



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2018
FACULTE DE PHARMACIE

MEMOIRE
du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
de PHARMACIE

Soutenu devant le Jury Interrégional
Le 14 novembre 2018

Par Charles GRAPINET
né le 18/11/1991

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

THESE
pour le DIPLOME D'ETAT
de DOCTEUR en PHARMACIE

Quelle place pour le lithium dans la prise en charge
thérapeutique des patients traités pour troubles bipolaires
au Centre Psychothérapique de Nancy
entre 2013 et 2016 ?

Membres du Jury

Président : M. le Docteur Stéphane GIBAUD, MCU-PH, Pharmacien, Centre Hospitalier de l'Ouest Vosgien

Juges : M. le Professeur Jean Pierre KAHN, PU-PH, Psychiatre, Centre Psychothérapique de Nancy
Mme le Docteur Virginie NERICH, MCU-PH, Pharmacien, CHU de Besançon
M. le Docteur Sébastien GEORGET, PH, Pharmacien, Centre Psychothérapique de Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2018-2019

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référent dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Dominique DECOLIN

Responsabilités

Filière Officine

Filière Industrie

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSAIA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Claude VIGNERON

-

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Alain NICOLAS

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique

Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAZ	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA ☒	86	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

☒ *En attente de nomination*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Sébastien GEORGET,

Pharmacien et Praticien Hospitalier,

Chef du Pôle Transversal Médico-Technique et Clinique et Chef du service Pharmacie du Centre Psychothérapique de Nancy,

Je vous suis reconnaissant pour le temps que vous m'avez consacré, pour vos conseils et pour le savoir que vous m'avez transmis durant l'année d'exercice dans votre service. Merci pour votre soutien dans la réalisation de ce travail.

A mon président de jury, Monsieur le Docteur Stéphane GIBAUD,

Maître de conférences en pharmacie clinique et Praticien Hospitalier,

Chef de service de la pharmacie du Centre Hospitalier de l'Ouest Vosgien,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et je vous en remercie. Je tiens également à vous remercier pour l'accueil que vous m'avez fait dans votre service et pour votre enseignement pendant mon internat. Veuillez trouver l'expression de ma reconnaissance la plus sincère.

A mon juge, Monsieur le Professeur Jean-Pierre KAHN,

Professeur en Psychiatrie et Praticien Hospitalier,

Chef Adjoint du pôle de Psychiatrie et Psychologie Clinique de Toul et Pont à Mousson au Centre Psychothérapique de Nancy,

Responsable du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – Addictovigilance de Nancy,

Je vous adresse mes sincères remerciements pour avoir accepté de m'encadrer et pour avoir été le moteur de ce projet. Travailler avec vous a été pour moi un véritable honneur. Je vous remercie infiniment d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Veuillez trouver dans ce travail toute l'expression de ma sincère admiration et de mon profond respect.

A mon juge, Madame le Docteur Virginie NERICH,

MCU-PH en Pharmacie clinique à la Faculté de Pharmacie de Besançon et CHU de Besançon,

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez suscité pour ce travail, pour l'ensemble de vos enseignements pendant ma formation initiale à la Faculté de Pharmacie de Besançon et pour vos précieux conseils professionnels. La complexité des agendas vous empêchant malheureusement de voir l'aboutissement de cette thèse lors de la soutenance orale, veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma plus vive reconnaissance.

A tous les membres de la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles du Centre Psychothérapique de Nancy ayant permis à ce travail de voir le jour, soyez assurés de ma profonde reconnaissance pour votre participation et votre implication.

A Madame le Docteur Daniela DOBRE, Médecin responsable du Département d'Information Médicale du Centre Psychothérapique de Nancy, je vous remercie pour avoir réalisé la sélection des patients correspondants aux critères d'inclusion de l'étude et pour vos conseils méthodologiques.

A Monsieur le Professeur Samuel LIMAT, coordonateur interrégional du Diplôme d'Etude Spécialisé de Pharmacie. Je vous remercie pour vos enseignements universitaires lors de ma formation initiale à la Faculté de Pharmacie de Besançon.

A Madame le Professeur Béatrice DEMORE, coordonatrice régionale du Diplôme d'Etude Spécialisé de Pharmacie. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre bienveillance et pour l'ensemble de vos enseignements.

Aux praticiens qui m'ont formé et fait partager leurs expériences lors de mon internat, je vous adresse toute ma sympathie et ma reconnaissance,

Mme Christine DETOUL, Mme Isabelle GINDRE, Mme Nathalie COMMUN, Mme Laetitia ALBERTINI, M. Stéphane GIBAUD, M. David ATTIVI, Mme Claire ZEGMOULI, Mme Blandine SCHRINNER, Mme Monique LUX, Mme Bérengère VIDAL, M. François LETREGUILLY, Mme Clara JOLY, M. Alain NICOLAS, M. André GIESENFELD, M. Thierry THOMAS, Mme Brigitte HEULS, M. Sébastien GEORGET, M. Nicolas GRUNWALD, M. Pierre GILLET, Mme Nadine PETITPAIN, Mme Lucie JAVOT, Mme Mélissa YELEHE-OUKOUMA, Mme Dominique SWIEGOT, Mme Sophie CHARROIS-SCIAUDEAU, Mme Anne CHARGOIS...

A ma famille,

Mon père et ma mère que j'aime et dont je suis fier, je vous remercie de toutes les valeurs que vous m'avez inculquées et pour les moments partagés en famille qui sont si importants.

Mon frère Arnaud et mes sœurs Axelle et Milka, je vous remercie pour tous les moments de joie partagés et envisage déjà avec plaisir ceux à venir.

A ma bien-aimée Claire, avec qui je partage tant de bons moments. J'espère plus que tout continuer à avancer avec toi dans la même direction. Je te remercie infiniment pour le soutien que tu m'as apporté lors de la rédaction de ce travail.

A ma grand-mère Marie-Colette et mon grand-père Gaston qui ne sont plus là pour me voir terminer mes études. Je pense à vous très souvent et je sais que vous seriez très fiers de ma réussite. Je ne vous oublie pas.

A ma grand-mère Micky et mon grand-père Jean-Marie. Je vous remercie pour votre soutien indéfectible et votre affection qui m'ont donné la force d'arriver au bout de mes études.

A mes amis,

A toute l'équipe des Nancéiennes,

Vous qui avez fait que je me suis si bien intégré en Lorraine. Vous avez fait de l'internat une expérience hors du commun ! Merci pour toutes ces soirées folles !

Arnaud Potier, Arnaud Maget, les quatre fantastiques (La Dudette, Paul Bocuse, Pierre Laineux et Graponey), Quintal, Lounisse, Ludovic, Lequinion, Professeur Fibrine, Mél, François, Mike, Loïc, Daniel, Robin, Stéphane, Fabien, Céline, Florence, Kévin, Elise, Esther, Laure, Guillaume, Alexis, Jordan, Marie, Anne-Pauline, Valentin, Anne-Souche, Jérémy, Chrystel, Gabriel, Vincent !

A la folle équipe de Neuneu,

Flore, Bonnamy, Ngoc-Hanh, Jérémy, Camille, Ludovic, Clément...

