diabète insipide) la moitié des patients traités par lithium (39). Le lithium provoque une diminution de la capacité de concentration des urines, ce qui entraîne l'apparition de ce syndrome. Dans ses formes sévères, il peut être chiffré jusqu'à 10 L/jour et caractérise le diabète insipide néphrogénique (78). Ce dernier est provoqué par une insensibilité des cellules du tube collecteur à l'hormone antidiurétique (39).

La prise en charge repose principalement sur l'ajustement de la posologie en recherchant la dose minimale efficace. Une restriction hydrique est formellement contre-indiquée : en raison de l'incapacité du rein à concentrer les urines, elle entraînerait une déshydratation rapide, perturbant l'homéostasie sodium-lithium et provoquant une réabsorption toxique du lithium pouvant être fatale (79).

L'initiation d'un traitement par lithium chez le sujet âgé requiert souvent le recours à la forme à libération immédiate (Téralithe® 250 mg) par nécessité galénique d'ajustement posologique. Le comprimé sécable à 250 mg permet une titration fine par paliers de 125 mg, indispensable face à la diminution physiologique de la clairance rénale, là où la forme à libération prolongée à 400 mg majore le risque de surdosage initial (80).

Une insuffisance rénale sous lithium est possible surtout si le traitement a été administré sur des dizaines d'années (81). Une étude clinique sur 1600 patients utilisant une équation de prédiction du risque d'insuffisance rénale à 5 ans, a identifié plusieurs facteurs de risques prédictifs d'un risque élevé d'insuffisance rénale chronique. Les risques étant les suivants : âge jeune au début du traitement par lithium, le sexe féminin et un débit de filtration glomérulaire (DFG) initial faible. Les auteurs soulignent que les individus présentant un risque élevé d'évolution défavorable du DFG pourraient être identifiés avant l'instauration du traitement par lithium (82).

La surveillance de la fonction rénale (mesure de la créatinémie et calcul de la clairance) est donc primordiale pour assurer un suivi longitudinal. Le pharmacien joue un rôle actif dans ce dispositif en vérifiant la réalisation régulière des bilans biologiques avant toute délivrance et en sensibilisant le patient à l'importance de cette surveillance pour préserver sa fonction rénale à long terme.

1.5 Troubles cardiaques

Le lithium peut provoquer des modifications électrocardiographiques (83). Si des troubles de la repolarisation (allongement de l'espace QT) sont possibles, principalement à des concentrations élevées, l'effet cardiaque le plus caractéristique en clinique reste l'effet bradycardisant par dysfonctionnement du nœud sinusal.

Le lithium est donc à utiliser avec précaution chez les personnes présentant un risque d'allongement du QT (congénital, médicamenteux, hypokaliémie) ainsi que chez celles présentant une bradycardie préexistante (46,83). Des troubles du rythme sont également possibles, allant de la bradycardie sinusale jusqu'à des formes de bloc atrioventriculaire (46). Ces troubles sont dépendants de la durée du traitement et du dosage administré (83).

Le lithium peut masquer ou aggraver un syndrome de Brugada. C'est une maladie cardiaque caractérisée par un sus-décalage du segment ST sur l'ECG avec une susceptibilité à la tachyarythmie ventriculaire et à la mort subite en l'absence d'anomalies cardiaques manifestes (84). La prévalence de cette maladie est de 1 cas sur 10 000 en Europe, elle est donc qualifiée de maladie rare (85,86)

Le lithium est donc contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents familiaux de syndrome de Brugada (46).

1.6 Convulsions et abaissement du seuil épileptogène

Le lithium présente un effet pro-convulsivant dose-dépendant, le risque de crise étant significativement majoré en cas de surdosage ($> 1,5$ mEq/L) (87).

Il abaisse le seuil épileptogène en augmentant l'excitabilité neuronale via un déséquilibre de la balance glutamate/GABA et des modifications électrolytiques (87).

Bien que rare aux concentrations thérapeutiques, des convulsions ou des états de mal non convulsifs restent possibles, imposant une vigilance accrue chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie.

2. Interactions médicamenteuses

2.1 Interactions pharmacocinétiques

La majorité des interactions s'expliquent par des mécanismes pharmacocinétiques et concernent essentiellement les médicaments ayant une action rénale directe modulant la clairance rénale du lithium comme les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (46). Une diminution de la tension artérielle causée par des IEC, des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine et certains inhibiteurs calciques (vérapamil) peut provoquer une diminution de la clairance du lithium par diminution de la perfusion rénale.

Par ailleurs, les AINS diminuent la clairance du lithium en induisant la réabsorption du lithium au niveau du néphron distal. À la différence des autres molécules de cette classe, l'acide acétylsalicylique (aspirine) n'induit pas de modification significative de la lithiémie (61).

Bien qu'elle soit préférable aux autres AINS, en cas de nécessité analgésique ponctuelle, son utilisation au long cours requiert tout de même une prudence vis-à-vis du risque de néphrotoxicité chronique inhérent aux salicylés (88).

Une augmentation de la clairance du lithium est possible avec une diminution de la réabsorption du lithium au niveau du tubule proximal. Les molécules incriminées sont les suivantes : les diurétiques osmotiques (mannitol), l'inhibiteur de l'anhydrase carbonique (acétazolamide) et le bicarbonate de sodium (40).

Un dernier mécanisme peut être responsable de ces interactions : la dilatation des artérioles afférentes rénales qui peut provoquer une augmentation de la clairance du lithium. Les molécules responsables de cet effet sont les suivantes : inhibiteurs calciques (nifédipine, isradipine) et les xanthines (aminophylline, théophylline et caféine) (89). La théophylline est présente dans le thé et la caféine dans le café, le matcha, la guarana. Il faut donc faire attention à tout arrêt brutal de ces substances, surtout si le patient a une consommation basale importante (généralement supérieure à 3 ou 4 tasses de café par jour) (90). Le risque majeur à l'arrêt est une diminution de la clairance rénale du lithium qui va induire une augmentation de la lithiémie pouvant conduire à une intoxication en l'absence de suivi biologique rigoureux.

Enfin, bien que non médicamenteuses, les interactions avec l'équilibre hydro-électrolytique sont critiques. Le lithium et le sodium entrant en compétition au niveau rénal (46), toute modification

des apports en sel (régime désodé, sudation excessive) ou en eau (déshydratation, canicule, fièvre) modifie la lithiémie. Le pharmacien doit donc insister sur la nécessité de ne pas modifier brutalement la consommation de sel et de maintenir une hydratation constante et suffisante (environ 1,5 à 2 litres/jour) pour prévenir tout risque de surdosage ou de perte d'efficacité.

2.2 Interactions pharmacodynamiques

Ce type d'interaction survient généralement lorsqu'on combine le lithium à des autres stabilisateurs de l'humeur ainsi qu'à des antidépresseurs ou à des antipsychotiques.

Une augmentation de la neurotoxicité du lithium est observée lors de l'administration concomitante du lithium avec d'autres médicaments, ce phénomène est majoré quand les doses sont plus conséquentes (61). Cette neurotoxicité se manifeste par des symptômes cérébelleux (ataxie, tremblements, nystagmus, dysarthrie), des troubles de la conscience, voire des séquelles neurologiques irréversibles appelées syndrome SILENT (*Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity*) (91). Les molécules les plus incriminées sont les suivantes : les antipsychotiques classiques (chlorpromazine, halopéridol), les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, clomipramine), la carbamazépine et le topiramate (46,61).

Le lithium module les récepteurs sérotoninergiques, il faut donc faire attention à l'association avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) au risque de déclencher un syndrome sérotoninergique (SS) (92).

Ce syndrome se caractérise par une triade symptomatique regroupant des troubles cognitifs comportementaux (confusion, agitation), des signes neurovégétatifs (tachycardie, sudation, diarrhées, hyperthermie) ainsi que des manifestations neuromusculaires (tremblements, frissons, myoclonies) (93). Les symptômes sont généralement d'instauration rapide, dès 24h suivant l'administration du médicament. L'évolution est le plus souvent favorable : le syndrome est réversible et les symptômes régressent habituellement rapidement à l'arrêt de ou des agents sérotoninergiques (93).

Le lithium peut également interagir avec les antipsychotiques en potentialisant leur effet dopaminergique, le risque d'apparition d'un syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est donc majoré (46). Ce syndrome se traduit par des troubles de la conscience, une hyperthermie

grave, une tachycardie et une rigidité musculaire (94). Le diagnostic différentiel avec le syndrome sérotoninergique est crucial. Contrairement au SS qui est d'apparition brutale et dominé par des myoclonies et une hyperréflexie, le SMN est d'instauration plus progressive (sur quelques jours) et se distingue cliniquement par une rigidité musculaire sévère (dite en « tuyau de plomb ») et une hyperthermie souvent plus marquée (93).

Ce syndrome est une urgence médicale il faut donc informer le patient et l'entourage de ce risque d'association pour qu'il puisse signaler tout symptôme suspect et appeler le 15 en cas d'apparition. La mortalité est estimée à 10% sur une durée d'évolution de 1 à 2 semaines (94).

3. Contre-indication à l'utilisation du lithium

Les contre-indications des sels de lithium sont rares et doivent être scrupuleusement rappelées par le pharmacien et respectées par le patient. Le traitement est contre-indiqué en cas de (46) :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Le lithium étant un composé présent dans la nature et auquel on est exposé assez fréquemment les allergies sont très rares. En revanche, un des excipients présents dans la formulation, l'amidon de blé (riche en gluten) est régulièrement incriminé dans des réactions d'hypersensibilité (46,95).
- Insuffisance rénale sans possibilité d'exercer une surveillance stricte et régulière de la lithiémie et de la créatininémie. L'insuffisance rénale n'est donc pas une contre-indication absolue ; une surveillance étroite de la lithiémie et de la fonction rénale est toutefois primordiale pour maintenir le traitement en toute sécurité chez ces sujets fragiles.
- Insuffisance cardiaque, en raison des modifications de la repolarisation cardiaque et des troubles du rythme qu'il est susceptible d'entraîner.
- Syndrome de Brugada avéré ou suspecté (antécédents familiaux).
- Allaitement. Le lithium diffuse dans le lait maternel et la concentration plasmatique chez l'enfant allaité peut atteindre 50% de celle de la mère (96). Chez ces enfants on observe plusieurs effets réversibles à l'arrêt tel qu'une hypotonie, une sédation, une

cyanose, un souffle cardiaque, une TSH élevée ou encore une hyperurémie (96). La lithiémie peut augmenter en cas de déplétion sodée, une situation assez courante chez les nourrissons (fièvre, diarrhées, vomissements) ce qui pourrait encore augmenter la toxicité du lithium ingéré à travers le lait maternel.

- Maladie d'Addison. Cette pathologie, dont la prévalence est d'environ 1 cas sur 9000 dans les pays développés (97), se caractérise par une insuffisance corticosurrénalienne entraînant un défaut de sécrétion des hormones (glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes) (98). Le déficit en aldostérone qui en résulte conduit physiologiquement à une fuite sodée et donc à une hyponatrémie (99). Cette hyponatrémie est critique en cas de traitement par lithium : en réduisant la compétition avec le sodium au niveau rénal, elle entraîne une réabsorption tubulaire accrue du lithium, majorant considérablement le risque d'intoxication.

II. Surveillances clinico-biologiques du lithium

1. Surveillances clinico-biologiques avant l'instauration du traitement

Un bilan pré-thérapeutique doit être mené pour déceler toute potentielle contre-indication et pour évaluer les paramètres clinico-biologiques du patient. Ce bilan doit comprendre au minimum (46) :

- Un ionogramme sanguin et une numération formule sanguine (NFS).
- Une calcémie.
- Une glycémie à jeun (en cas de prise de poids, un autre contrôle devra être effectué durant le traitement), accompagnée d'une mesure du poids et du périmètre abdominal.
- Une créatinémie, avec le calcul de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft et Gault.
- Un bilan thyroïdien avec le contrôle des hormones thyroïdiennes T3 et T4 et de la TSH. Si une hypothyroïdie est identifiée, il faut la corriger avant l'instauration du traitement.
- Un bilan cardiaque avec la réalisation d'un ECG et identification des facteurs de risques pouvant allonger le QT (bradycardie, hypokaliémie, causes héréditaires).
- Pour une femme en âge de procréer, un dosage des β -HCG est réalisé systématiquement pour exclure une grossesse avant l'instauration du traitement. Il faut

également s'assurer que la femme bénéficie d'un moyen de contraception efficace avant la mise en place du traitement par lithium. En cas de grossesse, le lithium est responsable de malformations congénitales touchant essentiellement la sphère cardiaque (100).

- Si le patient souffre d'antécédents d'épilepsies ou s'il prend des médicaments pouvant abaisser le seuil épileptogène, un électroencéphalogramme (EEG) doit être réalisé.

2. Surveillance clinico-biologique pendant le traitement

La poursuite du traitement par lithium exige une surveillance régulière et continue des paramètres biologiques et cliniques.

La surveillance clinique est systématique à chaque consultation. Elle vise à vérifier l'efficacité du traitement et à rechercher des signes cliniques de surdosage (tremblements, troubles de l'équilibre, troubles digestifs) ou d'hypothyroïdie (fatigue, frilosité).

Le dosage de la lithiémie se fait selon la figure 2 (101).



FIGURE 2 : Suivi de la lithiémie chez un patient traité par lithium

Cependant certaines situations nécessitent un dosage plus rapproché des lithiémies :

- Après tout changement de posologie.
- Lors de la réapparition de symptômes maniaques ou dépressifs, afin de vérifier si la lithiémie est toujours dans la fourchette thérapeutique ou si le patient est en sous-dosage.
- En présence de signes cliniques évocateurs d'un surdosage (tremblements grossiers, troubles digestifs, confusion).
- Dans les situations à risque de déséquilibre hydroélectrolytique (fièvre, vomissements, diarrhées, canicule).

Une surveillance de la glycémie à jeun doit être réalisée annuellement, associée à un contrôle clinique du poids et du périmètre abdominal. Un bilan hématologique, un ionogramme, un ECG

et la fonction parathyroïdienne (taux de calcium) doivent être également contrôlés annuellement. Enfin, un contrôle semestriel est réalisé pour la fonction thyroïdienne avec dosage de la TSH ; de même, une surveillance semestrielle de la fonction rénale s'annonce indispensable (101).

	Avant le traitement	Vos paramètres	3 mois	6 mois	12 mois	Puis
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poids ▪ Périmètre abdominal ▪ Glycémie à jeun 	✓	➤			✓	Annuel
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bilan hématologique 	✓	➤			✓	Annuel
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fonction rénale : ▪ Urée ▪ Créatinine ▪ Clairance ▪ Protéinurie 	✓	➤	✓	✓	✓	Semestriel
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ionogramme 	✓				✓	Annuel
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fonction parathyroïdienne (calcium) 	✓	➤		✓	✓	Annuel
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fonction thyroïdienne (TSH) 	✓	➤			✓	Semestriel
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Électrocardiogramme 	✓				✓	Annuel
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Béta-HCG (si femme en âge de procréer) 	✓					Cas par cas
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lithiémie 	<p style="text-align: center;"> Toutes les semaines Tous les mois Tous les 2 à 6 mois Le 1^{er} mois de traitement Le 2^{ème} et 3^{ème} mois de traitement Après 3 mois de traitement </p>					

FIGURE 3 : Récapitulatif des surveillances à réaliser pour les patients traités par lithium (102).

3. Surveillance pendant la grossesse chez une femme enceinte traitée par lithium

Bien que les mesures préventives mises en place chez la femme en âge de procréer limitent la survenue de grossesses sous traitement, cette éventualité clinique demeure possible. La grossesse ne constitue pas une contre-indication absolue à la poursuite du lithium. Toutefois, le risque tératogène doit être évalué, particulièrement durant les 9 premières semaines d'aménorrhée (100). Le risque principal concerne les malformations cardiaques.

Les données actuelles estiment l'incidence de ces cardiopathies à environ 2,5 % (contre 0,5 à 1 % dans la population générale). Parmi celles-ci, la maladie d'Ebstein est sur-représentée, avec un risque d'environ 1 % (contre 0,005 % en population générale) (103).

Chez une patiente traitée par lithium ayant un désir de grossesse, une consultation pré-conceptionnelle est indispensable. Si l'équilibre thymique le permet et que le psychiatre valide l'arrêt, celui-ci devra être réalisé de manière progressive, idéalement échelonné sur une période minimale de 3 mois dans le cadre d'une grossesse planifiée (46,100).

Dans le cas d'une grossesse découverte sous traitement, l'arrêt du lithium peut être envisagé sur une dizaine de jours, après avis spécialisé. Compte tenu de la longue demi-vie du lithium, l'arrêt doit être effectif au moins 5 jours avant le début de l'organogenèse cardiaque, soit avant le 16ème jour post-conceptionnel, pour écarter le risque tératogène. Toute exposition au lithium au cours du premier trimestre justifie la réalisation d'une échocardiographie fœtale spécialisée (100).

Si l'arrêt du traitement compromet l'équilibre thymique de la patiente et que le lithium est maintenu, un protocole de surveillance renforcé s'impose (100) :

- Réalisation d'une échocardiographie fœtale pour dépister d'éventuelles malformations.
- Contrôle accru des lithiémies maternelles tout au long de la grossesse, en particulier au troisième trimestre où la clairance rénale du lithium augmente.
- Maintien de la lithiémie à la dose minimale efficace.
- Surveillance et prévention de la déshydratation (notamment en cas de vomissements gravidiques).
- Surveillance échographique du volume du liquide amniotique (risque d'hydramnios lié à un diabète insipide fœtal).

En post-partum, un réajustement rapide de la posologie maternelle est recommandé pour revenir aux doses efficaces antérieures à la grossesse, sous contrôle strict de la lithiémie (risque de surdosage brutal à la délivrance). Une surveillance du nouveau-né est également requise car le lithium traverse la barrière placentaire : les lithiémies néonatales sont proches des taux maternels. Des troubles néonataux réversibles (cardiaques, rénaux, thyroïdiens, neurologiques, hypotonie, troubles de la succion) ont été rapportés et justifient une observation adaptée en maternité (46,100).

Concernant l'allaitement, d'après le Centre de référence sur les agents tératogène (CRAT) un allaitement exclusif n'est pas souhaitable, un allaitement mixte reste envisageable avec un suivi rapproché de l'enfant allaité (96).

III. Le rôle du pharmacien dans l'accompagnement du patient présentant un trouble bipolaire

1. Promotion de l'observance thérapeutique et rôle éducatif

Le rôle du pharmacien d'officine s'avère donc primordial. En sa qualité de professionnel de santé de proximité, il occupe une position importante afin de soutenir l'adhésion thérapeutique. Sa mission ne se limite pas à s'assurer de la régularité des prises, il assume également un rôle de suivi clinico-biologique.

Le lithium étant un médicament à marge thérapeutique étroite (MTE), le pharmacien doit également s'assurer que le patient maîtrise les enjeux de son traitement et comprenne parfaitement les risques d'exposition aux effets toxiques en cas de surdosage.

Le rôle du pharmacien s'impose donc dans le rappel impératif du Suivi Thérapeutique. Il doit insister sur la nécessité de ce contrôle régulier de la lithiémie, seul moyen de prévenir un surdosage potentiellement mortel tout en garantissant l'efficacité du traitement. Pour soutenir cette démarche, un récapitulatif des surveillances à réaliser (FIGURE 3), qui inclus tout le suivi clinico-biologique peut être utilement remis au patient.

1.1 Connaissance du traitement et prévention des surdosages

Il est admis que le manque de connaissance sur la pathologie ou le traitement constitue un facteur de risque majeur de rupture thérapeutique (104). Le questionnaire *Lithium Knowledge Test* (LKT) permet d'évaluer les connaissances sur le lithium et le risque d'exposition aux effets toxiques (ANNEXE 1). La version française de ce texte a été réalisée récemment par une étude française (105) à partir de la version originale anglaise de Peet et Harvey de 1991 (106) selon la méthodologie de Beaton et collaborateur (107). Cette version comporte 7 questions à choix multiples, évaluant les connaissances générales et pharmacologiques relatives au traitement par lithium (105,108).

Un point est donné pour chaque bonne réponse, et un point est déduit en cas de mauvaise réponse pour un score maximal de 21 points. L'objectif est d'obtenir un score > 6 (105).

En complément le *Lithium Hazard Score* (LHS) peut être extrait du même questionnaire. Ce score évalue plus spécifiquement les connaissances du patient sur les conduites préventives et les mesures à adopter en cas de surdosage (105,106). Il se calcule en comptabilisant le nombre d'erreurs commises sur 9 items clés relatifs à la sécurité. Le score varie donc de 0 (aucune erreur) à 9 (erreurs sur tous les items). Un score inférieur à 4 est considéré comme reflétant à la fois le respect du seuil de sécurité et un niveau de connaissance suffisant garantissant un usage sécurisé du lithium (105).

En ville, ces questionnaires pourraient faciliter le dépistage des lacunes de connaissance chez les patients sous lithium, souvent à l'origine de comportements d'inobservance. Ces outils offrent au pharmacien un levier pour pratiquer des entretiens personnalisés ciblés, particulièrement utiles pour améliorer les connaissances sur ce traitement et sur les règles hygiéno-diététiques (RHD) nécessaires pour éviter les surdosages.

1.2 Observance thérapeutique et entretiens ciblés

Bien que le lithium demeure le traitement de référence, son efficacité réelle est compromise par des taux d'interruption élevés : des données de cohorte rétrospectives indiquent que 54 % des patients finissent par arrêter leur traitement (109). Contrairement à l'idée que l'inefficacité serait uniquement due à un défaut d'adhésion comportementale, cette étude révèle que les effets indésirables constituent la cause prépondérante de l'arrêt (motivant 62 % des épisodes d'arrêt),

devant les raisons psychiatriques (44 %) telles que le refus de traitement ou le manque d'efficacité perçue (109).

Ces interruptions privent le patient des bénéfices protecteurs du lithium, majorant le risque de récurrence thymique et de suicide. Face à ce constat, il est essentiel d'optimiser l'adhésion non seulement en soutenant la prise régulière, mais surtout en gérant proactivement les effets indésirables qui conduisent à l'abandon.

La version française de la *Medication Adherence Rating Scale* (MARS), décrit dans le tableau 1 et libre d'accès, permet d'évaluer le niveau d'adhésion médicamenteuse. Ce questionnaire est composé de 10 questions à choix binaire (Vrai/Faux). Le score est compris entre 0 (mauvaise observance) et 10 (observance parfaite), avec un score souhaitable ≥ 8 . Concernant la cotation, 1 point est attribué pour chaque réponse reflétant une bonne adhésion (105,110).

Le MARS comporte deux questions spécifiquement dédiées aux effets indésirables (questions 4 et 9). Elles permettent d'évaluer la tolérance au traitement et de déceler le risque de rupture d'observance, une problématique commune à l'ensemble des psychotropes.

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

TABLEAU 1 : Questionnaire MARS (*Medication Adherence Rating Scale*)

Ces questionnaires sont déjà employés en pratique dans les services de pharmacie hospitalière avec une incidence directe sur l'observance des patients et la connaissance de leur traitement (105). En ville, ces questionnaires pourraient faciliter le dépistage des lacunes de connaissance chez les patients sous lithium, souvent à l'origine de comportements d'inobservance. Ces outils offrent au pharmacien un levier pour pratiquer des entretiens personnalisés ciblés lithium et assurer un suivi pharmaceutique adapté.

2. Suivi thérapeutique et prévention des effets indésirables

Concernant la tolérance, il est essentiel de rappeler que le traitement par lithium est généralement bien supporté. Toutefois, en cas d'apparition d'un effet indésirable gênant, ce dernier doit être signalé au psychiatre ou au pharmacien. Il est crucial d'insister sur la nécessité d'éviter tout arrêt brutal du traitement, une solution adaptée (ajustement de dose, mesures hygiéno-diététiques) pouvant le plus souvent être trouvée pour pallier cet effet.

La grande majorité des effets indésirables n'est pas grave, et régresse au bout de quelques semaines de traitement (111). Il faut les connaître pour savoir les identifier et les éviter dans la mesure du possible.

Afin de conseiller et d'éduquer chaque patient bénéficiant d'un traitement par lithium, le pharmacien doit maîtriser la conduite à tenir face aux principaux effets indésirables (101) :

- **Tremblements fins des mains** : ces tremblements sont souvent aggravés par la fatigue, la consommation de boissons stimulantes à base de caféine, l'alcool en prise chronique, le stress et le tabac. Une adaptation de ces paramètres pourrait influencer l'intensité des tremblements, d'où l'importance de les évoquer au comptoir lors de la délivrance du traitement.
- **Diarrhées** : Il faut veiller à ce que le patient s'hydrate bien (au moins 2 litres par jour) sans modification des habitudes alimentaires (notamment l'apport en sel). Le patient peut privilégier certains aliments : riz, bananes, carottes. Tout en évitant le café, les boissons glacées, les laitages, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet, l'alcool et la cuisine grasse et/ou épicée (112). La prise du médicament pendant les repas peut aider à réduire l'intensité des symptômes (111). Si les symptômes persistent au bout de quelques

semaines de traitement un avis médical doit être pris avec une potentielle adaptation de la posologie sachant que les diarrhées chroniques peuvent être un signe de surdosage.

- **Nausées, vomissements** : une attention particulière doit être portée à des symptômes digestifs accompagnés d'une perte hydrique importante (vomissements, diarrhées, chaleurs, traitements diurétiques, personnes âgées) au risque de faire face à une hyponatrémie et une déshydratation qui vont majorer la concentration de lithium pouvant mener à une toxicité aiguë.

Pour les nausées et les vomissements, la prise du lithium durant le repas permet de réduire l'intensité des symptômes. Un fractionnement des repas en petites portions peut être envisagé en évitant les repas gras et/ou épicés. Un apport hydrique doit être conseillé afin de compenser les pertes.

- **Sensation de soif et augmentation de la fréquence des urines** : Il faut encourager le patient à boire à sa soif pour éviter la déshydratation. Les signes d'une déshydratation sont les suivants : soif, lèvres sèches, urines moins fréquentes, fatigue anormale, étourdissements et vertiges (113). Il faut que le patient reconnaisse ces symptômes et qu'il sache prendre les mesures adaptées rapidement pour palier à une potentielle déshydratation.
- **Prise de poids** : une surveillance régulière du poids s'annonce utile pour constater un potentiel gain pondéral sous lithium. Des mesures hygiéno-diététiques peuvent être rappelées afin de contrer cette prise de poids, un rééquilibrage alimentaire (réduction des graisses), un arrêt de consommation de sucreries (bonbons, gâteaux, viennoiseries, boissons sucrées) et une activité physique adaptée seraient pertinents pour maintenir un poids basal équilibré.
- **Somnolence** : le pharmacien doit informer le patient de cet effet indésirable surtout si le patient exerce un métier qui requière une vigilance particulière. Par exemple les patients exerçant les métiers suivants sont le plus à risque : transport et conduite de véhicules, métiers du bâtiment et travaux publics, métiers de la sécurité et les métiers de la santé. Le lithium présente un risque de conduite niveau 2 : risque réel lors de la conduite d'un véhicule (114). Cette vigilance doit s'étendre aux nouveaux modes de déplacement urbains

: l'utilisation de vélos ou de trottinettes électriques sur la voie publique présente les mêmes dangers que la conduite automobile.

- **Sensation de grande fatigue** : si cette fatigue est d'apparition récente et qu'elle est directement imputable à l'instauration ou à la prise régulière de lithium, la piste d'une hypothyroïdie doit être explorée. Effectivement, une hypothyroïdie peut provoquer une fatigue plus ou moins intense, à la fois physique et intellectuelle (115). Parallèlement, une hypothyroïdie peut provoquer les symptômes suivants : une tristesse, une sensation de froid et une chute de cheveux marquée (101). Une surveillance semestrielle est donc primordiale pour déceler une potentielle hypothyroïdie et la traiter en prévenant l'apparition de ces effets indésirables. Le pharmacien doit savoir poser les bonnes questions au comptoir et savoir déceler les signes d'une potentielle hypothyroïdie en dirigeant le patient vers le médecin pour approfondir les explorations et poser un diagnostic.

Des effets indésirables moins fréquents sont également à surveiller durant le traitement :

- **Une bradycardie** : pour le patient, elle peut se traduire concrètement dans la vie quotidienne par un essoufflement anormal à l'effort, des vertiges, ou des malaises. L'apparition de ces signes doit conduire à la réalisation d'un ECG. Un bilan thyroïdien peut être envisageable également pour éliminer la piste d'une bradycardie secondaire suite à une hypothyroïdie (101).
- **Une altération de la fonction rénale** est possible. Elle est souvent asymptomatique mais peut s'accompagner de quelques symptômes peu spécifiques tels que : des envies fréquentes, des urines foncées, troubles, mousseuses ou peu abondantes, le gonflement des pieds, des chevilles et des jambes (116). En cas de doute il faut réaliser un bilan sanguin au plus vite.
- **Une altération de la fonction oculaire** s'illustrant par des troubles visuels et/ou des céphalées persistantes doit amener le patient à réaliser un bilan ophtalmologique (101).

La délivrance d'un traitement à base de lithium **TÉRALITHE® 250 mg** ou **TÉRALITHE® LP 400 mg** doit donc s'accompagner d'une exploration minimale des effets indésirables les plus fréquents en surlignant leur caractère transitoire et en donnant les mesures nécessaires à leur prévention.

3. Conseils hygiéno-diététiques

3.1 Alimentation

L'alimentation joue un rôle crucial dans la santé mentale. En effet, le cerveau est un organe métaboliquement exigeant qui nécessite un apport constant en énergie et en micronutriments essentiels (lipides, vitamines, cofacteurs d'oxydation) pour assurer une neurotransmission optimale. Ainsi, la nutrition constitue un levier thérapeutique potentiel pour moduler l'évolution des troubles psychiatriques (117).

Un régime méditerranéen, riche en fruits, légumes, légumineuses (haricots, lentilles, pois), fruits à coques (amandes, noix) et poissons (sardines, maquereaux), favorise la santé cardiovasculaire et permet une réduction de l'inflammation (118) à l'inverse des régimes occidentaux qui sont plutôt pro-inflammatoires (119).

Concernant les habitudes, les patients souffrant de troubles bipolaires sont susceptibles de présenter des comportements alimentaires délétères : consommation limitée à un seul repas par jour, des difficultés organisationnelles pour les courses ou la préparation des repas, ainsi qu'une tendance à l'isolement lors des prises alimentaires (120). Ces facteurs de risque de malnutrition passent souvent inaperçus de l'entourage. Le pharmacien, par sa proximité, est idéalement placé pour dépister ces signes et proposer des solutions concrètes.

Enfin, l'instauration d'un traitement thymorégulateur, notamment le lithium, modifie souvent le comportement alimentaire. Une appétence accrue pour les produits sucrés est fréquemment observée, potentiellement liée à un mécanisme de régulation du stress via le cortisol (121). Cette modification se traduit par l'apparition de grignotages intempestifs qui, ajoutés à l'effet orexigène du médicament, favorisent la prise de poids. Ce gain pondéral étant un facteur majeur d'inobservance, il est primordial de surveiller l'évolution des modalités d'alimentation (déstructuration des repas, grignotages) dès le début du traitement pour mettre en place des mesures préventives adaptées.

3.2 Activité physique adaptée

L'activité physique constitue un levier thérapeutique à part entière pour le bien-être psychique (122). Une méta-analyse portant sur 600 patients atteints de troubles bipolaires dans 7 études montre une amélioration significative des symptômes dépressifs et anxieux. D'après les données préliminaires, les exercices aérobiques et psychocorporels (marche rapide, yoga) offriraient les meilleurs résultats cliniques lorsqu'ils sont pratiqués plus de 5 fois par semaine, lors de séances d'une heure maximum, sur une période ne dépassant pas 12 semaines (122). Cette activité physique adaptée contribue à l'amélioration de la qualité du sommeil, favorise l'estime de soi et la resocialisation, éléments clés dans la stabilisation à long terme (123).

Cependant, en pratique, les patients présentant une bipolarité sont souvent peu enclins à pratiquer une activité physique. En moyenne, ils effectuent des sorties en extérieur moins de 3 fois par semaine, une sédentarité qui s'observe également pour les activités de renforcement musculaire. Cette sédentarité majore le risque de prise de poids, déjà favorisée par les traitements thymorégulateurs, et aggrave les comorbidités cardiovasculaires associées à la dépression (120).