A l'équipe Parisienne,

Laurent, Demanthi, Camille, Marie, Aurélie, Mony, Bopha, Céline...

A l'équipe Bisontine,

François, Paul, Robin, Maitre Roche, Tim, Berny, David, Camille, Mathilde et les pharmaciens Yassine, Paul, Olga....

Aux amis et collègues du Centre Psychothérapique de Nancy,

Aurélien, Céline, Valérie, Jennifer, Aicha, Vincent, Jean-Alain et tous les autres !
J'ai passé une super année dans cette équipe !

Table des matières

Liste des abréviations	13
Table des illustrations	14
Introduction	15
Première partie : Recommandations pour le traitement pharmacologique du trouble bipolaire	18
1. Fondement des recommandations	19
2. Traitement de l'épisode maniaque.....	20
3. Traitement de l'épisode hypomaniaque	22
4. Traitement de la dépression bipolaire.....	22
4.1. Dépression du patient bipolaire de type I.....	22
4.2. Dépression du patient bipolaire de type II.....	25
5. Traitement d'entretien.....	27
5.1. Traitement d'entretien du trouble bipolaire de type I	28
5.2. Traitement d'entretien du trouble bipolaire de type II	30
6. Tolérance et sécurité des traitements.....	31
7. Dosages sériques des médicaments	34
Deuxième partie : Étude sur la place du lithium dans la prise en charge thérapeutique des patients traités pour troubles bipolaires au Centre Psychothérapique de Nancy entre 2013 et 2016	35
1. Contexte de l'étude	36
2. Objectifs de l'étude.....	39
3. Matériels et méthode	39
3.1. Cadre et population de l'étude	39
3.2. Recueil des données	40
3.3. Donnée recueillies.....	40
3.4. Analyse des données	41

4. Résultats.....	42
4.1. Cadre et population de l'étude	42
4.2. Bilan pré-thérapeutique	43
4.3. Traitements pharmacologiques prescrits	44
4.3.1. A la sortie d'hospitalisation	44
4.3.2. Après un an de suivi	46
4.4. Dosages sériques du lithium et des dérivés du valproate	48
5. Discussion	49
5.1. Analyse des principaux résultats et études comparatives	49
5.2. Limitations et biais de l'étude	51
5.3. Explications.....	52
5.4. Pistes d'amélioration	53
6. Conclusion	55
Bibliographie	57

Liste des abréviations

(Bi) : en bithérapie
(Mo) : en monothérapie
(Tri) : en trithérapie
adj : Adjuvant
ALAT : Alanine Aminotransférases
Ap1G : Antipsychotique de première génération
Ap2G : Antipsychotique de deuxième génération
ASAT : Aspartate Aminotransferase
ATD : Antidépresseurs
CANMAT : *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*
CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, 10^{ème} révision
CIM-11 : Classification Internationale des Maladies, 11^{ème} révision
CKD-EPI : Chronic Kidney Disease EPIdemiology collaboration
CME : Commission Médicale d'Etablissement
COMEDIMS : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
DK : Danemark
DSM 5 : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* / Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
DVP : Dérivé du valproate
ECNP : European College of Neuropsychopharmacology
FR : France
HDL : *High-Density Lipoprotein* / Lipoprotéine de haute densité
IMAO : Inhibiteur de Monoamine Oxydase
IRSNA : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISBD : *International Society for Bipolar Disorders*
ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
LDL : *Low-Density Lipoprotein* / Lipoprotéine de basse densité
Li : Lithium
LP : Libération prolongée
NFS : Numération Formule Sanguine
PO : *Per os*
SE : Suède
TACFA : Tachyarythmie Complète par Fibrillation Auriculaire
TDM : Tomodensitométrie
TR : Thyrorégulateur
TSH : *Thyroid-Stimulating Hormone* / Thyréostimuline
UK : *United Kingdom* / Grande-Bretagne
USA : *United States of America* / Etats-Unis d'Amérique
βHCG : Hormone Chorionique Gonadotrope

Table des illustrations

Tableau I. Hiérarchie des médicaments à prescrire pour le traitement de l'épisode maniaque	21
Tableau II. Hiérarchie des médicaments à prescrire pour le traitement de l'épisode dépressif du patient bipolaire de type I	24
Tableau III. Hiérarchie des médicaments à prescrire pour le traitement de l'épisode dépressif du patient bipolaire de type II	26
Tableau IV. Hiérarchie des traitements à prescrire pour le traitement d'entretien du trouble bipolaire de type I	29
Tableau V. Hiérarchie des traitements à prescrire pour le traitement d'entretien du trouble bipolaire de type II	30
Tableau VI. Bilan biologique pré-thérapeutique recommandé.....	32
Tableau VII. Principaux effets indésirables des traitements du trouble bipolaire ...	33
Tableau VIII. Synthèse de la littérature internationale sur le taux de lithium prescrit pour le traitement des patients bipolaires	38
Tableau IX. Caractéristiques de la population étudiée lors de la première hospitalisation au CPN pour trouble bipolaire.....	43
Tableau X. Bilans pré-thérapeutiques réalisés en fonction des molécules prescrites à la sortie de la première hospitalisation au CPN pour trouble bipolaire.....	44
Tableau XI. Molécules prescrites à la sortie de la première hospitalisation au CPN pour trouble bipolaire et après un an de suivi.....	47
Tableau XII. Associations des traitements à la sortie de la première hospitalisation au CPN pour trouble bipolaire et après un an de suivi	47
Tableau XIII. Dosages sériques du lithium et valproate avant la sortie de la première hospitalisation et à l'entrée en ré-hospitalisation	48

Introduction

Le trouble bipolaire est une pathologie chronique débutant chez l'adulte jeune, avec une prévalence estimée dans la population générale de 1 %. Il s'agit d'un trouble récurrent de l'humeur alternant des phases d'expansion de l'humeur avec une augmentation de l'énergie et des activités (manie ou hypomanie), et des baisses de l'humeur (dépression), avec des intervalles libres plus ou moins longs. De nombreuses comorbidités sont associées et des symptômes psychotiques peuvent accompagner cette pathologie psychiatrique (1).

Selon la 5^{ème} édition du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux, ce trouble se subdivise en plusieurs types, dont :

- Le trouble bipolaire de type I : le patient doit présenter au minimum un épisode maniaque (les épisodes dépressifs majeurs sont caractéristiques mais ne sont pas nécessaires au diagnostic).
- Le trouble bipolaire de type II : au minimum un épisode hypomaniaque et un épisode dépressif majeur sont nécessaires au diagnostic.

La définition du trouble bipolaire de la Classification internationale des maladies (CIM) 10^{ème} édition, publiée en 1990 par l'Organisation Mondiale de la Santé, ne distingue qu'une catégorie de trouble bipolaire, avec néanmoins des sous-catégories en fonction de l'intensité des épisodes maniaques et dépressifs et l'existence ou non de troubles psychotiques (2). Une 11^{ème} version de la CIM sera présentée à l'Assemblée Mondiale de la Santé en 2019 et entrera en vigueur au 1^{er} janvier 2022 dans les 194 États Membres. Dans cette nouvelle version, la classification des troubles bipolaires est plus proche de celle du DSM 5 (3,4). Les troubles bipolaires y sont par exemple subdivisés en trouble bipolaire de type I et trouble bipolaire de type II (4).

Les épisodes maniaques et les épisodes dépressifs sévères avec idées suicidaires et/ou délirantes nécessitent une hospitalisation en milieu psychiatrique, permettant de protéger le patient et de conduire un traitement adapté (5). Au cours de cette hospitalisation, des traitements pharmacologiques de l'épisode aigu sont mis en place et dépendent des symptômes du patient et du type de trouble bipolaire. Après le traitement de l'épisode aigu, un traitement d'entretien à long terme est instauré (1). Pendant les phases inter-épisodes, un suivi ambulatoire régulier est nécessaire, permettant d'adapter le traitement pharmacologique. Il est réalisé par des médecins libéraux ou des psychiatres qui exercent notamment dans des Centres Médico-Psychologiques.

Le Centre Psychothérapique de Nancy est un établissement public spécialisé en Psychiatrie. Il comprend notamment, quatre pôles de psychiatrie générale pour adultes, un pôle universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent et un Centre Expert pour les Troubles Bipolaires (6). Une des missions de l'établissement est d'entreprendre des démarches d'évaluation et d'amélioration des pratiques en vue d'optimiser la prise en charge thérapeutique des patients.

De nombreuses recommandations nationales ou internationales ont été publiées ces dernières années pour essayer de synthétiser les connaissances sur la prise en charge thérapeutique du trouble bipolaire (Haute Autorité de Santé en France, National Institute for Health and Care Excellence au Royaume-Uni...). Depuis 2013, les groupes d'experts du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) et de *l'International Society for Bipolar Disorders* (ISBD) associent leurs efforts pour publier des recommandations de prise en charge basées sur l'ensemble des connaissances scientifiques de cette maladie. Actuellement, les publications communes de ces deux sociétés savantes font figures de références.

Le travail que nous avons réalisé est une évaluation de la prise en charge médicamenteuse du trouble bipolaire dans notre établissement. Bien que le lithium soit la molécule de référence pour le traitement d'entretien de cette maladie, il nous semblait être en pratique sous prescrit. Ainsi, il est apparu intéressant d'évaluer si la prise en charge pharmacologique du trouble bipolaire était conforme aux recommandations actuelles.

Dans une première partie, nous allons développer les recommandations de prise en charge pharmacologique des troubles bipolaires. Dans une seconde partie, nous présenterons l'évaluation de la prise en charge médicamenteuse qui a été menée au Centre Psychothérapique de Nancy, sur 98 patients hospitalisés entre 2013 et 2016 au regard de ces recommandations.

Première partie :
**Recommandations pour le traitement
pharmacologique du trouble bipolaire**

1. Fondement des recommandations

Les preuves d'efficacité, de tolérance et de sécurité d'un traitement constituent la base scientifique des recommandations qui sont formulées de façon régulière par les groupes d'experts. Le rôle de ces derniers consiste à décider dans quelle mesure les résultats des recherches peuvent s'appliquer à la situation clinique concrète du patient, son état de santé et ses préférences. L'utilisation systématique par les cliniciens d'algorithmes décisionnels issus des recommandations améliore la prise en charge globale des patients et contribue au développement d'une médecine plus méthodologique et basée sur la connaissance scientifique (7).

Les stratégies thérapeutiques détaillées dans les parties suivantes s'appuient sur les recommandations des experts du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* et de *l'International Society for Bipolar Disorders* publiées en 2018, qui prennent en considération l'efficacité, la tolérance et la sécurité de chaque traitement (8). Les niveaux de preuves décrits correspondent aux critères suivants :

- Niveau 1 : une méta-analyse avec un intervalle de confiance étroit ou un essai en double aveugle répliqué comparatif randomisé qui comprend une comparaison au placebo ou à un contrôle actif (avec $n \geq 30$ dans chaque bras de traitement actif) ;
- Niveau 2 : une méta-analyse avec un intervalle de confiance large ou un essai en double aveugle répliqué comparatif randomisé qui comprend une comparaison au placebo ou à un contrôle actif (avec $n \geq 30$ dans chaque bras de traitement actif) ;
- Niveau 3 : au moins un essai en double aveugle répliqué comparatif randomisé qui comprend une comparaison au placebo ou à un contrôle actif (avec $n = 10$ à 29 dans chaque bras de traitement actif) ou donnée de l'autorisation de mise sur le marché ;
- Niveau 4 : essais non contrôlés, cas rapportés ou avis d'experts.

2. Traitement de l'épisode maniaque

Environ la moitié des patients répondent à une monothérapie adaptée, avec une amélioration significative des symptômes maniaques dans les 3 à 4 semaines. La prise en charge de l'épisode maniaque nécessite d'arrêter les médicaments pouvant aggraver ou prolonger les symptômes, notamment les antidépresseurs (9).

Les molécules recommandées en première ligne ont montré des efficacités comparables pour la prise en charge des épisodes maniaques. Les traitements recommandés en seconde ligne ont également de bons niveaux de preuves d'efficacité mais présentent une tolérance moindre. La preuve d'efficacité est en revanche limitée pour les molécules de troisième ligne (tableau I) (8).

Des données semblent indiquer que lorsque des symptômes dépressifs s'associent à la manie (10% à 30% des cas), il est préférable d'utiliser des antipsychotiques atypiques et des dérivés du valproate de sodium (8,10).

En 2013, le CANMAT et l'ISBD recommandaient déjà à peu près la même stratégie thérapeutique pour prendre en charge l'épisode maniaque. En effet, le lithium, les dérivés du valproate, la quétiapine, la rispéridone, l'aripiprazole, l'asénapine et la palipéridone étaient déjà toutes recommandées en première ligne. L'olanzapine et la ziprasidone ont été déclassées en seconde ligne à partir de 2018, notamment en raison d'une tolérance moindre de ces deux molécules (8,11).

Tableau I. Hiérarchie des médicaments à prescrire pour le traitement de l'épisode maniaque (8)

Première ligne	Niveau de preuve d'efficacité
Lithium	●
Quétiapine	●
Dérivé du valproate	●
Asénapine ¹	●
Aripiprazole	●
Palipéridone	●
Rispéridone	●
Cariprazine ¹	●
Quétiapine + Li/DVP	●
Aripiprazole + Li/DVP	●
Rispéridone + Li/DVP	●
Asénapine ¹ + Li/DVP	●
Deuxième ligne	Niveau de preuve d'efficacité
Olanzapine	●
Carbamazépine	●
Olanzapine + Li/DVP	●
Lithium + DVP	◐
Ziprasidone ¹	●
Halopéridol	●
Troisième ligne	Niveau de preuve d'efficacité
Carbamazépine/oxcarbazépine + Li/DVP	◐
Chlorpromazine	◐
Clonazépam	◐
Clozapine	◐
Halopéridol + Li/DVP	◐
Tamoxifène	◐
Tamoxifène + Li/DVP	◐

● Niveau 1 de preuve ◐ Niveau 2 de preuve ◑ Niveau 3 de preuve ◒ Niveau 4 de preuve

Li : lithium ; DVP : dérivé du valproate

1 : molécule non commercialisée en France

3. Traitement de l'épisode hypomaniaque

Les principes généraux du traitement de la manie s'appliquent à l'hypomanie. La prise en charge de l'épisode hypomaniaque nécessite en théorie l'arrêt des médicaments qui peuvent aggraver ou prolonger les symptômes, notamment les antidépresseurs (8).