L'Organisation Mondiale de la Santé recommande aux adultes de pratiquer chaque semaine 150 à 300 minutes d'activité physique modérée ou 75 à 150 minutes d'activité intense, en associant idéalement endurance et renforcement musculaire (124). Réduire la sédentarité, même par des mouvements légers, apporte déjà un bénéfice santé. Seules les femmes enceintes ou en post-partum doivent s'assurer de l'absence de contre-indications (124).

Le pharmacien a un rôle majeur à jouer pour souligner l'importance de ces mesures et orienter le patient vers des Activités Physiques Adaptées (APA). Celles-ci incluent des sports d'endurance ou collectifs, réalisés à une intensité modérée à soutenue. Depuis l'amendement de la loi n°2022-296 du 02 mars 2022, le "sport sur ordonnance" a été élargi, permettant aux médecins de prescrire une APA aux patients souffrant d'une affection de longue durée (ALD) psychiatrique (125).

Pour garantir l'adhésion à long terme, les programmes les plus efficaces semblent être ceux qui intègrent des stratégies motivationnelles structurées, fondées par exemple sur la théorie de l'autodétermination (126) ou le modèle transthéorique (127), et qui privilégient des activités d'endurance d'intensité modérée à soutenue sur une durée de 12 à 16 semaines (128).

3.3 Anxiété

L'anxiété est une réponse physiologique normale d'adaptation au stress. Cependant, elle devient problématique et pathologique lorsqu'elle survient de manière fréquente, inappropriée, et qu'elle perturbe par son intensité les activités habituelles du patient (129).

Les troubles anxieux sont les troubles psychologiques comorbides les plus fréquents et sont retrouvés à des taux bien plus élevés chez les individus atteints de trouble bipolaire (TB) que dans la population générale (130). Une revue de littérature récente rapporte que 50% des patients atteints de troubles bipolaires développeront un trouble anxieux au cours de leur vie et environ un tiers d'entre elles seront susceptibles d'en être atteintes à un moment donné (131). Les troubles anxieux ne sont pas sans conséquence sur le cours évolutif du trouble de l'humeur, avec notamment une réduction significative du temps d'euthymie, une moindre sensibilité aux thérapies médicamenteuses classiques ou une majoration conséquente du risque suicidaire (132).

La prise en charge de cette anxiété doit être hiérarchisée. L'approche non médicamenteuse, incluant la psychoéducation et les thérapies cognitivo-comportementales (TCC), constitue un pilier fondamental (133). Concernant le traitement pharmacologique, la gestion de la crise par anxiolytiques reste possible mais expose à un risque de dépendance au long cours (132). Quant aux antidépresseurs, leur utilisation exige une extrême prudence : formellement proscrits en monothérapie en raison du risque avéré de virage maniaque, ils nécessitent impérativement une couverture préalable par un thymorégulateur efficace (134).

Le pharmacien participe activement à la prise en charge de cette anxiété comorbide. Son premier rôle est d'optimiser l'observance du thymorégulateur (notamment via la proposition de piluliers) pour stabiliser le patient en phase euthymique et diminuer la fréquence des troubles anxieux. Il doit également conseiller de limiter les excitants (café, tabac) et explorer d'éventuelles causes somatiques, addictives ou iatrogènes, comme une hyperthyroïdie induite par le lithium (132).

Enfin, pour l'accompagnement au quotidien, le pharmacien peut orienter le patient vers des outils concrets et autonomes de gestion du stress : techniques de respiration, cohérence cardiaque, ou utilisation d'applications mobiles de relaxation et de méditation (tels que Petit Bambou[®], Serenity[®]) (135).

3.4 Sommeil

Le sommeil est une fonction physiologique et comportementale essentielle à la santé physique et mentale. Il joue un rôle clef dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme en assurant un bon fonctionnement dans le temps et en assurant les fonctions physiologiques, comportementales et cognitives pendant l'éveil (136). Les troubles du sommeil sont plus fréquents chez les patients souffrant de pathologies psychiatriques par rapport à la population générale : ils touchent 85% des sujets en dépression (137), 70 à 80% des sujets souffrant de troubles anxieux (138) et 80% des patients souffrant d'un trouble bipolaire (139). Le DSM-5 inclut les perturbations de sommeil comme composantes diagnostiques des épisodes maniaques et dépressif du trouble bipolaire (22). Ces altérations du sommeil peuvent être d'origine comportementale, environnementale ou directement liées à la physiopathologie de la maladie (140).

Les règles d'hygiène de sommeil (141) à rappeler par le pharmacien sont :

- Adopter des horaires de lever et de coucher réguliers (semaine et week-end).
- S'exposer suffisamment à la lumière naturelle en journée.
- Prendre ses repas à des horaires réguliers, sans négliger le petit déjeuner.
- Éviter les repas trop copieux le soir.
- Éviter les siestes longues (> 1h) ou trop tardives (après 16h).
- Limiter les excitants (caféine, nicotine) après 13h et éviter l'alcool le soir.
- Pratiquer une activité physique en journée, idéalement avant 17h.
- Réserver le lit au sommeil.
- Optimiser l'environnement de la chambre (limiter le bruit, la lumière et maintenir une température fraîche à 18-19°C).
- Bannir les écrans 2 heures avant le coucher (la lumière bleue inhibe la mélatonine).
- En cas de réveil nocturne : éviter de consulter l'heure et ne pas rester au lit sans dormir.
- Tenir un agenda du sommeil pour objectiver le rythme.
- Favoriser la relaxation par un bain tiède ou chaud 1 à 2 heures avant le coucher. Cela favorise la vasodilatation périphérique et la baisse consécutive de la température centrale nécessaire à l'endormissement.
- Utiliser des outils de gestion du stress au moment du coucher (respiration abdominale, cohérence cardiaque, lecture apaisante) pour diminuer l'éveil cognitif.

Toutes ces mesures visent à instaurer un environnement et un état physiologique propices à l'endormissement. Elles ont pour double objectif de réduire les stimuli d'éveil et de préparer le corps à la thermorégulation nocturne indispensable au sommeil. Ces conseils s'inscrivent dans une démarche de type cognitivo-comportementale (TCC) de première ligne, réalisable au comptoir pour optimiser la qualité du sommeil (142). Bien que cruciaux pour le patient bipolaire, ils sont universels et applicables à tout patient souffrant d'insomnie.

4. Vigilance face à l'automédication et aux interactions médicamenteuses vis-à-vis du lithium

4.1 Médicaments en accès direct : vigilance renforcée du pharmacien

4.1.1 Le cas particulier du sodium médicamenteux

Certaines formes galéniques (comprimés effervescents, sachets, granulés) contiennent une quantité non négligeable de sodium. A partir de 23 mg de sodium, la présence de cet excipient doit être mentionnée (143) dans le résumé caractéristiques du produit (RCP). Cet apport sodé supplémentaire peut perturber l'équilibre compétitif sodium/lithium au niveau rénal.

Toutefois, la consommation journalière normale étant de 2,6 à 3,8 g de sodium et un comprimé effervescent (de paracétamol par exemple) n'en contenant qu'environ 394 mg, l'enjeu au comptoir réside moins dans le risque d'un apport massif que dans la régularité. Le pharmacien doit s'assurer que le patient garde les mêmes habitudes de choix des galéniques :

- Pour un patient déjà stabilisé avec une forme effervescente : il est préférable de ne pas modifier ses habitudes, car un changement brutal (retrait du sodium) risquerait de perturber un équilibre déjà établi et de provoquer à l'inverse une augmentation de la lithiémie exposant le patient à un surdosage.
- Pour toute nouvelle demande spontanée : le pharmacien doit privilégier les formes sèches (comprimés, gélules) ou sans sodium, afin d'éviter d'introduire une variation des apports sodés (142).

Les apports sodés du patient présentant un trouble bipolaire doivent être aussi constants que possible afin de maintenir un équilibre fin de la lithiémie.

4.1.2 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Disponibles sans ordonnance, les AINS figurent parmi les médicaments les plus fréquemment sollicités en conseil officinal. Cette accessibilité impose une vigilance accrue du pharmacien qui doit systématiquement écarter les situations nécessitant une prudence particulière ou une contre-indication formelle (144) : contexte infectieux (risque de masquage ou d'aggravation), âge (enfant < 15 ans), grossesse (contre-indication absolue à partir du 6ème mois, déconseillé avant) et allaitement.

Sur le plan pharmacocinétique, les AINS diminuent la clairance rénale du lithium en favorisant sa réabsorption tubulaire, ce qui entraîne une augmentation de la lithiémie et un risque de surdosage. Une exception notable est l'acide acétylsalicylique (aspirine) qui n'induit pas de modification significative de la lithiémie et peut être utilisé ponctuellement (61).

Conduite à tenir à l'officine :

- En première intention : Le pharmacien doit privilégier le paracétamol pour la gestion de la douleur et/ou la fièvre.
- Usage ponctuel : une prise d'AINS sur une très courte durée (règles douloureuses, lombalgies ponctuelles) peut être tolérée chez un patient dont la lithiémie est stable, sous réserve d'une vigilance accrue sur les signes de surdosage.
- Usage au long cours : si un traitement AINS chronique s'avère indispensable (pathologie rhumatismale), une adaptation posologique préventive du lithium est souvent nécessaire avec des surveillances rapprochées. Des données de la littérature suggèrent qu'une réduction de la dose de lithium peut être requise pour compenser l'augmentation des taux sériques induite par l'AINS (145,146).

4.1.3 Antiacides et pansements digestifs

Les antiacides d'action locale, plus communément appelés pansements gastriques vont venir tamponner le PH gastrique en diminuant l'acidité, ils soulagent efficacement et rapidement les symptômes du reflux gastroœsophagien (147).

La précaution d'emploi majeure réside dans le respect strict d'un intervalle de prise. En raison de leur pouvoir adsorbant ou de la modification du pH gastrique qu'ils induisent, ces médicaments sont susceptibles de diminuer l'absorption digestive du lithium.

Le lithium étant un médicament à Marge Thérapeutique Étroite (MTE), toute variation de sa biodisponibilité peut déséquilibrer la lithiémie. Il est donc impératif d'espacer la prise de ces topiques gastro-intestinaux de celle du lithium d'au moins 2 heures (148).

4.1.4 Laxatifs

Bien que le traitement par lithium soit classiquement associé à des troubles du transit de type diarrhées, une constipation peut survenir. Elle se définit par une évacuation difficile, avec des selles dures et peu fréquentes (149). Son apparition chez un patient sous lithium doit inciter le pharmacien à vérifier l'absence d'une hypothyroïdie induite par le traitement, ou à rechercher une cause iatrogène ou hygiéno-diététique (149).

La prise en charge débute par le rappel des mesures hygiéno-diététiques : augmentation de l'apport en fibres (équivalent à 5 portions de fruits et légumes), maintien d'une activité physique adaptée et une hydratation suffisante estimée à 1,5 à 2 litres par jour (150).

Si l'instauration d'un traitement laxatif s'avère indispensable, une vigilance particulière doit être portée sur les modalités d'administration. Il est impératif de respecter un intervalle minimal de deux heures entre la prise du laxatif et celle du sel de lithium. Cette précaution vise à prévenir toute interaction pharmacocinétique par diminution de l'absorption intestinale, garantissant ainsi le maintien d'une biodisponibilité optimale et d'une lithiémie stable.

Le lithium demeure le traitement de première intention des troubles bipolaires, bien qu'il présente un rapport efficacité/tolérance complexe (151). Au vu de ses particularités de prescription et de ses effets indésirables non négligeables, l'accompagnement pharmaceutique détaillé précédemment s'avère indispensable pour assurer un suivi longitudinal, potentialiser l'observance et minimiser les risques iatrogènes.

Dans la continuité de ces fondements théoriques, l'objectif de cette étude pratique est d'évaluer la place réelle de cet accompagnement à l'officine. Afin de structurer cette démarche, des objectifs spécifiques ont été fixés autour de deux axes complémentaires : l'évaluation des attentes et besoins des patients, et l'analyse de la faisabilité par les pharmaciens.

Partie III - Évaluation de l'accompagnement Officiel : attentes des patients et faisabilité

I. Matériel et méthodes

1. Modalités de l'étude

1.1 Type d'étude et cadre réglementaire

Il s'agit d'une étude observationnelle, transversale et évaluative, menée à l'aide de deux questionnaires distincts diffusés auprès de deux populations cibles : les patients traités par lithium et les pharmaciens d'officine.

Le recueil des données a été réalisé de manière strictement anonyme par l'intermédiaire du site LimeSurvey avec 2 numéros d'identification distincts ID 122369 et ID 565459 correspondant respectivement aux questionnaires patients et pharmaciens. Une déclaration de conformité au règlement général sur la protection des données (RGPD) a été soumise et validée par le délégué à la protection des données (DPO) sous le numéro d'enregistrement ID 4190 afin de pouvoir exploiter les données.

1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

L'étude a ciblé deux populations distinctes selon les critères suivants :

- **Population « Patients »** : étaient inclus les patients majeurs, diagnostiqués pour des troubles bipolaires et traités par lithium.
- **Population « Pharmaciens »** : étaient inclus les pharmaciens diplômés, exerçant en tant que titulaires ou adjoints au sein d'une pharmacie d'officine.

1.3 Outils de recueil des données

Deux questionnaires informatisés ont été élaborés spécifiquement pour ce travail. La rédaction des questionnaires s'est basée sur l'expérience pratique en officine en identifiant d'une part les demandes récurrentes des patients et d'autre part les conditions réelles d'exercice en officine. Avant leur diffusion globale, ils ont été soumis à une phase de test auprès de pharmaciens et de personnes volontaires afin d'évaluer la clarté des questions et de valider le temps de remplissage estimé.

Une diffusion numérique par lien URL et par QR-code a été mise en place pour éviter tout croisement de données au sein d'une même officine et pour prévenir toute ré-identification des patients liée à leur traitement.

1.3.1 Questionnaire « Patients » :

Ce questionnaire (cf. ANNEXE 2) recueillait les données suivantes :

- Le niveau d'observance médicamenteuse déclaré et l'existence d'antécédents d'arrêt unilatéral du traitement.
- Les connaissances concernant les modalités du suivi biologique.
- La déclaration des effets indésirables ressentis sous traitement.
- Le niveau d'intérêt pour un entretien pharmaceutique dédié au lithium.
- La hiérarchisation par le patient des thématiques souhaitées pour cet entretien.

1.3.2 Questionnaire « Pharmaciens » :

Ce questionnaire (cf. ANNEXE 3) recueillait les données suivantes :

- L'expérience préalable dans la réalisation d'entretiens pharmaceutiques conventionnels.
- La perception de la nécessité d'un accompagnement spécifique au comptoir pour les patients sous lithium.
- L'identification des freins et des leviers facilitateurs à la mise en place de ces entretiens.
- La hiérarchisation des thématiques cliniques jugées prioritaires par les professionnels.
- L'adhésion à une éventuelle inscription de cet acte à la Convention Nationale Pharmaceutique.

1.4 Période de l'étude et stratégies de diffusion

La diffusion des questionnaires s'est déroulée sur une période de près de deux mois, du 8 janvier au 19 mars 2026.

Afin d'optimiser le taux de participation, deux stratégies de diffusion ont été déployées :

- **Pour la population « Patients » :** Le recrutement s'est opéré majoritairement par voie numérique via le partage du lien du questionnaire au sein de groupes d'entraide dédiés aux troubles bipolaires, auprès d'associations de patients, ainsi que par l'intermédiaire de cabinets de psychiatrie. Cette approche en ligne a été complétée par un recrutement direct au comptoir en officine à l'aide d'un QR-code.

- **Pour la population « Pharmaciens »** : Le questionnaire a été diffusé sous forme de lien URL par l'intermédiaire de groupements de pharmacies d'officine, ainsi que sur des plateformes d'échanges professionnelles regroupant des pharmaciens titulaires.

1.5 Traitement et analyse des données

À la clôture de l'étude, l'ensemble des réponses anonymisées a été extrait de la plateforme LimeSurvey®. Le traitement des données brutes ainsi que la génération des représentations graphiques ont été réalisés à partir des données du logiciel tableur Microsoft Excel® (version 2024).

II. Résultats de l'enquête : analyse des écarts et des attentes

1. Résultats de l'enquête patient

L'enquête a permis de recueillir 27 réponses complètes de patients traités par lithium.

1.1 Profil sociodémographique et ancienneté du traitement

L'analyse démographique montre que l'échantillon est composé de 19 femmes (70 %) et 8 hommes (30 %), soit un sex-ratio (F/H) de 2,4. La répartition par âge révèle que la tranche la plus représentée est celle des 46-60 ans (40 %), suivie par les 30-45 ans (30 %), les 18-29 ans (19 %) et enfin les patients de 60 ans ou plus (11 %).

L'analyse de l'ancienneté du traitement révèle une population majoritairement traitée au long cours. Près de 60 % de l'échantillon suit un traitement par lithium depuis plus de 2 ans, et 33 % depuis une durée comprise entre 6 mois et 2 ans. Seuls 7 % des patients ont débuté le traitement depuis moins de 6 mois.

1.2 Connaissances liées à la surveillance biologique

Concernant les connaissances relatives au suivi biologique, 93 % des patients déclarent savoir pourquoi la lithiémie est dosée et ont conscience de la nécessité de surveiller d'autres organes. De plus, 78 % connaissent la fréquence à laquelle ils doivent effectuer leurs prises de sang. Aucun patient n'a déclaré ignorer le but ou le calendrier de ces examens sanguins.

1.3 Adhésion thérapeutique et arrêt unilatéral

Concernant l'observance déclarée au cours du dernier mois, 70 % des participants affirment n'avoir fait aucun oubli de prise, et 26 % déclarent une prise très régulière (1 à 2 oublis dans le mois).

En outre, 26 % des répondants déclarent avoir déjà interrompu le lithium de façon brutale au cours de leur prise en charge.

1.4 Effets indésirables

Concernant les effets indésirables, 96 % des patients de l'étude rapportent ressentir au moins 1 effet lié à la prise de lithium. Les tremblements et la sensation de soif excessive sont les effets les plus fréquemment déclarés, affectant chacun 59 % des patients. Les autres effets rapportés sont la sensation de fatigue ou de ralentissement (44 %), les troubles digestifs (41 %), la prise de poids (41 %) et les problèmes cutanés (33 %).

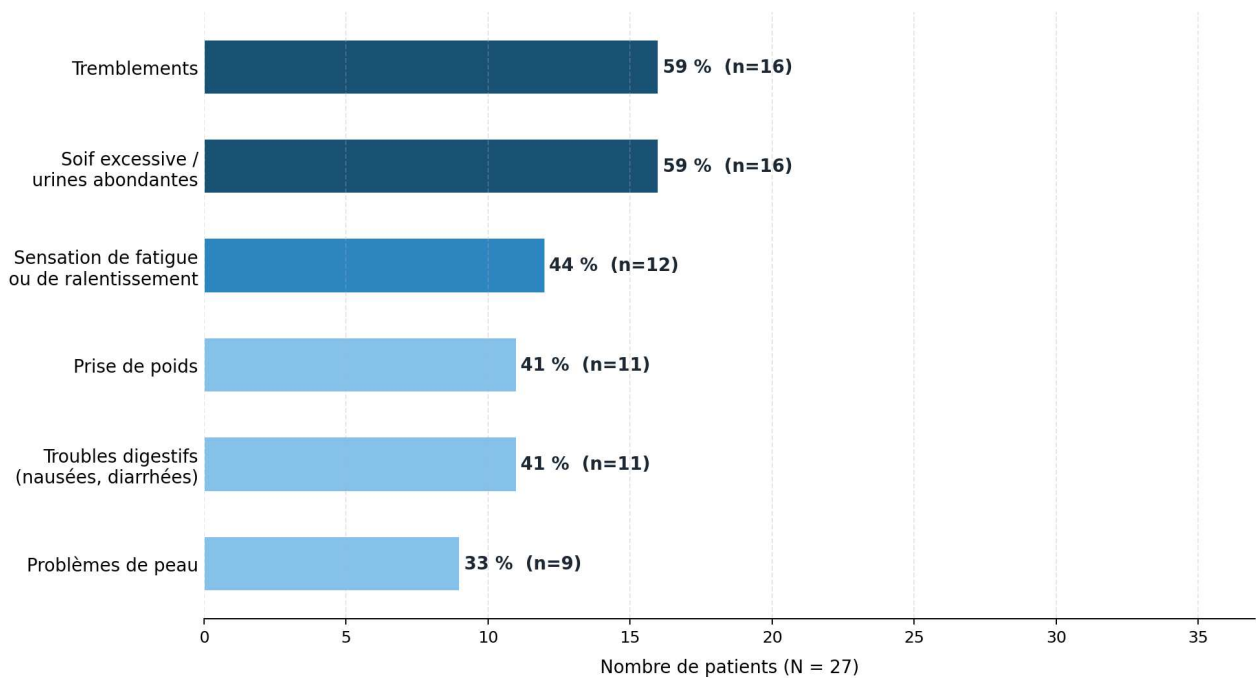


FIGURE 4 : Fréquence des effets indésirables déclarés par les patients.

1.5 Attentes vis-à-vis de l'accompagnement pharmaceutique

Interrogés sur leur sentiment global vis-à-vis des informations reçues sur leur traitement, 37 % se sentent très bien informés, 44 % assez informés, et 19 % s'estiment peu informés. Concernant l'accompagnement officinal, 52 % des répondants se déclarent favorables à la mise en place d'un entretien dédié au lithium à la pharmacie (FIGURE 5). De plus, 74 % des patients se déclarent intéressés par la remise d'un document papier résumant les informations essentielles.

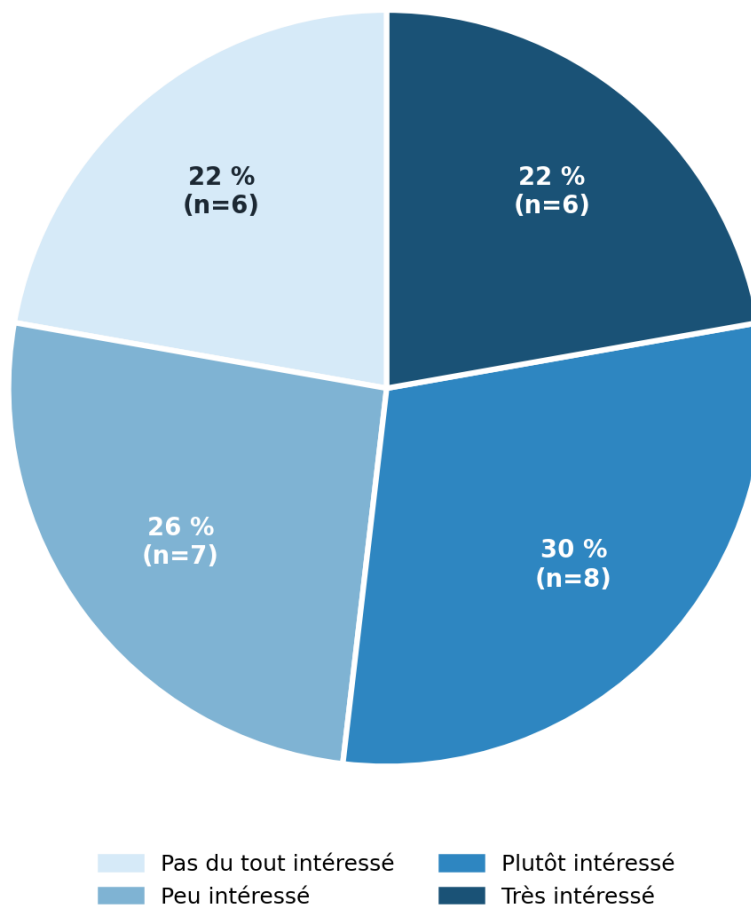


FIGURE 5 : Évaluation du niveau d'intérêt des patients pour la mise en place d'un entretien pharmaceutique dédié.

Lorsqu'ils sont invités à hiérarchiser les thématiques à aborder en priorité lors de cet entretien, la prévention des interactions médicamenteuses et alimentaires est l'item le plus sélectionné, cité par 63 % des patients (FIGURE 6).

La gestion des effets indésirables et la prévention des signes de surdosage sont ensuite citées à part égale par 52 % des patients.

L'organisation logistique des prises au quotidien et les thématiques liées à l'hygiène de vie sont moins fréquemment citées.

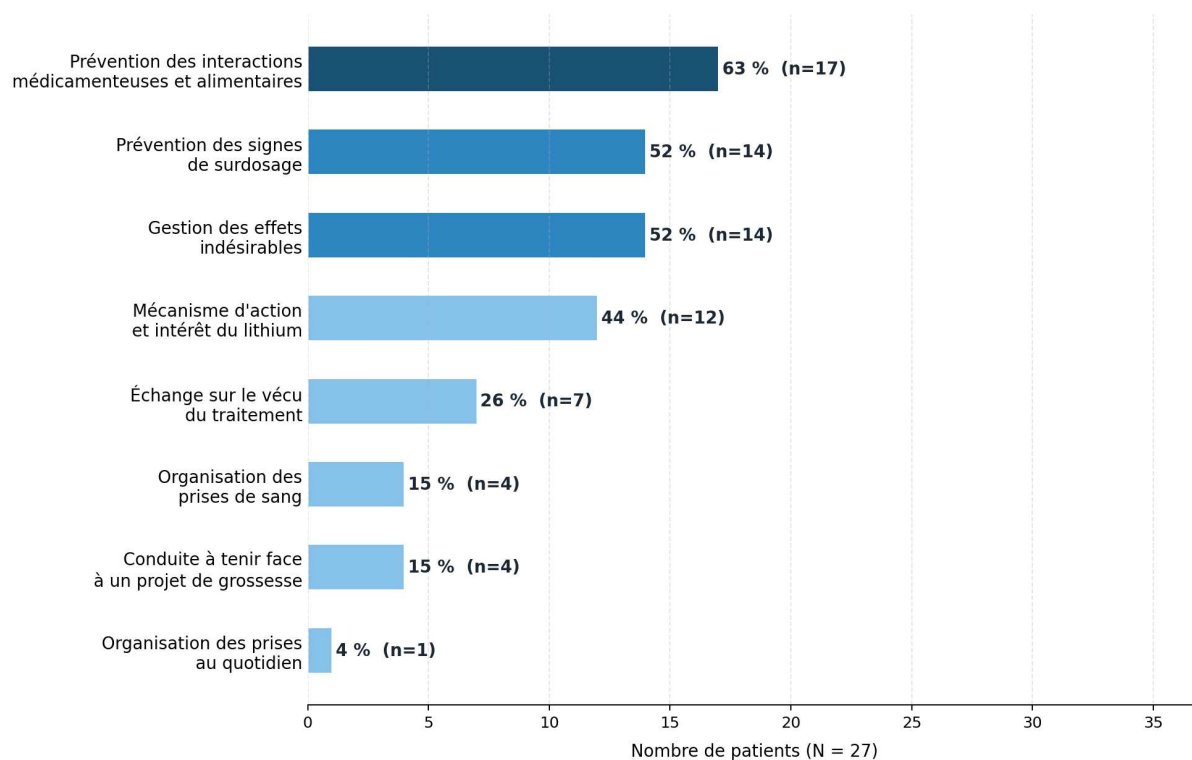


FIGURE 6 : Hiérarchisation des thématiques prioritaires attendues par les patients lors de l'accompagnement.

2. Résultats de l'enquête pharmacien

L'enquête menée auprès des pharmaciens d'officine a permis de recueillir 29 réponses complètes.

2.1 Pratiques actuelles et connaissances des outils

Concernant l'expérience dans la réalisation d'entretiens pharmaceutiques conventionnels (toutes pathologies confondues), 72 % des répondants déclarent n'en réaliser aucun, ou moins d'un par mois.

Spécifiquement pour le lithium, 66 % des pharmaciens interrogés (n=19) indiquent n'avoir jamais dispensé de conseils éducatifs ciblés à ces patients, que ce soit au comptoir ou lors d'un entretien dédié.

Par ailleurs, un déficit d'information concernant les outils de suivi existants est observé : 93 % des pharmaciens affirment ne pas connaître le livret d'accompagnement du patient sous lithium, un outil clinique élaboré et diffusé par le réseau national des pharmaciens exerçant en établissement de santé mentale (réseau PIC) (102).

2.2 Ressources matérielles et freins à l'implémentation

Sur le plan des ressources matérielles, 96 % des pharmaciens interrogés déclarent disposer d'un local de confidentialité opérationnel au sein de leur officine, ou en cours d'aménagement.

Concernant les freins à la mise en place d'un accompagnement spécifique au lithium, la « gestion du temps » et la « chronophagie de l'acte » sont identifiées par 83 % des répondants comme l'obstacle principal. Ce facteur précède le manque de formation spécifique et les contraintes logistiques ou économiques (FIGURE 7).

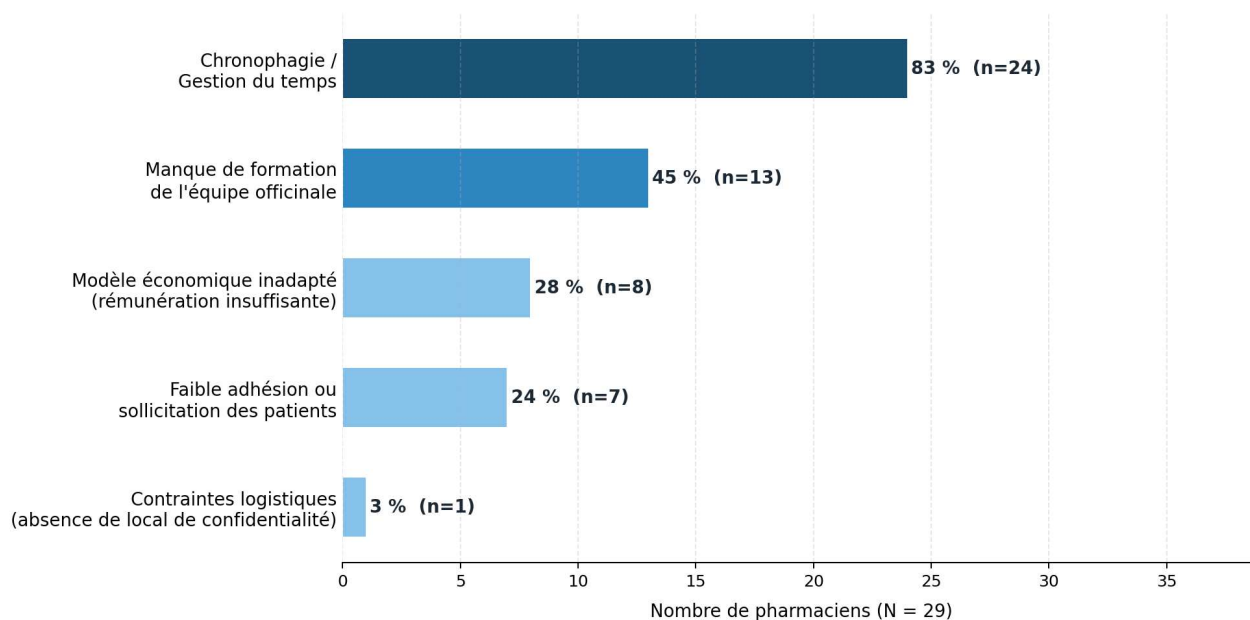


FIGURE 7 : Hiérarchisation des freins à la mise en place de l'entretien pharmaceutique.

2.3 Leviers d'action et attentes thématiques

Interrogés sur les leviers facilitateurs pour le déploiement de cette mission, la valorisation financière de l'acte et la mise à disposition d'outils validés sont les solutions les plus sélectionnées, citées chacune par 76 % des pharmaciens.

La formation continue spécifique au lithium et le renforcement de la coordination ville-hôpital sont également identifiés comme des leviers d'action par respectivement 69 % et 62% des répondants.