Très peu de médicaments ont été étudiés dans la prise en charge de l'hypomanie. Aucune donnée n'est notamment disponible avec les molécules standards pour le traitement de la manie. Par défaut, les molécules utilisées en pratique sont les thymorégulateurs tels que le lithium, les dérivées du valproate de sodium et/ou les antipsychotiques atypiques (8).

4. Traitement de la dépression bipolaire

Les patients souffrant de dépression survenant dans le contexte de trouble bipolaire sont souvent mal diagnostiqués, car les épisodes de manie ou d'hypomanie peuvent être difficiles à établir rétrospectivement (particulièrement les épisodes légers ou modérés qui n'ont pas nécessité d'hospitalisation). Ainsi, les cliniciens doivent être vigilants lors d'un diagnostic de dépression et rechercher systématiquement des antécédents de symptômes maniaques ou hypomaniaques (8).

Les principes généraux de la prise en charge pharmacologique de la dépression chez les patients atteints de trouble bipolaire de type I ou II sont assez proches et sont détaillés dans les sous-parties suivantes.

4.1. Dépression du patient bipolaire de type I























Plusieurs molécules recommandées en première et seconde ligne ont montré de bonnes preuves d'efficacité pour la prise en charge des épisodes dépressifs chez les patients bipolaires de type I (tableau II) (8).

Alors que certaines études individuelles n'ont pas réussi à démontrer l'efficacité de la thérapie adjuvante par antidépresseur, une méta-analyse récente soutient son intérêt, mais avec une efficacité faible (12). L'utilisation d'antidépresseurs induit par ailleurs un risque de virage maniaque ou de cycles rapides (13). Idéalement ils devraient être évités, ou utilisés avec prudence chez les patients ayant des antécédents de manie ou hypomanie induite par un antidépresseur, une symptomatologie mixte actuelle ou prédominante ou des cycles rapides. Par précaution, les patients et sa famille devraient recevoir une éducation concernant les symptômes d'alerte précoce de changement d'humeur ou d'accélération du cycle et les antidépresseurs devraient être interrompus le cas échéant. A noter que la monothérapie par antidépresseur n'est jamais justifiée en raison du risque de virage maniaque et d'induction de cycles rapides (8).

Les molécules de troisième ligne ont des preuves d'efficacité limitées et les antidépresseurs tels que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline et les inhibiteurs de la monoamine oxydase peuvent être utilisés en association à d'autres molécules anti-maniaques (tableau II). Ces antidépresseurs ont cependant une propension plus élevée que les autres à induire un virage maniaque et provoquer une déstabilisation de l'humeur (8).

En 2013, le CANMAT et l'ISBD recommandaient déjà à peu près la même stratégie thérapeutique pour traiter la dépression du patient bipolaire de type I. En effet, les molécules de première ligne étaient déjà le lithium, la quétiapine et la lamotrigine. Les dérivés du valproate de sodium étaient déjà les molécules à employer en seconde ligne de traitement. Enfin, l'utilisation de la carbamazépine ou l'olanzapine en troisième ligne était déjà appuyée par les experts (8,11).

Tableau II. Hiérarchie des médicaments à prescrire pour le traitement de l'épisode dépressif du patient bipolaire de type I (8)

Première ligne	Niveau de preuve d'efficacité
Quétiapine	
Lurasidone ¹ + Li/DVP	
Lithium	
Lamotrigine	
Lurasidone ¹	
Lamotrigine (adj)	
Seconde ligne	Niveau de preuve d'efficacité
Dérivé du valproate	
ISRS / bupropion (adj)	
Cariprazine ¹	
Olanzapine-Fluoxétine	
Troisième ligne	Niveau de preuve d'efficacité
Aripiprazole (adj)	
Armodafinil ¹ (adj)	
Asénapine ¹	
Carbamazépine	
Acide eicosapentaénoïque ¹ (adj)	
Kétamine IV (adj)	
Lévothyroxine (adj)	
Modafinil (adj)	
N-acétylcystéine	
Olanzapine	
Pramipexole (adj)	
IMAO / IRSNA (adj)	

 Niveau 1 de preuve  Niveau 2 de preuve  Niveau 3 de preuve  Niveau 4 de preuve

IV : intraveineuse ; adj : adjuvant ; IMAO : inhibiteur de monoamine oxydase ; IRSNA : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ; Li : lithium ;

DVP : dérivé du valproate

















1 : molécule non commercialisée en France

4.2. Dépression du patient bipolaire de type II

La quétiapine est la seule molécule recommandée en première ligne pour le traitement de la dépression du patient bipolaire de type II. Une analyse groupée de cinq essais a démontré que la quétiapine était supérieure au placebo dans la dépression bipolaire en général. Les molécules recommandées en deuxième ligne ont quant à elles montré des preuves d'efficacité modérées (tableau III) (8).

En 2013, le CANMAT et l'ISBD recommandaient déjà à peu près la même stratégie thérapeutique pour traiter la dépression du patient bipolaire de type II. En effet, la quétiapine était déjà la seule molécule à prescrire en première ligne. Le lithium et la lamotrigine étaient aussi des molécules recommandées en seconde ligne. En revanche, les monothérapies par antidépresseurs n'étaient recommandées qu'en troisième ligne de traitement (8,11).

Tableau III. Hiérarchie des médicaments à prescrire pour le traitement de l'épisode dépressif du patient bipolaire de type II (8)

Première ligne	Niveau de preuve d'efficacité
Quétiapine	
Seconde ligne	Niveau de preuve d'efficacité
Lithium	
Lamotrigine	
Bupropion (adj)	
Sertraline	
Venlafaxine	
Troisième ligne	Niveau de preuve d'efficacité
Agomélatine (adj)	
Dérivé du valproate	
Acide eicosapentaénoïque ¹ (adj)	
Fluoxétine	
Kétamine (IV ou sublinguale) (adj)	
N-acétylcystéine	
Pramipexole (adj)	
Hormone T3/T4	
Tranlycypromine	
Ziprasidone ¹	

 Niveau 1 de preuve  Niveau 2 de preuve  Niveau 3 de preuve  Niveau 4 de preuve

IV: intraveineuse ; adj : adjuvant

1 : molécules non commercialisées en France

5. Traitement d'entretien

Les personnes atteintes de troubles bipolaires ont besoin d'un traitement d'entretien pour éviter la survenue postérieure d'épisodes aigus, réduire les symptômes résiduels et restaurer la qualité de vie (8). Les facteurs de risque de récurrence d'un épisode aigu sont multiples et l'absence de traitement a montré un effet favorisant de la récurrence (19 à 25 % de récurrence avec traitement, contre 23 à 40 % sans traitement) (14).