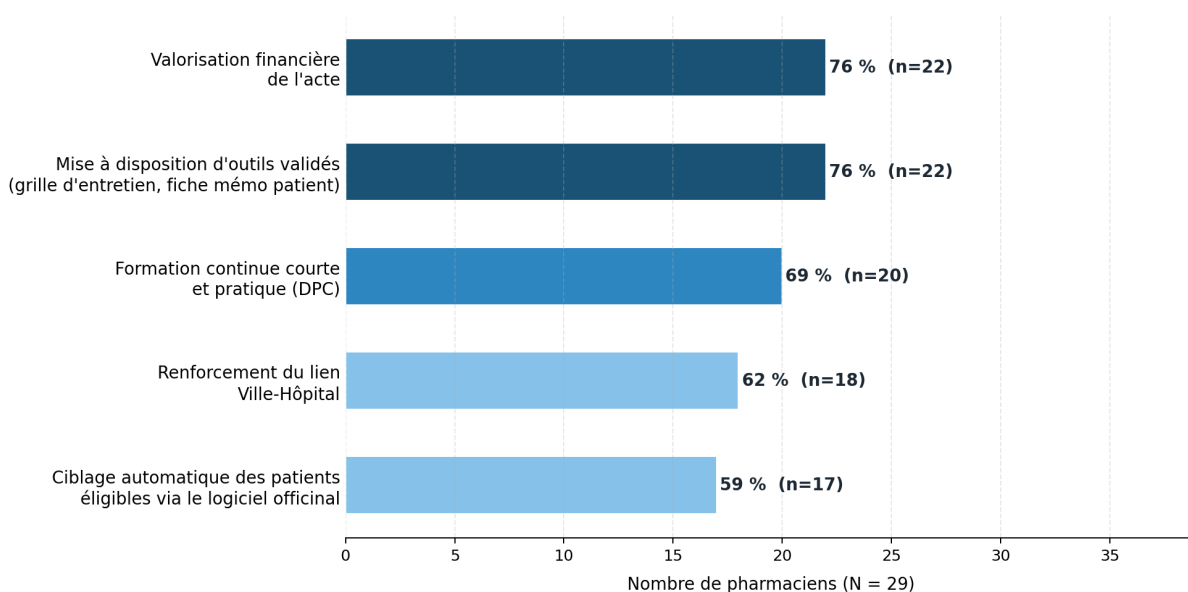


FIGURE 8 : *Leviers d'action prioritaires pour les pharmaciens. DPC : développement professionnel continu.*

Enfin, concernant le contenu clinique jugé prioritaire pour cet accompagnement, la prévention et la reconnaissance des signes de surdosage (86%), ainsi que la gestion de l'iatrogénie et des interactions médicamenteuses (69%), sont les thématiques les plus fréquemment sélectionnées par la profession. L'hygiène de vie et la compréhension globale de la pathologie bipolaire sont moins souvent priorisées par les pharmaciens (FIGURE 9).

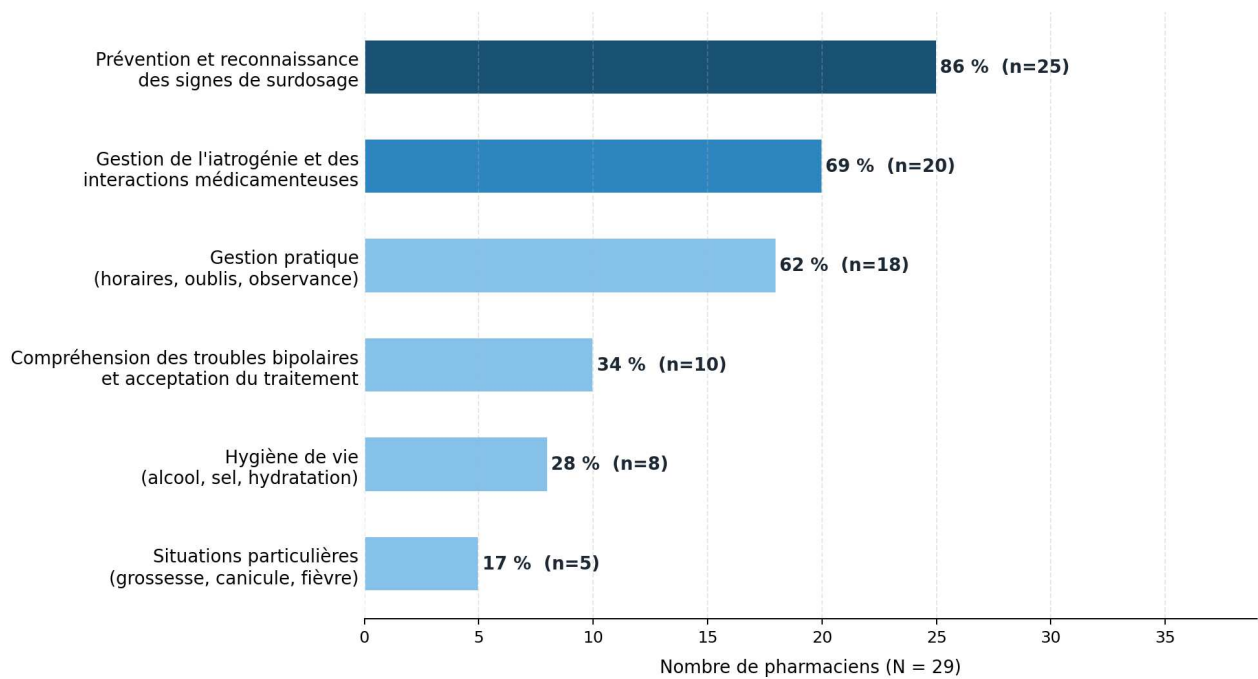


FIGURE 9 : *Thématiques cliniques jugées prioritaires par les pharmaciens.*

III. Discussion et perspective

1. Discussion

La réalisation de ces deux enquêtes croisées a pour objectif d'objectiver l'écart potentiel entre les besoins d'accompagnement exprimés par les patients traités par lithium et les contraintes réelles de l'exercice officinal.

L'analyse du profil des patients traités par lithium ayant répondu au questionnaire illustre une population majoritairement féminine avec un sexe-ratio de 2,38. Cette répartition diffère des données issues de la littérature, où le sexe ratio est proche de 1 (152). Cet écart peut être dû à la méthode de recrutement numérique qui cible une population plus féminine en quête active d'informations et généralement plus réceptive aux enquêtes de santé en ligne (153).

En revanche, les critères d'âge et la durée de traitement sont concordants au sein d'une population traitée au long cours (154).

Les patients expriment une bonne connaissance des modalités de suivi de la lithiémie et des examens clinico-biologiques à réaliser. L'observance thérapeutique des patients répondants est bonne avec deux tiers des patients déclarants aucun oubli sur le mois et 25% des patients

déclarent 1 à 2 oublis par mois on peut dire que l'observance globale est supérieure à 80%. Cela nous permet de juger de la bonne observance médicamenteuse des patients répondeurs (155). Il est à noter que malgré une observance jugée satisfaisante, 26% des patients déclarent avoir interrompu à un stade leur traitement de façon brutale. La cause principale de cet arrêt étant la charge d'effets indésirables rapporté par 4 patients sur 7 ayant arrêté unilatéralement le traitement. En effet la charge d'effets indésirables est élevée, on constate que 96% des patients rapportent au moins un effet indésirable. Ces observations corroborent les données de la littérature, qui identifient la survenue d'effets indésirables perçus comme gênants par le patient comme le principal facteur prédictif de non-adhésion et d'interruption brutale du traitement par lithium (109).

Les patients expriment un intérêt pour un potentiel accompagnement en pharmacie : 52% des répondeurs y sont favorables. Ils sont également demandeurs à 74% de supports matériels résumant les informations essentielles. Concernant la population de patient favorable à cet entretien en officine, la prévention des interactions médicamenteuse est une priorité pour 63% des patients suivi par la gestion des effets indésirables à 52%.

Ce besoin est partiellement partagé par les pharmaciens, qui placent la prévention des surdosages (86 %) et la gestion des interactions (69 %) axes indispensables de tout entretien dédié au lithium. Si un consensus existe sur la dimension sécuritaire, l'approche des professionnels reste centrée sur la prévention du risque iatrogène, là où les patients expriment une attente davantage orientée vers le soutien au quotidien et la qualité de vie sous traitement.

La mise en perspective des résultats des deux enquêtes montre un écart entre les attentes des patients et la faisabilité en officine. Cet écart tient à une différence de prisme : les pharmaciens se positionnent avant tout comme acteurs de prévention du risque iatrogène, tandis que les patients expriment des besoins complémentaires que le comptoir ne permet pas d'adresser spontanément : gestion des effets indésirables, règles hygiéno-diététiques, qualité de vie sous traitement. Cette asymétrie de perception justifie précisément la réalisation de ce travail. Sans recueil direct de la parole du patient, l'accompagnement officinal risque de répondre à une vision du médicament plutôt qu'à une vision du patient qui vit avec ce médicament.

Néanmoins, la faisabilité de cette mission se heurte à des contraintes opérationnelles. L'enquête auprès des pharmaciens révèle que le frein principal n'est pas structurel mais plutôt opérationnel, 96 % des pharmacies disposant d'un espace de confidentialité. La chronophagie et la gestion du temps sont identifiées par 83 % des pharmaciens comme l'obstacle majeur à la réalisation de ces nouvelles missions.

Au-delà des contraintes de temps s'ajoute le manque d'accessibilité aux outils adaptés, qui s'illustre par un manque de dispensation de conseils éducatifs ciblés déclaré par 66 % des pharmaciens. En France il existe néanmoins deux sociétés savantes permettant d'obtenir des outils pour optimiser les entretiens pharmaceutiques ciblant le psychotrope : le réseau PIC, et le groupe de travail psychiatrie de la SPFC. Une sensibilisation de ces sociétés savantes peut être une idée pour optimiser la prise en soins par les officinaux. Il aurait été intéressant de demander lors du questionnaire directement si les officinaux connaissaient et /ou utilisaient les outils présentés sur le site internet de ces deux sociétés savantes.

Pour répondre conjointement aux attentes des patients et aux contraintes du terrain, il apparaît nécessaire de repenser le modèle de l'accompagnement. Le format conventionnel des entretiens pharmaceutiques, souvent structuré sur des durées de 20 à 30 minutes, s'avère peu compatible avec le flux de l'officine. En revanche, l'entretien "femme enceinte" mis en place récemment a démontré la pertinence d'un format court, ciblé sur un risque précis, et réalisable directement au comptoir.

Pour s'investir dans une démarche similaire adaptée au lithium, les pharmaciens expriment une nette préférence pour la mise à disposition d'outils validés rapides, de type grille d'intervention (76 %), associés à une valorisation financière de cet acte complexe (76 %) et à une formation continue spécifique (69 %).

Sur le plan de la faisabilité opérationnelle, des solutions concrètes existent et sont déjà en cours de déploiement dans certains logiciels de gestion d'officine (LGO). L'intégration de pop-up interactifs ciblant les patients sous lithium lors de la dispensation permettrait d'alerter le pharmacien en temps réel et d'initier un échange structuré sans rupture du flux de travail. Des questions courtes et ciblées pourraient ainsi être intégrées directement dans le processus de facturation. Ce modèle de délivrance sécurisée, adossé au LGO, rendrait l'accompagnement systématique, traçable et reproductible, sans nécessiter de consultation dédiée supplémentaire.

2. Limites de l'étude

L'interprétation des résultats de cette étude doit être nuancée par certaines limites méthodologiques. La taille de l'échantillon (27 patients, 29 pharmaciens) limite la puissance statistique des résultats.

De plus, la méthode de recrutement numérique au sein du groupe patient crée un biais engendrant une surreprésentation de la population féminine dans notre échantillon, avec un sex-ratio F/H plus élevé qu'en population générale. Cette méthode de diffusion favorise aussi le recrutement de patients connectés, excluant potentiellement les profils les plus isolés. Il convient par ailleurs de souligner un biais de sélection inhérent à notre méthodologie : les patients ayant accepté de répondre au questionnaire sont probablement plus engagés dans leur prise en soins que la moyenne de la population traitée, ce qui peut conduire à une surestimation de l'observance globale (156).

Concernant le groupe des pharmaciens, un biais de désirabilité sociale ne peut être écarté entre l'intention déclarée d'optimiser ce suivi et la capacité réelle de le mettre en œuvre face aux contraintes du quotidien officinal (157).

3. Perspective d'évolution : conceptualisation d'un entretien sécurisé lithium

Ces biais n'altèrent pas la pertinence clinique du besoin d'accompagnement mais exigent un cadre d'application structuré. L'optimisation de la prise en charge du patient sous lithium a toute sa place en officine.

Face aux contraintes officinales, l'accompagnement du patient sous lithium doit évoluer vers un format court et intégré à la dispensation. Une perspective d'évolution consisterait à proposer un modèle pragmatique nommé entretien sécurisé lithium (ESL) structuré autour d'une matrice clinique rapide : la méthode des 3S (Sécurité, Suivi, Soutien).

Le pilier sécurité conditionnerait la délivrance. Le pharmacien vérifierait systématiquement la date et la valeur de la dernière lithiémie ainsi que l'absence de signes cliniques de surdosage. Il s'assurerait de l'absence d'automédication surtout avec des AINS et il sensibiliserait aux conduites à tenir en cas de déshydratation. Cette étape écarterait les situations à risque rencontrées au comptoir.

Le pilier suivi assurerait une vigilance au long cours. Il évaluerait la tolérance clinique en recherchant activement les effets indésirables et s'enquerrait de l'évolution des symptômes de la pathologie. Il vérifierait également la réalisation régulière des bilans clinico-biologiques.

Chez les femmes en âge de procréer, le désir de grossesse serait systématiquement contrôlé en raison du risque tératogène potentiel.

Le pilier soutien évaluerait l'adhésion thérapeutique et le vécu du patient. Cet échange ciblerait les difficultés pratiques quotidiennes pour prévenir l'érosion de l'observance.

L'intégration de cette grille dans les logiciels de gestion d'officine sous forme d'assistance à la délivrance faciliterait son application. Cette numérisation standardiserait la prise en charge et assurerait la traçabilité de l'intervention via le Dossier Médical Partagé (DMP). L'alimentation du DMP répondrait directement au besoin de renforcement du lien officine-prescripteur.

Une phase pilote reste à déployer afin d'en fixer les objectifs et d'en définir le cadre de déroulement dans le respect de la confidentialité du patient. Le fait que 96 % des officines interrogées soient équipées d'un local de confidentialité constitue un atout majeur pour accélérer le déploiement de ce type d'intervention.

L'intégration de ce module d'ESL dans le logiciel de gestion d'officine (LGO) permettrait aux pharmaciens de s'assurer qu'ils ont bien coché l'ensemble des critères de sécurité, de suivi et de soutien. Le partage du livret PIC, est également envisageable pour fournir aux patients un support physique consultable à tout moment, facilitant l'organisation de leur suivi thérapeutique.

En formalisant ainsi la détection des anomalies clinico-biologiques, le pharmacien se positionnerait comme un acteur de première intention dans le parcours de soins. Cela favoriserait la communication interprofessionnelle avec les autres acteurs de santé (psychiatres, médecins généralistes, infirmiers, pharmaciens hospitaliers) afin de sécuriser au mieux la prise en charge du patient.

À long terme, la pérennité et la généralisation de ce modèle reposent sur la nécessité d'une reconnaissance institutionnelle. L'inscription de cet acte à la Convention Nationale Pharmaceutique, sous la forme d'un entretien court et ciblé, présenterait un intérêt médico-économique certain dans la prévention des accidents iatrogènes. Le soutien de cette démarche

d'accompagnement permet d'espérer une réduction du nombre d'hospitalisations évitables liées aux effets indésirables et aux rechutes.

En conclusion, l'adaptation des pratiques officinales aux spécificités du lithium représente une opportunité majeure pour renforcer le rôle du pharmacien dans la prise en charge des patients présentant un trouble bipolaire.

Le pharmacien confirme ainsi son statut de professionnel de santé de proximité et participe à la coordination des soins en tant qu'expert du médicament. Cette thèse documente l'écart entre les besoins exprimés par les patients sous lithium et les conditions de faisabilité en officine, et suggère avec l'ESL un modèle concret pour le réduire. L'entretien sécurisé lithium se démarquerait des autres entretiens pharmaceutiques par un format plus agile, adapté au flux de l'officine.

Néanmoins, sans valorisation financière, la viabilité de ce dispositif reste discutable. Ce travail de thèse vise donc à poser les jalons pour de futures études, afin qu'elles apportent les fondements et les expérimentations nécessaires à la création de ces nouvelles missions thérapeutiques.

ANNEXE 1 :

Questionnaire LKT version française (105) :

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

ANNEXE 2 :

Questionnaire patient afin d'évaluer l'intérêt de la mise en place d'un entretien lithium en officine

Bonjour, je me présente KOBROSLY Hussein, étudiant en 6ème année de pharmacie.

Dans le cadre de ma thèse, je réalise une étude pour améliorer la prise en charge des patients traités par Lithium. L'objectif est de savoir si un suivi personnalisé avec votre pharmacien d'officine (sous forme d'entretien) pourrait vous être utile au quotidien.

Si vous le souhaitez, vous pouvez répondre à ce questionnaire si vous bénéficiez d'un traitement par lithium (formes à libération prolongée ou immédiate).

Ce questionnaire est facultatif, confidentiel et composé de 12 questions. Il ne vous prendra que 5 minutes.

Ce questionnaire n'étant pas identifiant, il ne sera donc pas possible d'exercer vos droits d'accès aux données, de rectification, d'effacement, de retrait de consentement / opposition, de limitation, de portabilité.

Afin de préserver l'anonymat de ce questionnaire, veuillez à ne pas indiquer d'éléments permettant de vous identifier ou d'identifier une autre personne dans les champs à réponse libre.

Pour assurer une sécurité optimale, vos réponses ne seront pas conservées au-delà de la soutenance de la thèse.

Merci à vous.

1. Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?

- 18 - 29 ans
- 30 - 45 ans
- 46 - 60 ans
- 60 ans ou plus

2. Quel est votre sexe ?

- Femme
- Homme
- Autre ou Je ne souhaite pas répondre

3. Depuis combien de temps suivez-vous un traitement par lithium ?

- Moins de 6 mois
- Entre 6 mois et 2 ans
- Plus de 2 ans

4. Il peut être difficile de ne jamais oublier son traitement. Au cours du dernier mois, comment évaluez-vous votre prise du médicament ?

- Parfaite : Aucun oubli
- Très régulière : 1 à 2 oublis dans le mois

- Assez régulière : 3 à 5 oublis dans le mois (environ 1/semaine)
- Irrégulière : Plus de 5 oublis dans le mois (plus d'1/semaine)

5. Avez-vous déjà interrompu votre traitement de votre propre initiative sans en parler à un professionnel de santé ?

- Oui
- Non

6. Si oui, pour quelle(s) raison(s) ? (Réponse libre)

7. Concernant la surveillance biologique par prise de sang telle que la lithiémie, la thyroïde ou la fonction rénale, diriez-vous que :

- Je connais la fréquence à laquelle je dois doser mon lithium (Lithiémie)
- Je sais pourquoi on dose le lithium (risque de surdosage/sous-dosage)
- Je sais qu'il faut surveiller d'autres organes (reins, thyroïde)
- Je ne sais pas vraiment quand ni pourquoi je dois faire ces prises de sang

8. Avez-vous déjà ressenti un ou plusieurs des effets indésirables suivants ? (Cochez toutes les réponses qui conviennent)

- Troubles digestifs comme nausées ou diarrhées
- Tremblements
- Soif excessive et urines abondantes
- Prise de poids
- Problèmes de peau
- Sensation de fatigue ou de ralentissement
- Aucun effet indésirable
- Autre : _____

9. Globalement, vous sentez-vous suffisamment informé sur votre traitement par lithium ?

- Pas du tout
- Peu informé
- Assez informé
- Très bien informé

10. Dans quelle mesure seriez-vous intéressé par un entretien pharmaceutique individualisé et confidentiel d'environ 20 minutes avec votre pharmacien ?

- 1 - Pas du tout intéressé
- 2 - Peu intéressé
- 3 - Plutôt intéressé
- 4 - Très intéressé

11. Seriez-vous intéressé(e) pour recevoir un document papier (livret, fiche mémo) résumant les informations essentielles sur le lithium ?

- Oui, tout à fait
- Oui, pourquoi pas
- Non, pas vraiment

12. Quels thèmes souhaiteriez-vous idéalement aborder lors d'un tel entretien ? (Cochez toutes les réponses qui conviennent)

- Mécanisme d'action et intérêt du lithium
- Organisation des prises au quotidien
- Échange sur votre vécu du traitement et vos éventuelles inquiétudes
- Interactions médicamenteuses ou alimentaires
- Reconnaissance des signes de surdosage ou de sous-dosage
- Gestion des effets indésirables
- Organisation des prises de sang
- Conduite à tenir face à un projet de grossesse
- Autre : _____

Merci beaucoup pour votre participation. Pour accéder aux résultats scientifiques de l'étude, vous pouvez me contacter à cette adresse : hussein.kobrosly.etu@univ-lille.fr

ANNEXE 3 :

Questionnaire pharmacien afin d'évaluer la faisabilité d'un entretien ciblé lithium en officine

Bonjour, je me présente KOBROSLY Hussein, étudiant en 6ème année de pharmacie.

Dans le cadre de ma thèse, je réalise une étude ayant pour but d'évaluer la faisabilité de la mise en place d'un entretien ciblé sur le lithium en officine.

Ce questionnaire, destiné aux pharmaciens d'officine, permet de mieux cerner les enjeux de sa mise en place. Je vous propose d'y répondre à travers ces 12 questions. La durée de remplissage est estimée à 5 minutes.

Ce questionnaire est facultatif, confidentiel et n'étant pas identifiant, il ne sera pas possible d'exercer vos droits d'accès, de rectification, d'effacement, de retrait de consentement / opposition, de limitation et de portabilité.

Afin de préserver l'anonymat de ce questionnaire, merci de ne pas indiquer d'éléments permettant de vous identifier ou d'identifier une autre personne dans les champs à réponse libre.

Pour assurer une sécurité optimale, vos réponses seront étudiées sur un programme sécurisé et elles ne seront pas conservées au-delà de la soutenance de la thèse.

Merci fraternellement pour votre aide.

1. Avez-vous déjà réalisé des entretiens pharmaceutiques conventionnels (AVK, AOD, Asthme, Bilan de médication, anticancéreux oraux...) dans votre pratique ?

- Oui, régulièrement (plus d'un entretien par semaine)
- Oui, occasionnellement (1 à 4 entretiens par mois)
- Oui, mais rarement (moins d'un entretien par mois)
- Non

2. Avez-vous déjà dispensé des conseils éducatifs ciblés à un patient sous Lithium (ex: prévention des signes de surdosage, gestion des interactions) au comptoir ou en entretien ?

- Oui
- Non

3. Si oui quels étaient les thèmes discutés?

4. Quels sont les principaux obstacles à la réalisation d'entretiens pharmaceutiques dans votre structure ? (Cochez les 2 réponses principales)

- Chronophage / Gestion du temps difficile
- Manque de formation de l'équipe officinale
- Contraintes logistiques (absence de local de confidentialité disponible)

- Modèle économique inadapté (rémunération insuffisante)
- Faible adhésion ou sollicitation des patients
- Autre : _____

5. Sur une échelle de 1 à 4, comment évaluez-vous la pertinence clinique d'un entretien dédié au Lithium (marge thérapeutique étroite, iatrogénie) ?

- 1 - Pas pertinent (le suivi médical suffit)
- 2 - Peu pertinent
- 3 - Pertinent
- 4 - Très pertinent (indispensable vu les risques)

6. Disposez-vous des ressources matérielles (local de confidentialité) pour réaliser ces entretiens ?

- Oui
- Non
- En projet d'aménagement

7. Quels seraient les leviers prioritaires pour faciliter l'implémentation de cet entretien ? (Cochez toutes les réponses qui conviennent)

- Renforcement du lien Ville-Hôpital (courrier du psychiatre incitant à l'entretien)
- Mise à disposition d'outils validés (grille d'entretien, fiche mémo patient)
- Ciblage automatique des patients éligibles via le LGO (Logiciel de Gestion)
- Valorisation financière de l'acte
- Formation DPC courte et pratique
- Autre : _____

8. Connaissez-vous le livret d'accompagnement du patient sous lithium diffusé par le réseau PIC et le groupe de travail psychiatrique de la SFPC ?

- Oui
- Non

9. Concernant la rémunération, quelle affirmation correspond le mieux à votre position ?

- Une rémunération spécifique est une condition sine qua non à la mise en place
- Une rémunération est souhaitable pour la pérennité du service, mais pas bloquante
- Je réaliserais cet acte par déontologie, indépendamment de la rémunération

10. Si cet entretien existait, quels axes devraient être priorités ? (Cochez les 3 items les plus importants)

- Compréhension des troubles bipolaires et acceptation du traitement
- Gestion pratique (horaires, oublis, observance)
- Sécurité (Signes d'alerte surdosage/sous-dosage, lithiémie)
- Iatrogénie (Interactions médicamenteuses et automédication)
- Hygiène de vie (Alcool, sel, hydratation)
- Situation particulière (Grossesse, canicule/fièvre)

11. Seriez-vous favorable à l'inscription de cet entretien à la Convention Nationale Pharmaceutique (avenant) ?

- Oui, tout à fait favorable
- Oui, sous réserve de faisabilité (temps/formation)
- Non, ce n'est pas une priorité de santé publique actuelle

12. Avez-vous des suggestions libres pour améliorer le parcours de soin du patient sous Lithium ? (Réponse libre)

Merci d'avoir complété ce questionnaire. Pour accéder aux résultats scientifiques de l'étude une fois la thèse soutenue, vous pouvez me contacter à cette adresse : hussein.kobrosly.etu@univ-lille.fr

Bibliographie

1. Bipolar disorder. In: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2012 [cité 8 juill 2025]. p. 251-63. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444520029000152> doi:10.1016/b978-0-444-52002-9.00015-2
2. Slama F, Bellivier F, Henry C, Rousseva A, Etain B, Rouillon F, et al. Bipolar patients with suicidal behavior: toward the identification of a clinical subgroup. *J Clin Psychiatry*. août 2004;65(8):1035-9. doi:10.4088/jcp.v65n0802 PubMed PMID: 15323586.
3. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. mars 2011;68(3):241-51. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.12 PubMed PMID: 21383262; PubMed Central PMCID: PMC3486639.
4. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. mai 2007;64(5):543-52. doi:10.1001/archpsyc.64.5.543 PubMed PMID: 17485606; PubMed Central PMCID: PMC1931566.
5. Keck PE, McElroy SL. Redefining mood stabilization. *J Affect Disord*. janv 2003;73(1-2):163-9. doi:10.1016/s0165-0327(01)00355-x
6. Gaillard A, Gourion D. Traitement du trouble bipolaire. *EMC - Psychiatrie* 2019;16(2):1-27 [Article 37-860-D-55].
7. Éditions Ellipses. Petite histoire de la bipolarité, [en ligne]. https://www.editions-ellipses.fr/PDF/9782729884215_extrait.pdf.
8. Kraepelin E, Postel J, Allen DF, Poyer G. La folie maniaque-dépressive: 1913. Grenoble: J. Millon; 2013. (Collection Mémoires du corps).
9. Kendler KS. Kraepelin's final views on manic-depressive illness. *J Affect Disord*. mars 2021;282:979-90. doi:10.1016/j.jad.2020.12.200
10. Hamon M. Dépistage et prise en charge du trouble bipolaire. Recommandations formalisées d'experts (RFE) [éditorial]. *L'Encéphale* 2010;36(Suppl 4):S77- S8.
11. Goldberg JF, Truman CJ. Antidepressant-induced mania: an overview of current controversies. *Bipolar Disord*. déc 2003;5(6):407-20. doi:10.1046/j.1399-5618.2003.00067.x PubMed PMID: 14636364.
12. Rouillon F. Épidémiologie du trouble bipolaire. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. déc 2009;167(10):793-5. doi:10.1016/j.amp.2009.09.015
13. Hättenschwiler et al. *Forum Méd Suisse* 2009;9(42):750.
14. Pini S, De Queiroz V, Pagnin D, Pezawas L, Angst J, Cassano GB, et al. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *Eur Neuropsychopharmacol*. août 2005;15(4):425-34. doi:10.1016/j.euroneuro.2005.04.011

15. Brieger P, Röttig S, Röttig D, Marneros A, Priebe S. Dimensions underlying outcome criteria in bipolar I disorder. *J Affect Disord.* avr 2007;99(1-3):1-7. doi:10.1016/j.jad.2006.08.012
16. Les troubles bipolaires. Paris: Médecine sciences publications-[Lavoisier]; 2014. (Collection Psychiatrie).
17. Bessonova L, Ogden K, Doane MJ, O'Sullivan AK, Tohen M. <p>The Economic Burden of Bipolar Disorder in the United States: A Systematic Literature Review</p>. *Clin Outcomes Res.* sept 2020;Volume 12:481-97. doi:10.2147/ceor.s259338
18. Dilsaver SC. An estimate of the minimum economic burden of bipolar I and II disorders in the United States: 2009. *J Affect Disord.* mars 2011;129(1-3):79-83. doi:10.1016/j.jad.2010.08.030
19. Das Gupta R, Guest JF. Annual cost of bipolar disorder to UK society. *Br J Psychiatry.* mars 2002;180(3):227-33. doi:10.1192/bjp.180.3.227
20. Somogyi A. Trouble bipolaire. In: Somogyi A, éditeur. ECNi Le Tout-en-un [Internet]. 2017. p. 1170-1. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294740749003108> doi:10.1016/B978-2-294-74074-9.00310-8
21. Stahl SM, Muntner N, Lemoine P. Psychopharmacologie essentielle: bases neuroscientifiques et applications pratiques. [4e édition]. Paris : Lavoisier Médecine sciences; 2015.
22. Crocq MA, Guelfi JD. DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
23. Young A, Sanches M, Soares JC, Juruena M, éditeurs. Clinical Textbook of Mood Disorders [Internet]. 1^{re} éd. Cambridge University Press; 2024 [cité 4 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.cambridge.org/core/product/identifiant/9781108973922/type/book> doi:10.1017/9781108973922
24. Malhi GS, Tanious M, Das P, Coulston CM, Berk M. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. Current understanding. *CNS Drugs.* févr 2013;27(2):135-53. doi:10.1007/s40263-013-0039-0 PubMed PMID: 23371914.
25. Drevets WC, Savitz J, Trimble M. The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. *CNS Spectr.* août 2008;13(8):663-81. doi:10.1017/s1092852900013754 PubMed PMID: 18704022; PubMed Central PMCID: PMC2729429.
26. Mayberg HS. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1997;9(3):471-81. doi:10.1176/jnp.9.3.471 PubMed PMID: 9276848.
27. Savitz J, Drevets WC. Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neurosci Biobehav Rev.* mai 2009;33(5):699-771. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.01.004 PubMed PMID: 19428491; PubMed Central PMCID: PMC2858318.
28. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry.* 1 sept 2003;54(5):504-14. doi:10.1016/s0006-3223(03)00168-9 PubMed PMID: 12946879.
29. Squire LR, Stark CEL, Clark RE. THE MEDIAL TEMPORAL LOBE. *Annu Rev Neurosci.* 21 juill 2004;27(1):279-306. doi:10.1146/annurev.neuro.27.070203.144130