Il existe de plus en plus d'arguments qui suggèrent que la maladie bipolaire peut être une maladie neuroprogressive, dans laquelle les récurrences sont associées à des réductions du volume de la matière grise et de la substance blanche du cerveau, une aggravation des troubles cognitifs, une diminution de la récupération inter-épisode, un taux plus élevé et une gravité des rechutes, ainsi qu'un taux réduit de réponse aux traitements (15). L'instauration d'un traitement d'entretien efficace dès le début de la maladie a montré un effet de diminution de l'atteinte cognitive, de préservation de la plasticité cérébrale et de diminution de la progression globale de la maladie, en particulier chez les patients sans récurrence de trouble de l'humeur (16–18). Il est donc important qu'un traitement au long cours soit amorcé, même après un premier épisode (19).

Le choix du ou des médicaments utilisés dans le traitement d'entretien doit être discuté avec le patient et ses proches. Ce choix s'appuie sur la base de la connaissance scientifique sur l'efficacité, de la réponse actuelle et antérieure du patient, de la sécurité et tolérance de chaque médicament, de la polarité de l'épisode prédominant et des caractéristiques cliniques qui peuvent influencer le pronostic (8).

Les principes du traitement pharmacologique d'entretien sont différents si le patient est bipolaire de type I ou II. Ils sont détaillés dans les sous-parties suivantes.

5.1. Traitement d'entretien du trouble bipolaire de type I

Trois molécules présentent des arguments (essais cliniques, indications de l'autorisation de mise sur le marché) pour soutenir leur utilisation en première ligne dans le traitement d'entretien des troubles bipolaires de type I (tableau IV) (8). Le lithium est la molécule à prescrire en première intention et plusieurs études suggèrent qu'elle pourrait être supérieure à la quétiapine pour protéger le patient contre la réduction du volume de la matière grise et de la substance blanche du cerveau, ainsi que contre la survenue de troubles cognitifs (8,20,21).

Chez les patients qui répondent insuffisamment à la première ligne, des traitements de seconde ou troisième ligne, présentant des preuves d'efficacité modérées ou faibles, peuvent être prescrits (tableau IV) (8).

En 2013, le CANMAT et l'ISBD recommandaient déjà à peu près la même stratégie thérapeutique pour le traitement d'entretien du patient bipolaire de type I. En effet, le lithium, la quétiapine, les dérivés du valproate, la lamotrigine et l'aripiprazole étaient déjà toutes recommandées en première ligne. L'olanzapine et la rispéridone ont été déclassées en seconde ligne à partir de 2018, notamment en raison d'une tolérance moindre de ces molécules. L'utilisation en deuxième ligne de la carbamazépine et la palipéridone était déjà appuyée par les experts (8,11).

Tableau IV. Hiérarchie des traitements à prescrire pour le traitement d'entretien du trouble bipolaire de type I (8)

Première ligne	Niveau de preuve d'efficacité
Lithium	●
Quétiapine	●
Dérivés du valproate	●
Lamotrigine	●
Asénapine ¹	●
Quétiapine + Li/DVP	●
Aripiprazole + Li/DVP	●
Aripiprazole	●
Aripiprazole LP	●
Seconde ligne	Niveau de preuve d'efficacité
Olanzapine	●
Rispéridone LP	●
Rispéridone LP (adj)	●
Carbamazépine	●
Palipéridone	●
Lurasidone ¹ + Li/DVP	●
Ziprasidone ¹ + Li/DVP	●
Troisième ligne	Niveau de preuve d'efficacité
Aripiprazole + lamotrigine	●
Clozapine (adj)	●
Gabapentine (adj)	●
Olanzapine + fluoxétine	●

● Niveau 1 de preuve ● Niveau 2 de preuve ● Niveau 3 de preuve ● Niveau 4 de preuve

adj : adjuvant ; LP : libération prolongée ; Li : lithium ;

DVP : dérivé du valproate

1 : molécule non commercialisée en France

5.2. Traitement d'entretien du trouble bipolaire de type II











Trois molécules sont recommandées en première ligne pour le traitement d'entretien des troubles bipolaires de type II (tableau V). La quétiapine est par ailleurs la molécule qui apporte le plus grand niveau de preuve d'efficacité (8).

La monothérapie par venlafaxine peut être prescrite en seconde ligne (8). L'étude qui démontre l'efficacité de cette molécule n'a pas mis en évidence une survenue plus importante de virage hypomaniaque par rapport au placebo ou au lithium (22).

Enfin, un traitement de troisième ligne peut être conduit si le patient n'a pas répondu aux thérapies de première ou seconde ligne (tableau V) (8). A noter que l'emploi de la rispéridone présente un intérêt particulier pour la prévention des épisodes hypomanes (23).

En 2013, le CANMAT et l'ISBD recommandaient déjà à peu près la même stratégie thérapeutique pour le traitement d'entretien du patient bipolaire de type I. En effet, le lithium, la quétiapine et la lamotrigine étaient déjà les trois molécules recommandées en première ligne. Les dérivés du valproate de sodium ont été déclassés de la seconde à la troisième ligne à partir de 2018 (8,11).

Tableau V. Hiérarchie des traitements à prescrire pour le traitement d'entretien du trouble bipolaire de type II (8)

Première ligne	Niveau de preuve d'efficacité
Quétiapine	
Lithium	
Lamotrigine	
Seconde ligne	Niveau de preuve d'efficacité
Venlafaxine	
Troisième ligne	Niveau de preuve d'efficacité
Carbamazépine	
Dérivé du valproate	
Escitalopram	
Fluoxétine	
Autres antidépresseurs	
Risperidone	

 Niveau 1 de preuve
  Niveau 2 de preuve
  Niveau 3 de preuve
  Niveau 4 de preuve

6. Tolérance et sécurité des traitements

La tolérance et la sécurité lors de la prise transitoire ou chronique d'un médicament sont prises en compte par les experts internationaux lors de la formulation des recommandations. Les médicaments prescrits pour la prise en charge des troubles bipolaires présentent de nombreux effets indésirables à court et long terme (tableau VII). Les effets indésirables des médicaments devraient être discutés avec le patient recevant ou envisageant un traitement, car ils contribuent fortement à la non-adhérence. Par ailleurs, des données épidémiologiques démontrent que les patients bipolaires âgés présentent plus de comorbidités que le reste de la population du même âge, contribuant à une espérance de vie réduite de 10 à 15 ans (8).

En raison du risque associé à la prise de ces médicaments, il est nécessaire de réaliser un bilan pré-thérapeutique qui permet de déterminer le traitement efficace le plus adapté, en tenant compte du profil de sécurité du produit et des

comorbidités/facteurs de risques du patient. Une recherche complète des comorbidités et facteurs de risques, incluant le calcul de l'indice de masse corporelle, un électrocardiogramme, la mesure de la pression artérielle, ainsi qu'un bilan biologique pré-thérapeutique (tableau VI) doit être effectuée avant l'instauration de tout traitement chez un patient nouvellement diagnostiqué bipolaire (8).