30. McEwen BS. STRESS AND HIPPOCAMPAL PLASTICITY. *Annu Rev Neurosci.* mars 1999;22(1):105-22. doi:10.1146/annurev.neuro.22.1.105
31. Lim CS, Baldessarini RJ, Vieta E, Yucel M, Bora E, Sim K. Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: review of the evidence. *Neurosci Biobehav Rev.* mars 2013;37(3):418-35. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.01.003 PubMed PMID: 23318228.
32. Hibar DP, Westlye LT, Doan NT, Jahanshad N, Cheung JW, Ching CRK, et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry.* avr 2018;23(4):932-42. doi:10.1038/mp.2017.73 PubMed PMID: 28461699; PubMed Central PMCID: PMC5668195.
33. Sayana P, Colpo GD, Simões LR, Giridharan VV, Teixeira AL, Quevedo J, et al. A systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. *J Psychiatr Res.* sept 2017;92:160-82. doi:10.1016/j.jpsychires.2017.03.018
34. Fernandes BS, Steiner J, Molendijk ML, Dodd S, Nardin P, Gonçalves CA, et al. C-reactive protein concentrations across the mood spectrum in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* déc 2016;3(12):1147-56. doi:10.1016/s2215-0366(16)30370-4
35. Réus GZ, Fries GR, Stertz L, Badawy M, Passos IC, Barichello T, et al. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Neuroscience.* 6 août 2015;300:141-54. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.05.018 PubMed PMID: 25981208.
36. Magioncalda P, Martino M. A unified model of the pathophysiology of bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* janv 2022;27(1):202-11. doi:10.1038/s41380-021-01091-4
37. ATIH. GUIDE MÉTHODOLOGIQUE DE PRODUCTION DU RECUEIL D'INFORMATIONS MEDICALISÉ EN PSYCHIATRIE. févr 2024.
38. Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, Gamma A, Hantouche E, Meyer TD, et al. The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *J Affect Disord.* oct 2005;88(2):217-33. doi:10.1016/j.jad.2005.05.011 PubMed PMID: 16125784.
39. Masson M, Del Cul A, Henry C, Gay C, Malhi G. Les troubles bipolaires. In: *Les troubles bipolaires* [Internet]. Lavoisier; 2014 [cité 6 juill 2025]. p. 432-51. Disponible sur: https://stm.cairn.info/les-troubles-bipolaires--9782257205650-page-432?site_lang=fr doi:10.3917/lav.bourg.2014.01.0432
40. Bauer M, Grof P, Muller-Oerlinghausen B, éditeurs. *Lithium in Neuropsychiatry: The Comprehensive Guide* [Internet]. 0 éd. CRC Press; 2013 [cité 21 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.taylorfrancis.com/books/9780203007051> doi:10.3109/9780203007051
41. Schioldann Nielsen J. History of the introduction of lithium into medicine and psychiatry: birth of modern psychopharmacology 1949. Upper Sturt, S. Aust.: Adelaide Academic Press [in collaboration with Brascoe Pub.]; 2009.
42. Cade JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Aust N Z J Psychiatry.* janv 1999;33(5):349-52. doi:10.1080/j.1440-1614.1999.06241.x
43. Schou M, Juel-Nielsen N, Stromgren E, Voldby H. THE TREATMENT OF MANIC PSYCHOSES BY THE ADMINISTRATION OF LITHIUM SALTS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 nov 1954;17(4):250-60. doi:10.1136/jnnp.17.4.250

44. Bellivier F, Delavest M, Coulomb S, Figueira ML, Langosch JM, Souery D, et al. Therapeutic management of bipolar disorder in France and Europe: a multinational longitudinal study (WAVE-bd). *L'Encephale*. oct 2014;40(5):392-400. doi:10.1016/j.encep.2014.08.002 PubMed PMID: 25238903.
45. Bauer MS, Mitchner L. What is a « mood stabilizer »? An evidence-based response. *Am J Psychiatry*. janv 2004;161(1):3-18. doi:10.1176/appi.ajp.161.1.3 PubMed PMID: 14702242.
46. Base de Données Publique des Médicaments. TERALITHE LP 400 mg, comprimé sécable à libération prolongée [Internet]. 30 juin 2025. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/67292476/extrait#4.1._Indications_th%C3%A9rapeutiques
47. Toker L, Belmaker RH, Agam G. Gene-expression studies in understanding the mechanism of action of lithium. *Expert Rev Neurother*. janv 2012;12(1):93-7. doi:10.1586/ern.11.184 PubMed PMID: 22243047.
48. Malhi GS, Tanious M, Das P, Coulston CM, Berk M. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. Current understanding. *CNS Drugs*. févr 2013;27(2):135-53. doi:10.1007/s40263-013-0039-0 PubMed PMID: 23371914.
49. Rijal S, Jang SH, Park SJ, Han SK. Lithium Enhances the GABAergic Synaptic Activities on the Hypothalamic Preoptic Area (hPOA) Neurons. *Int J Mol Sci*. 9 avr 2021;22(8):3908. doi:10.3390/ijms22083908 PubMed PMID: 33918982; PubMed Central PMCID: PMC8069239.
50. Alda M. Lithium in the treatment of bipolar disorder: pharmacology and pharmacogenetics. *Mol Psychiatry*. juin 2015;20(6):661-70. doi:10.1038/mp.2015.4 PubMed PMID: 25687772; PubMed Central PMCID: PMC5125816.
51. Phiel CJ, Klein PS. Molecular targets of lithium action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2001;41:789-813. doi:10.1146/annurev.pharmtox.41.1.789 PubMed PMID: 11264477.
52. Brown KM, Tracy DK. Lithium: the pharmacodynamic actions of the amazing ion. *Ther Adv Psychopharmacol*. juin 2013;3(3):163-76. doi:10.1177/2045125312471963 PubMed PMID: 24167688; PubMed Central PMCID: PMC3805456.
53. Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA. The role of lithium in the treatment of bipolar disorder: convergent evidence for neurotrophic effects as a unifying hypothesis. *Bipolar Disord*. juin 2009;11 Suppl 2(Suppl 2):92-109. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00714.x PubMed PMID: 19538689; PubMed Central PMCID: PMC2800957.
54. Chin PC, Majdzadeh N, D'Mello SR. Inhibition of GSK3beta is a common event in neuroprotection by different survival factors. *Brain Res Mol Brain Res*. 13 juin 2005;137(1-2):193-201. doi:10.1016/j.molbrainres.2005.03.004 PubMed PMID: 15950778.
55. Bijur GN, De Sarno P, Jope RS. Glycogen synthase kinase-3beta facilitates staurosporine- and heat shock-induced apoptosis. Protection by lithium. *J Biol Chem*. 17 mars 2000;275(11):7583-90. doi:10.1074/jbc.275.11.7583 PubMed PMID: 10713065.
56. Hafeman DM, Chang KD, Garrett AS, Sanders EM, Phillips ML. Effects of medication on neuroimaging findings in bipolar disorder: an updated review. *Bipolar Disord*. juin 2012;14(4):375-410. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01023.x PubMed PMID: 22631621.

57. Moore GJ, Bebchuk JM, Wilds IB, Chen G, Manji HK. Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet Lond Engl.* 7 oct 2000;356(9237):1241-2. doi:10.1016/s0140-6736(00)02793-8 PubMed PMID: 11072948.
58. Lyoo IK, Dager SR, Kim JE, Yoon SJ, Friedman SD, Dunner DL, et al. Lithium-induced gray matter volume increase as a neural correlate of treatment response in bipolar disorder: a longitudinal brain imaging study. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* juill 2010;35(8):1743-50. doi:10.1038/npp.2010.41 PubMed PMID: 20357761; PubMed Central PMCID: PMC3055479.
59. Collège National de Pharmacologie Médicale. Caractéristiques pharmacocinétiques utiles en clinique du Lithium [Internet]. 5 juin 2025. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/lithium>
60. Nolen WA, Licht RW, Young AH, Malhi GS, Tohen M, Vieta E, et al. What is the optimal serum level for lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder? A systematic review and recommendations from the ISBD/IGSLI Task Force on treatment with lithium. *Bipolar Disord.* août 2019;21(5):394-409. doi:10.1111/bdi.12805
61. Ferencztajn-Rochowiak E, Rybakowski JK. Long-Term Lithium Therapy: Side Effects and Interactions. *Pharm Basel Switz.* 3 janv 2023;16(1):74. doi:10.3390/ph16010074 PubMed PMID: 36678571; PubMed Central PMCID: PMC9867198.
62. Vestergaard P, Poulstrup I, Schou M. Prospective studies on a lithium cohort. 3. Tremor, weight gain, diarrhea, psychological complaints. *Acta Psychiatr Scand.* oct 1988;78(4):434-41. doi:10.1111/j.1600-0447.1988.tb06363.x PubMed PMID: 3227963.
63. Ehrlich BE, Diamond JM. Lithium absorption: implications for sustained-release lithium preparations. *Lancet.* 5 févr 1983;1(8319):306. doi:10.1016/s0140-6736(83)91726-9 PubMed PMID: 6130326.
64. Daumerie, Chantal. Effets du lithium sur la fonction thyroïdienne. *LaRevue Francaise Endocrinol Clin Nutr Metab Vol 38 No 3 P 191-195.* 1997.
65. Johnston AM, Eagles JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* oct 1999;175:336-9. doi:10.1192/bjp.175.4.336 PubMed PMID: 10789300.
66. Haissaguerre M, Vantighem MC. Lithium et endocrinopathies. *Ann Endocrinol.* oct 2021;82(5):233. doi:10.1016/j.ando.2021.07.044
67. Le Roy V. Lithium : tolérance, effets secondaires et complications. Verdoux H *Thymorégulateurs Paris LavoisierMédecine Sci-Publ.* 2014.
68. Deodhar SD, Singh B, Pathak CM, Sharan P, Kulhara P. Thyroid functions in lithium-treated psychiatric patients: a cross-sectional study. *Biol Trace Elem Res.* févr 1999;67(2):151-63. doi:10.1007/BF02784070 PubMed PMID: 10073421.
69. Vendsborg PB, Bech P, Rafaelsen OJ. Lithium treatment and weight gain. *Acta Psychiatr Scand.* févr 1976;53(2):139-47. doi:10.1111/j.1600-0447.1976.tb00067.x PubMed PMID: 1251759.
70. Gomes-da-Costa S, Marx W, Corponi F, Anmella G, Murru A, Pons-Cabrera MT, et al. Lithium therapy and weight change in people with bipolar disorder: A systematic review and meta-

analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* mars 2022;134:104266. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.07.011 PubMed PMID: 34265322.

71. Torrent C, Amann B, Sánchez-Moreno J, Colom F, Reinares M, Comes M, et al. Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatr Scand.* juill 2008;118(1):4-18. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01204.x PubMed PMID: 18498432.
72. Prahara SK. Metformin for Lithium-induced Weight Gain: A Case Report. *Clin Psychopharmacol Neurosci Off Sci J Korean Coll Neuropsychopharmacol.* 29 févr 2016;14(1):101-3. doi:10.9758/cpn.2016.14.1.101 PubMed PMID: 26792047; PubMed Central PMCID: PMC4730928.
73. Ummar S, Dorai BL, Ramanathan SA. Distressing cutaneous lesion among bipolar affective disorder patients on lithium therapy: A retrospective cross-sectional study. *Indian J Psychiatry.* 2016;58(4):383-6. doi:10.4103/0019-5545.196708 PubMed PMID: 28196994; PubMed Central PMCID: PMC5270262.
74. Chan HHL, Wing Y kwok, Su R, Van Kreveld C, Lee S. A control study of the cutaneous side effects of chronic lithium therapy. *J Affect Disord.* janv 2000;57(1-3):107-13. doi:10.1016/s0165-0327(99)00064-6
75. Elnazer HY, Sampson A, Baldwin D. Lithium and sexual dysfunction: an under-researched area. *Hum Psychopharmacol.* mars 2015;30(2):66-9. doi:10.1002/hup.2457 PubMed PMID: 25619161.
76. Sheibani M, Ghasemi M, Dehpour AR. Lithium and Erectile Dysfunction: An Overview. *Cells.* 5 janv 2022;11(1):171. doi:10.3390/cells11010171 PubMed PMID: 35011733; PubMed Central PMCID: PMC8750948.
77. Lima AMO, Cavalcanti AS, Oliveira IM, Salazar MS, Maia-de-Oliveira JP and Nunes EA. Sexual Dysfunction in Bipolar Patients using Lithium. *Vol.* 2019; 6(1): 1100. 2019; 6(1): 1100.
78. Botton R, Gaviria M, Battle DC. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* nov 1987;10(5):329-45. doi:10.1016/s0272-6386(87)80098-7 PubMed PMID: 3314489.
79. Felix P, Stoermann-Chopard C. Lithium et atteintes rénales chroniques : un sujet toujours d'actualité. *Rev Médicale Suisse.* 2010;6(238):448-52. doi:10.53738/REVMED.2010.6.238.0448
80. Sajatovic M, Strejilevich SA, Gildengers AG, Dols A, Al Jurdi RK, Forester BP, et al. A report on older-age bipolar disorder from the International Society for Bipolar Disorders Task Force. *Bipolar Disord.* nov 2015;17(7):689-704. doi:10.1111/bdi.12331 PubMed PMID: 26384588; PubMed Central PMCID: PMC4623878.
81. Fransson F, Werneke U, Harju V, Öhlund L, de Man Lapidoth J, Jonsson PA, et al. Kidney function in patients with bipolar disorder with and without lithium treatment compared with the general population in northern Sweden: results from the LISIE and MONICA cohorts. *Lancet Psychiatry.* oct 2022;9(10):804-14. doi:10.1016/S2215-0366(22)00265-6 PubMed PMID: 36108668.
82. Hayes JF, Osborn DPJ, Francis E, Ambler G, Tomlinson LA, Boman M, et al. Prediction of individuals at high risk of chronic kidney disease during treatment with lithium for bipolar disorder. *BMC Med.* 28 avr 2021;19(1):99. doi:10.1186/s12916-021-01964-z PubMed PMID: 33906644; PubMed Central PMCID: PMC8080385.

83. Mehta N, Vannozzi R. Lithium-induced electrocardiographic changes: A complete review. *Clin Cardiol.* déc 2017;40(12):1363-7. doi:10.1002/clc.22822 PubMed PMID: 29247520; PubMed Central PMCID: PMC6490621.
84. Sandras R, Lesaffre F, Lacotte J, Nazeyrollas P. Un syndrome de Brugada majoré par un traitement au lithium. *Presse Médicale.* avr 2007;36(4):612-4. doi:10.1016/j.lpm.2006.11.028
85. Marsman EMJ, Postema PG, Remme CA. Brugada syndrome: update and future perspectives. *Heart Br Card Soc.* mai 2022;108(9):668-75. doi:10.1136/heartjnl-2020-318258 PubMed PMID: 34649929.
86. Coppola G, Corrado E, Curnis A, Maglia G, Oriente D, Mignano A, et al. Update on Brugada Syndrome 2019. *Curr Probl Cardiol.* mars 2021;46(3):100454. doi:10.1016/j.cpcardiol.2019.100454 PubMed PMID: 31522883.
87. Bojja SL, Singh N, Kolathur KK, Rao CM. What is the Role of Lithium in Epilepsy? *Curr Neuropharmacol.* 2022;20(10):1850-64. doi:10.2174/1570159X20666220411081728 PubMed PMID: 35410603; PubMed Central PMCID: PMC9886805.
88. Palmer BF, Clegg DJ. Salicylate Toxicity. *N Engl J Med.* 25 juin 2020;382(26):2544-55. doi:10.1056/NEJMra2010852 PubMed PMID: 32579814.
89. Finley PR. Drug Interactions with Lithium: An Update. *Clin Pharmacokinet.* août 2016;55(8):925-41. doi:10.1007/s40262-016-0370-y PubMed PMID: 26936045.
90. Mester R, Toren P, Mizrachi I, Wolmer L, Karni N, Weizman A. Caffeine withdrawal increases lithium blood levels. *Biol Psychiatry.* 1 mars 1995;37(5):348-50. doi:10.1016/0006-3223(94)00243-V PubMed PMID: 7748990.
91. Adityanjee null, Munshi KR, Thampy A. The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity. *Clin Neuropharmacol.* 2005;28(1):38-49. doi:10.1097/01.wnf.0000150871.52253.b7 PubMed PMID: 15714160.
92. Karle J, Bjørndal F. [Serotonergic syndrome--in combination therapy with lithium and fluoxetine]. *Ugeskr Laeger.* 27 févr 1995;157(9):1204-5. PubMed PMID: 7701669.
93. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med.* 17 mars 2005;352(11):1112-20. doi:10.1056/NEJMra041867 PubMed PMID: 15784664.
94. Orphanet Urgences. Syndrome malin des neuroleptiques [Internet]. Disponible sur: http://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/SyndromeMalindesNeuroleptiques_FR_fr_EMG_ORPHA94093.pdf
95. Catassi C. Gluten Sensitivity. *Ann Nutr Metab.* 2015;67 Suppl 2:16-26. doi:10.1159/000440990 PubMed PMID: 26605537.
96. Le CRAT. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Allaitement Lithium. [Internet]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/11949>
97. Betterle C, Presotto F, Furmaniak J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *J Endocrinol Invest.* déc 2019;42(12):1407-33. doi:10.1007/s40618-019-01079-6 PubMed PMID: 31321757.