Tableau VI. Bilan biologique pré-thérapeutique recommandé (8)

NFS et plaquettes
Glycémie à jeun
Bilan lipidique
Electrolytes et calcium
Enzymes hépatiques (ASAT,ALAT)
Bilirubine sérique
Temps de prothrombine
Recherche urinaire de toxiques
Créatinine sérique et clairance à la créatinine
Thyréostimuline (TSH)
Prolactinémie et β HCG (traitement tératogène)

TSH : Thyréostimuline ; β HCG : Hormone Chorionique Gonadotrope

ASAT : Aspartate Aminotransférase ; ALAT : Alanine Aminotransférase

Une surveillance clinico-biologique est recommandée pour la plupart des traitements, dans l'objectif de repérer et prévenir la survenue d'effets indésirables. Les patients traités par lithium devraient bénéficier d'un dosage de la thyroïdostimuline (TSH), du calcium plasmatique et de la fonction rénale à six mois de l'instauration, puis tous les ans. Chez les patients traités par dérivés du valproate, une numération formule sanguine (NFS) et un dosage des transaminases doivent être effectués tous les trois à six mois pendant la première année, puis tous les ans. Les patients traités par la lamotrigine ou la carbamazépine doivent être systématiquement informés des risques d'éruptions cutanées, dont le syndrome de Stevens-Johnson. Il faut alerter les patients de la nécessité de contacter un médecin s'ils observent des éruptions cutanées. Les patients traités par antipsychotiques atypiques doivent avoir une mesure du poids mensuellement pendant les trois premiers mois, puis tous les trois mois par la suite. La glycémie à jeun et le profil lipidique devraient être évalués tous les trois et six mois lors d'un traitement par antipsychotique atypique. Chez les femmes en âge de procréer (jusqu'à 50 ans), un test de grossesse plasmatique négatif est obligatoire à l'instauration du traitement, puis à intervalles réguliers (8).

Tableau VII. Principaux effets indésirables des traitements du trouble bipolaire (8)

Troubles métaboliques	Médicament(s) responsable(s)
Prise de poids, dyslipidémie, diabète (type 2)	Antipsychotiques Dérivé du valproate Lithium Gabapentine
Troubles neurologiques	Médicament(s) responsable(s)
Tremblements	Dérivé du valproate Lithium
Encéphalopathie hyperammonémique	Dérivés du valproate
Troubles extrapyramidaux	Antipsychotiques
Sédation	Antipsychotiques Dérivé du valproate
Dysphagie	Antipsychotiques
Syndrome malin des neuroleptiques	Antipsychotiques
Troubles de la thermorégulation	Antipsychotiques
Diminution de la cognition	Quétiapine Lithium Dérivé du valproate Gabapentine Carbamazépine Oxcarbazépine
Troubles de la fonction rénale	Médicament(s) responsable(s)
Néphropathie interstitielle	Lithium
Nécrose tubulaire	Lithium
Diabète insipide, Polyurie	Lithium
Troubles cardiovasculaires	Médicament(s) responsable(s)
QT allongé	Antipsychotiques, Lithium
Anomalie onde T	Lithium
Cardiomyopathie dilatée Myocardite Péricardite	Clozapine
Hypotension	Aripiprazole
Troubles hématologiques	Médicament(s) responsable(s)
Leucopénie	Carbamazépine
Neutropénie	Clozapine
Troubles endocriniens	Médicament(s) responsable(s)
Troubles thyroïdiens	Lithium
Hyperandrogénisme Oligoménorrhée	Dérivé du valproate
Hyperprolactinémie Galactorrhée Troubles sexuels Aménorrhée	Antipsychotiques
Troubles dermatologiques	Médicament(s) responsable(s)
Eruption cutanée Nécrolyse épidermique	Lamotrigine Carbamazépine Dérivé du valproate
Acné, psoriasis, eczéma, alopecie, hidrosadénite suppurée, dystrophie des ongles, lésions des muqueuses	Lithium
Troubles gastro-intestinaux	Médicament(s) responsable(s)
Nausées Vomissements	Lithium Dérivé du valproate

7. Dosages sériques des médicaments

Les dosages sériques de deux médicaments sont actuellement recommandés en routine pour leurs ajustements posologiques en début de traitement : le lithium et les dérivés du valproate de sodium (8).

Lors de l'instauration d'un traitement par lithium, il est recommandé d'effectuer au moins deux mesures consécutives des taux sériques. Une stabilité des concentrations sériques est obtenue 5 à 7 jours après la dernière modification posologie (atteinte de l'état d'équilibre). La mesure doit être effectuée environ 12h après la dernière dose. Les valeurs cible pour le lithium sont comprises entre 0,8 et 1,2 mEq/L lors de la phase initiale (8,24).

Pendant le traitement d'entretien, des taux sériques de lithium de 0,6 à 1 mEq/L sont généralement suffisants (8,24,25). Le taux sérique de lithium doit être mesuré régulièrement, permettant ainsi d'adapter la posologie. Il est recommandé qu'au moins une mesure soit faite tous les 3 à 6 mois ou plus fréquemment en cas d'instabilité clinique. Il est important d'éviter d'atteindre les concentrations toxiques, qui sont associées à un risque accru de lésions rénales à long terme ou une toxicité aiguë. Des concentrations plasmatiques de lithium supérieures à 1,2 mmol/L sont toxiques, voire létales au-dessus de 2,0 mmol/L (8).

La valeur cible du valproate sérique lors de l'instauration d'un traitement est comprise entre 50 et 100 µg/mL. Le dosage doit être effectué 3 à 5 jours après le dernier changement posologique (8,26). Lors du traitement d'entretien, la fourchette des concentrations sériques de valproate (« dépakinémies ») qui offre une efficacité optimale n'est pas connue en raison de l'absence d'étude. Par défaut, les cliniciens sont invités à maintenir la concentration de valproate entre 50 et 100 µg/mL et surveiller attentivement l'émergence de symptômes de décompensation thymique, d'intolérance ou de toxicité (8).

Deuxième partie :

**Étude sur la place du lithium dans la prise en charge
thérapeutique des patients traités pour
troubles bipolaires au
Centre Psychothérapique de Nancy
entre 2013 et 2016**

1. Contexte de l'étude

La découverte du lithium a été faite en 1817 par un scientifique suédois du nom de Johan Arvedson. Initialement utilisé pour le traitement de la goutte dès 1850, ce n'est que tardivement et de façon fortuite que l'intérêt du lithium fut repéré en Psychiatrie. En 1949, John Cade, un psychiatre australien, mit en évidence les effets bénéfiques du carbonate de lithium dans la phase maniaque de la « psychose maniaco-dépressive », ancienne dénomination des troubles bipolaires actuels (27). Le lithium est le premier traitement « thymorégulateur » prescrit en France dès 1965 pour la prise en charge pharmacologique des troubles bipolaires.

Au cours des trente dernières années, nous avons assisté à des changements spectaculaires dans l'arsenal psychopharmacologique des troubles bipolaires. Un grand nombre de principes actifs ont été évalués et se sont trouvés être efficaces dans le traitement des différentes phases de cette maladie. Ces substances actives ont des mécanismes d'action et des profils de tolérance qui diffèrent considérablement. Il existe actuellement un large éventail de choix de médicaments et le nombre de combinaisons possibles est encore plus grand. De nombreuses recommandations sur les stratégies thérapeutiques à adopter ont été publiées ces dernières années et sont fréquemment mises à jour pour tenter de synthétiser la quantité grandissante d'informations.

Depuis qu'il est prescrit dans cette indication, le lithium reste le « *Golden Standard* » du traitement d'entretien des troubles bipolaires (8). Tous les référentiels consacrés au trouble bipolaire présentent le lithium comme le traitement de première intention. En dépit des nombreux éléments soutenant son efficacité, il est particulièrement peu prescrit en France. Un travail réalisé dans plusieurs pays européens montre qu'en 2010, le lithium était moins prescrit chez les patients bipolaires français que chez ceux des sept autres pays européens de l'étude (tableau VIII) (28). On constate par ailleurs des inégalités d'accès au lithium pour les patients français. Une étude menée à partir des données de l'assurance maladie entre 2006 et 2013 montrait que le nombre de personnes traités par lithium variait considérablement en fonction du département (densité allant de 0 à 6,6 pour 1000 habitants) (29). Dans ce contexte, il est légitime de se demander pourquoi certains médecins français privent les patients bipolaires des bénéfices du lithium.

Bien que le lithium soit particulièrement peu prescrit en France, une diminution de son utilisation a été constatée dans d'autres pays du monde. Plusieurs travaux réalisés en Grande-Bretagne, aux Etats-Unis et en Scandinavie montrent une nette diminution de la prescription du lithium depuis les trente dernières années (tableau VIII) (30–36).

Dans ce travail, nous avons comparé les pharmacothérapies prescrites en traitement d'entretien des troubles bipolaires au Centre Psychothérapique de Nancy (CPN) par rapport aux recommandations du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) et de *l'International Society for Bipolar Disorders* (ISBD) publiées en 2018.

Tableau VIII. Synthèse de la littérature internationale sur le taux de prescription de lithium pour le traitement des patients bipolaires

Auteur(s)	Echantillon	Période d'étude	Pays	Type bipolaire / Thymie des sujets étudiés	Patients traités par Lithium
Goodwin and al.	N = 20638	1994 2001	USA	Tout type/Toute thymie	80%
			USA	Tout type/Toute thymie	30%
Bojrkund and al.	N = 20618	1997 2012	DK	Tout type/Toute thymie	40%
			DK	Tout type/Toute thymie	27%
Blanco and al.	N = 865	1992 à 1995 1996 à 1999	USA	Tout type/Toute thymie	50%
			USA	Tout type/Toute thymie	30%
Ahmed and al.	N = 100	1994 à 1998	UK	Tout type/Toute thymie	51%
Levine and al.	N = 457	1995 à 1996	UK	Type I/Toute thymie	50%
Hayes and al.	N = 5224	1995 à 2009	UK	Tout type/Toute thymie	30%
Kessing and al.	N = 499	2000 2011	DK	Tout type/Euthymie	50%
			DK	Tout type/Euthymie	20%
Lloyd and al.	N = 120	2000 à 2001	UK	Tout type/Toute thymie	50%
Baldessarini and al.	N = 7406	2000 à 2004	USA	Tout type/Euthymie	16%
Hooshmand and al.	N = 597	2000 à 2005 2006 à 2011	USA	Tout type/Toute thymie	28%
			USA	Tout type/Toute thymie	22%
Depp and al.	N = 1473	2001 à 2004	USA	Tout type/Toute thymie	35%
Carlborg and al.	N = 4629 N = 5644	2006 2009	SE	Tout type/ Euthymie	34%
			SE	Tout type/ Euthymie	23%
Nuss and al.	N = 619	2009	FR	Tout type/Euthymie	30%
			FR	Tout type/Toute thymie	27%
Bellivier and al.	N = 480	2010	FR	Tout type/Toute thymie	21%
	N = 2027	2010	7 pays d'Europe	Tout type/Toute thymie	27%
	N = 480	2010	FR	Tout type/Euthymie	25%
	N = 2027	2010	7 pays d'Europe	Tout type/Euthymie	27%

DK : Danemark ; FR : France ; USA : Etats-Unis ; UK : Grande-Bretagne ; SE : Suède

2. Objectifs de l'étude

Notre étude avait pour objectif de déterminer si les traitements d'entretien des troubles bipolaires prescrits au CPN entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2016 correspondaient aux recommandations actuelles de prise en charge du CANMAT et de l'ISBD publiées en 2018. La comparaison des traitements par rapport à ces nouvelles recommandations avait pour intérêt de pouvoir identifier des cibles d'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients de notre établissement.

Les objectifs secondaires étaient de vérifier qu'étaient réalisés :

- les bilans pré-thérapeutiques nécessaires avant l'instauration de tout traitement chez des patients bipolaires ;
- les ajustements posologiques à l'instauration des traitements par lithium et dérivés du valproate, via des dosages sériques ;
- les dosages sériques de lithium lors des ré-hospitalisations.

3. Matériels et méthode

3.1. Cadre et population de l'étude

Nous avons étudié les patients admis en hospitalisation au CPN entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2016, pour lesquels un premier diagnostic de trouble bipolaire était saisi dans le dossier médical informatisé.

3.2. Recueil des données

Il s'agissait d'une étude épidémiologique descriptive, rétrospective, monocentrique menée en 2017-2018.

Le protocole de l'étude a été défini par les praticiens du service Pharmacie et du Centre Expert pour les Troubles Bipolaires, en collaboration avec les membres de la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles du Centre Psychothérapique de Nancy.

Les critères d'inclusion des patients étaient :

- l'hospitalisation au CPN entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2016 ;
- la saisie dans le dossier médical informatisé d'un premier diagnostic principal de trouble bipolaire selon la 10^{ème} Classification Internationale des Maladies (codes CIM-10 : F30 ; F30.0 ; F30.1 ; F30.2 ; F30.8 ; F30.9 ; F31.0 à F31.9 ; F3120 ; F3121 ; F3130 ; F3131 ; F3150 ; F3151) ;
- le suivi ambulatoire pendant une période de 12 mois après la première hospitalisation au sein d'un Centre Médico-Psychologique.

A noter que les sujets inclus pouvaient :

- avoir déjà été hospitalisés ou suivis au CPN, mais sans avoir été diagnostiqués bipolaires auparavant.
- avoir des antécédents de troubles bipolaires, mais sans jamais avoir été hospitalisés ou suivis auparavant au CPN.