98. Orphanet. Maladie d'Addison [Internet]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/85138>
99. Barthel A, Benker G, Berens K, Diederich S, Manfras B, Gruber M, et al. An Update on Addison's Disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* févr 2019;127(2-03):165-75. doi:10.1055/a-0804-2715 PubMed PMID: 30562824.
100. Le CRAT. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Lithium – Grossesse [Internet]. 27 mars 2023. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/11974/>
101. Cuvelier É, Le Maoût M. Trouver son équilibre avec le LITHIUM. 1 juin 2023.
102. Élodie Cuvelier, Mathilde Le Maoût. Livret lithium reseau PIC. Version 2 Sept 2025 [Internet]. Disponible sur: https://reseau-pic.info/medicaments/pdf_2025/Carnet%20lithium%20Septembre%202025_V2.pdf
103. Gupta V, Mishra P, Mirdha P, Patil A. Lithium-induced Ebstein's Anomaly. *Heart Views Off J Gulf Heart Assoc.* 2024;25(4):267-9. doi:10.4103/heartviews.heartviews_72_24 PubMed PMID: 40488156; PubMed Central PMCID: PMC12139639.
104. Jordão I, Paiva P, Dias P, António N, Parente F. Health Literacy and Medication Adherence in Polypharmacy: A Systematic Review for Clinical Practice. *Cureus.* juill 2025;17(7):e88301. doi:10.7759/cureus.88301 PubMed PMID: 40831870; PubMed Central PMCID: PMC12360272.
105. Niot C, Cuvelier E, Leroy A, Vaiva G, Maron M, Cottencin O, et al. Clinical pharmacy activities specific to patients treated with lithium. *L'Encéphale.* mars 2025;S0013700625000120. doi:10.1016/j.encep.2024.11.019
106. Peet M, Harvey NS. Lithium maintenance: 1. A standard education programme for patients. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* févr 1991;158:197-200. doi:10.1192/bjp.158.2.197 PubMed PMID: 1707323.
107. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine.* 15 déc 2000;25(24):3186-91. doi:10.1097/00007632-200012150-00014 PubMed PMID: 11124735.
108. Rosa AR, Andrezza 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 CP EMH.* 5 déc 2006;2:34. doi:10.1186/1745-0179-2-34 PubMed PMID: 17147815; PubMed Central PMCID: PMC1716160.
109. 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.* déc 2018;18(1):37. doi:10.1186/s12888-018-1622-1
110. 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. doi:10.1016/s0920-9964(99)00130-9 PubMed PMID: 10785582.
111. Réseau PIC. Lithium [Internet]. 4 janv 2022. Disponible sur: https://reseau-pic.info/?page=../medicaments/fiches_2018/lithium.php

112. OMEDIT Bretagne. FICHE D'AIDE A LA PRISE EN CHARGE DES DIARRHEES [Internet]. 20 mars 2018. Disponible sur: <https://www.omeditbretagne.fr/wp-content/uploads/2020/01/b68f0a5d-1f7c-4f7e-b85d-7d49545d3ce8.pdf>
113. Ameli. Déshydratation [Internet]. 26 févr 2025. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/urgence/pathologies/deshydratation>
114. Ameli. Comprendre les risques liés aux médicaments et à la conduite d'un véhicule [Internet]. 26 févr 2025. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/medicaments/effets-secondaires-et-interactions-lies-aux-medicaments/comprendre-risques-lies-medicaments-conduite-vehicule#:~:text=Niveau%20,obtenus%20qu'avec%20une%20ordonnance>.
115. Ameli. Les symptômes, le diagnostic et l'évolution de l'hypothyroïdie [Internet]. 26 févr 2025. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/hypothyroïdie/symptomes-diagnostic-evolution>
116. Vidal. Les symptômes et les complications de l'IRC [Internet]. 26 févr 2020. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/reins-voies-urinaires/insuffisance-renale-chronique/symptomes-complications-diagnostic.html>
117. Beyer JL, Payne ME. Nutrition and Bipolar Depression. *Psychiatr Clin North Am.* mars 2016;39(1):75-86. doi:10.1016/j.psc.2015.10.003 PubMed PMID: 26876319.
118. Barbaresko J, Koch M, Schulze MB, Nöthlings U. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr Rev.* août 2013;71(8):511-27. doi:10.1111/nure.12035 PubMed PMID: 23865797.
119. Nettleton JA, Steffen LM, Mayer-Davis EJ, Jenny NS, Jiang R, Herrington DM, et al. Dietary patterns are associated with biochemical markers of inflammation and endothelial activation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr.* juin 2006;83(6):1369-79. doi:10.1093/ajcn/83.6.1369 PubMed PMID: 16762949; PubMed Central PMCID: PMC2933059.
120. Kilbourne AM, Rofey DL, McCarthy JF, Post EP, Welsh D, Blow FC. Nutrition and exercise behavior among patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* août 2007;9(5):443-52. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00386.x PubMed PMID: 17680914.
121. Łojko D, Stelmach-Mardas M, Suwalska A. Is diet important in bipolar disorder? *Psychiatr Pol.* 27 oct 2018;52(5):783-95. doi:10.12740/PP/OnlineFirst/78703
122. Li X, Liu F, Ding F, Ma X, Zhu Y. Exercise interventions for depressive, manic, and anxiety symptoms in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry.* 2025;16:1648008. doi:10.3389/fpsy.2025.1648008 PubMed PMID: 41058644; PubMed Central PMCID: PMC12497790.
123. Nguyen Ho PT, Ha PBT, Tong T, Bramer WM, Hofman A, Lubans DR, et al. Mechanisms Linking Physical Activity with Psychiatric Symptoms Across the Lifespan: A Systematic Review. *Sports Med Auckl NZ.* nov 2023;53(11):2171-90. doi:10.1007/s40279-023-01895-0 PubMed PMID: 37597100; PubMed Central PMCID: PMC10587276.
124. HAS. Guide des connaissances sur l'activité physique et la sédentarité [Internet]. 13 juill 2022. Disponible sur: <https://www.depression-bipolarite-pratique.com/wp-content/uploads/2023/02/APA-Guide-HAS.pdf>

125. HAS-Haute autorité de santé. La prescription d'activité physique adaptée (APA) [Internet]. 13 juill 2022. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/synthese_prescription_apa_vf.pdf
126. Teixeira PJ, Carraça EV, Markland D, Silva MN, Ryan RM. Exercise, physical activity, and self-determination theory: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 22 juin 2012;9:78. doi:10.1186/1479-5868-9-78 PubMed PMID: 22726453; PubMed Central PMCID: PMC3441783.
127. Romain AJ, Bernard P, Hokayem M, Gernigon C, Avignon A. Measuring the Processes of Change From the Transtheoretical Model for Physical Activity and Exercise in Overweight and Obese Adults. *Am J Health Promot AJHP.* mars 2016;30(4):272-8. doi:10.1177/0890117116633829 PubMed PMID: 27404063.
128. Maxime Tréhout, psychiatre, praticien hospitalier, MD PhD,. La pratique d'activité physique permet aux personnes souffrant de troubles mentaux d'améliorer leur santé tant physique que mentale. 16/52.
129. John W. Barnhill, MD, New York-Presbyterian Hospital. Présentation des troubles anxieux [Internet]. juill 2024. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-mentaux/anxi%C3%A9t%C3%A9-et-troubles-li%C3%A9s-au-stress/pr%C3%A9sentation-des-troubles-anxieux>
130. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry.* mars 2011;68(3):241-51. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.12 PubMed PMID: 21383262; PubMed Central PMCID: PMC3486639.
131. Spoorthy MS, Chakrabarti S, Grover S. Comorbidity of bipolar and anxiety disorders: An overview of trends in research. *World J Psychiatry.* 4 janv 2019;9(1):7-29. doi:10.5498/wjp.v9.i1.7 PubMed PMID: 30631749; PubMed Central PMCID: PMC6323556.
132. Cazard F, Ferreri F. Troubles bipolaires et troubles anxieux comorbides : impact pronostique et enjeux thérapeutiques. *L'Encéphale.* févr 2013;39(1):66-74. doi:10.1016/j.encep.2012.04.005
133. Anderson RA, Rees CS. Group versus individual cognitive-behavioural treatment for obsessive-compulsive disorder: a controlled trial. *Behav Res Ther.* janv 2007;45(1):123-37. doi:10.1016/j.brat.2006.01.016 PubMed PMID: 16540080.
134. Ott CA. Treatment of anxiety disorders in patients with comorbid bipolar disorder. *Ment Health Clin.* nov 2018;8(6):256-63. doi:10.9740/mhc.2018.11.256 PubMed PMID: 30397567; PubMed Central PMCID: PMC6213896.
135. Chen KW, Berger CC, Manheimer E, Forde D, Magidson J, Dachman L, et al. Meditative therapies for reducing anxiety: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Depress Anxiety.* juill 2012;29(7):545-62. doi:10.1002/da.21964 PubMed PMID: 22700446; PubMed Central PMCID: PMC3718554.
136. Kryger MH, PhD TR, PhD WCDM. Principles and practice of sleep medicine. 2016. (Elsevier - Health Sciences Division).
137. Geoffroy PA, Hoertel N, Etain B, Bellivier F, Delorme R, Limosin F, et al. Insomnia and hypersomnia in major depressive episode: Prevalence, sociodemographic characteristics and

- psychiatric comorbidity in a population-based study. *J Affect Disord.* 15 janv 2018;226:132-41. doi:10.1016/j.jad.2017.09.032 PubMed PMID: 28972930.
138. LeBlanc M, Mérette C, Savard J, Ivers H, Baillargeon L, Morin CM. Incidence and risk factors of insomnia in a population-based sample. *Sleep.* août 2009;32(8):1027-37. doi:10.1093/sleep/32.8.1027 PubMed PMID: 19725254; PubMed Central PMCID: PMC2717193.
139. Etain B, Milhiet V, Bellivier F, Leboyer M. Genetics of circadian rhythms and mood spectrum disorders. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* sept 2011;21 Suppl 4:S676-682. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.07.007 PubMed PMID: 21835597.
140. Coelho J, Samalin L, Yroni A, Iftimovici A, Philip P, Micoulaud-Franchi JA. La santé du sommeil comme marqueur et cible d'intervention dans les troubles psychiatriques. *médecine/sciences.* mai 2025;41(5):477-89. doi:10.1051/medsci/2025065
141. CHUV- Centre de recherche et d'investigation sur le sommeil. L'hygiène du sommeil [Internet]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/sommeil/cirs-home/patients-et-familles/bien-dormir/lhygiene-du-sommeil>
142. Tollitte A. Arthur Tollitte. L'accompagnement d'un patient traité par sels de lithium : la nécessité d'une vigilance particulière. *Sciences pharmaceutiques.* hal-05027612. UNIVERSITÉ DE LORRAINE; 2024.
143. Base de Données Publique des Médicaments. DAFALGAN 1000 mg, comprimé pelliculé [Internet]. 2 janv 2025. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/62887947/extrait#tab-rcp>
144. Base de Données Publique des Médicaments. IBUPROFENE BIOGARAN CONSEIL 400 mg, comprimé pelliculé [Internet]. 10 juill 2006. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/60073914/extrait>
145. Nunes RP. Lithium interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs and diuretics – A review. *Arch Clin Psychiatry São Paulo.* avr 2018;45(2):38-40. doi:10.1590/0101-60830000000153
146. Unité de pharmacogénétique et psychopharmacologie clinique. Recommandations sur le suivi des paramètres cliniques et de laboratoire lors d'un traitement au lithium. Version 16 160524 [Internet]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/dp/documents/dp-uppc-lithium.pdf>
147. HUG- Hôpitaux Universitaires Genève. Antiacides [Internet]. 31 mai 2024. Disponible sur: <https://www.hug.ch/atlas-sante/traitement/antiacides>
148. Base de Données Publique des Médicaments. GAVISCON, suspension buvable en sachet [Internet]. 12 janv 2024. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/66116589/extrait#tab-notice>
149. MSD. Édition professionnelle du Manuel MSD. Troubles gastro-intestinaux Constipation [Internet]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troublesgastro-intestinaux/symptomes-des-troubles-gastro-intestinaux/constipation>

150. Vidal. Constipation : nouvelles recommandations de la Société Nationale Française de ColoProctologie [Internet]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/20683constipation-nouvelles-recommandations-de-la-societe-nationale-francaise-de-colo-proctologie.html>
151. HAS-Haute autorité de santé. Avis commission de transparence HAS TERALITHE. 7 sept 2011.
152. HAS-Haute autorité de santé. Troubles bipolaires : repérage et diagnostic en premier recours. Juin 2014.
153. Bidmon S, Terlutter R. Gender Differences in Searching for Health Information on the Internet and the Virtual Patient-Physician Relationship in Germany: Exploratory Results on How Men and Women Differ and Why. *J Med Internet Res*. 22 juin 2015;17(6):e156. doi:10.2196/jmir.4127 PubMed PMID: 26099325; PubMed Central PMCID: PMC4526954.
154. Forlenza OV, Hajek T, Almeida OP, Beunders AJM, Blumberg HP, Briggs FBS, et al. Demographic and clinical characteristics of lithium-treated older adults with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. nov 2022;146(5):442-55. doi:10.1111/acps.13474 PubMed PMID: 35837985; PubMed Central PMCID: PMC9588573.
155. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2003.
156. Shrank WH, Patrick AR, Brookhart MA. Healthy user and related biases in observational studies of preventive interventions: a primer for physicians. *J Gen Intern Med*. mai 2011;26(5):546-50. doi:10.1007/s11606-010-1609-1 PubMed PMID: 21203857; PubMed Central PMCID: PMC3077477.
157. Bispo Júnior JP. Social desirability bias in qualitative health research. *Rev Saude Publica*. 2022;56:101. doi:10.11606/s1518-8787.2022056004164 PubMed PMID: 36515303; PubMed Central PMCID: PMC9749714.

UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025/2026

Nom : KOBROSLY

Prénom : HUSSEIN

Titre de la thèse :

ACCOMPAGNEMENT OFFICINAL DES PATIENTS SOUS LITHIUM : ATTENTES DES PATIENTS ET
FAISABILITÉ EN OFFICINE.

Mots-clés : Lithium, troubles bipolaires, entretien pharmaceutique, sécurisation de la dispensation, iatrogénie, observance.

Résumé :

La prise en charge des troubles bipolaires constitue un enjeu majeur de santé publique, pour lesquels le lithium demeure le traitement de référence. Parallèlement, l'utilisation de ce médicament requiert une grande vigilance en raison de sa marge thérapeutique étroite et de son risque iatrogène important.

Ce travail vise à réaliser une analyse croisée des attentes des patients sous lithium et des pratiques des pharmaciens, afin de comprendre les besoins réels en matière d'accompagnement ainsi que les freins à sa mise en place à l'officine.

Les enquêtes révèlent que 96 % des patients subissent des effets indésirables, conduisant 26 % d'entre eux à un arrêt brutal du traitement. Face à ce constat, 52 % des patients se déclarent favorables à un accompagnement officinal dédié, plébiscitant en priorité la prévention des interactions médicamenteuses (63%) et la gestion des effets indésirables (52%). Du côté des pharmaciens, bien que la prévention des surdosages soit perçue comme une priorité absolue, 66 % des pharmaciens n'ont jamais dispensé de conseils spécifiques au lithium. Le manque de temps s'impose comme le frein principal 83 %, rendant le format classique des entretiens pharmaceutiques inadapté.

Ces résultats objectivent un écart réel entre les besoins exprimés par les patients et les pratiques actuelles en officine, tout en identifiant les leviers nécessaires à sa réduction. Ils posent les fondations théoriques pour la conceptualisation future d'un entretien sécurisé lithium (ESL), un modèle d'intervention court destiné à optimiser l'observance et prévenir les risques de surdosage lors de la dispensation.

Membres du jury :

Président : PROFESSEURE DUMONT Julie, Professeure des universités, Faculté de Pharmacie, Lille.

Directeur de thèse : DOCTEUR CUVELIER Élodie, Maître de Conférence des Universités, Faculté de Pharmacie, Lille, Praticien hospitalier, CHU Lille.

Membre extérieur : DOCTEUR KRAYANI Hussein, Pharmacien adjoint, Lille.