3.3. Donnée recueillies

Nous avons consulté l'ensemble des dossiers médicaux informatisés regroupés sur le logiciel CIMAISE[®]. Les données recueillies comprenaient :

- les données sociodémographiques : le sexe et l'âge ;
- les données morphobiométriques : le poids, la taille et l'indice de masse corporelle ;

- les données cliniques à l'admission : les antécédents psychiatriques, les antécédents médicaux somatiques, les traitements psychotropes, le motif d'hospitalisation ;
- la durée d'hospitalisation et le diagnostic principal à la sortie d'hospitalisation ;
- les données paracliniques au cours de l'hospitalisation : les valeurs de la pression artérielle, le résultat de l'électrocardiogramme, le résultat du scanner cérébral ;
- les données biologiques au cours de l'hospitalisation ou du suivi de un an : la numération formule sanguine, la kaliémie, la natrémie, la créatininémie, le débit de filtration glomérulaire estimé par la formule CKD-EPI, les transaminases hépatiques (ASAT/ALAT), la thyroestimuline (TSH), la glycémie à jeun, le bilan lipidique (cholestérol HDL, LDL, total et triglycérides) et les valeurs sériques de lithium et des dérivés du valproate ;
- les traitements psychotropes prescrits avant la première hospitalisation ;
- les traitements psychotropes prescrits avant l'admission en ré-hospitalisation ;

Nous avons consulté l'ensemble des prescriptions médicales informatisées sur le logiciel PHARMA[®]. Les données recueillies comprenaient :

- les traitements psychotropes prescrits à la sortie de la première hospitalisation le cas échéant ;
- les traitements psychotropes prescrits après 12 mois de suivi.

Les traitements psychotropes recueillis comprenaient : des traitements thymorégulateurs (lithium, dérivés du valproate de sodium, lamotrigine, carbamazépine, antipsychotiques de deuxième génération thymorégulateurs) et des traitements non thymorégulateurs (antidépresseurs, antipsychotiques de première génération, antipsychotiques de deuxième génération non thymorégulateurs).

3.4. Analyse des données

Les données recueillies ont été analysées à l'issue de l'étude de manière anonymisée. La saisie des données et l'analyse descriptive ont été faites à l'aide du logiciel Microsoft[™] Office Excel[®]. Les variables quantitatives ont été décrites par la

moyenne et l'écart-type et les variables qualitatives par la fréquence et le pourcentage.

Les prescriptions ont été comparées aux recommandations du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)* et de *l'International Society for Bipolar Disorders (ISBD)* de 2018 (8).

L'interprétation des concentrations sériques en lithium (dosage 12h après la dernière prise) a été faite sur la base de valeurs normales comprises entre 0,6 et 1,2 mEq/L. L'interprétation des concentrations sériques en valproate a été faite sur la base de valeurs normales comprises entre 50 et 100 mg/L.

4. Résultats

4.1. Cadre et population de l'étude

L'échantillon de l'étude était constitué de l'ensemble des sujets qui correspondaient aux critères d'inclusion, soit un total de 98 patients. Dans notre étude, le nombre de femmes était de 75 et le nombre d'hommes s'élevait à 23 individus.

Pour l'ensemble de l'échantillon, l'âge moyen de la première hospitalisation au CPN pour trouble bipolaire était de 49,0 ans (écart-type de 16,4 ans). L'âge moyen du premier diagnostic de trouble bipolaire était de 48,8 ans (écart type de 16,3 ans). A l'admission en hospitalisation, 85,7 % (n=84) des patients présentaient des antécédents de troubles psychiatriques et 92,9 % (n=91) étaient déjà traités par au moins un médicament psychotrope. La durée moyenne de l'hospitalisation était de 44,3 jours (écart-type de 61,7 jours).

Tableau IX. Caractéristiques de la population étudiée lors de la première hospitalisation au CPN pour trouble bipolaire

Echantillon total (N=98) n (%)	
Sexe	
Hommes	23 (23,5)
Femmes	75 (76,5)
Symptomatologie ayant motivé l'hospitalisation	
Manie	35 (35,7)
Hypomanie	23 (23,5)
Episode dépressif	32 (32,7)
Etat mixte	8 (8,2)
Antécédent(s) psychiatrique(s) à l'admission	
Aucun	14 (14,3)
Trouble bipolaire	51 (52,0)
Dépression	21 (21,4)
Trouble schizo-affectif	3 (3,1)
Trouble psychiatrique sans précision	5 (5,1)
Autre trouble psychiatrique	3 (3,1)
Traitement(s) psychotropes à l'admission	
Oui	91 (92,9)
Non	7 (7,1)
Diagnostic principal retenu	
Bipolaire I	41 (41,8)
Bipolaire II	28 (28,6)
Type non renseigné	29 (29,6)

CPN : Centre Psychothérapique de Nancy

4.2. Bilan pré-thérapeutique

Pendant la période de première hospitalisation pour trouble bipolaire au CPN, la recherche des antécédents médicaux somatiques avait été renseignée dans le dossier médical pour 74,5 % (n=73) des patients. L'Indice de Masse Corporelle avait été calculé suite au recueil de la taille et du poids dans 73,5 % (n=72) des cas. Les bilans biologiques réalisés comprenaient un hémogramme chez 59,2 % (n=58) des patients, les dosages de la kaliémie et de la natrémie chez 55,1 % (n=54) des patients, le dosage de la créatininémie et le calcul du débit de filtration glomérulaire estimé chez 54,1 % (n=53) des patients, les dosages des transaminases chez 56,1 % (n=55) des patients, le dosage de la TSH chez 48,0 % (n=47) des patients et un bilan lipidique complet chez 31,6 % (n=31) des patients. Les autres examens paracliniques réalisés comprenaient un ECG chez 43,9 % (n=43) des patients, un TDM cérébral

chez 11,2 % (n=11) des patients et la mesure de la pression artérielle dans 86,7 % (n=85) des cas (Tableau X).

Lorsque que des dérivés du valproate de sodium étaient initiés pendant l'hospitalisation chez des femmes en âge de procréer, un test de grossesse par dosage de la β HCG avait été réalisé dans un cas sur cinq.

Tableau X. Bilans pré-thérapeutiques réalisés en fonction des molécules prescrites à la sortie de la première hospitalisation au CPN pour trouble bipolaire

Paramètre du bilan	Lithium	Ap2G	DVP	ATD	Ap1G
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
IMC calculé	10 (62,5)	47 (74,6)	36 (81,8)	17 (65,4)	16 (72,7)
NFS réalisée	10 (62,5)	41 (65,1)	28 (63,6)	9 (34,6)	10 (45,5)
Kaliémie/natrémie mesurée	9 (56,3)	39 (61,9)	26 (59,1)	8 (30,8)	10 (45,5)
Créatininémie mesurée	9 (56,3)	37 (58,7)	26 (59,1)	9 (34,6)	9 (40,9)
Transaminases mesurée	7 (43,8)	39 (61,9)	27 (61,4)	9 (34,6)	10 (45,5)
TSH mesurée	10 (62,5)	36 (57,1)	23 (52,3)	9 (34,6)	12 (54,5)
Bilan lipidique réalisé	12 (75)	48 (76,2)	32 (72,7)	10 (38,5)	14 (63,6)
Glycémie à jeun mesurée	9 (56,3)	28 (44,4)	18 (40,9)	9 (34,6)	9 (40,9)
Pression artérielle mesurée	13 (81,3)	54 (85,7)	38 (86,4)	21 (80,8)	21 (95,5)
ECG réalisé	8 (50)	30 (47,6)	23 (52,3)	8 (30,8)	8 (36,4)

NFS : Numération Formule Sanguine ; TSH : Thyroestimuline ; ECG : électrocardiogramme ; ATD : antidépresseur ; DVP : dérivé du valproate ; Ap1G : antipsychotique de première génération ; Ap2G : antipsychotique de seconde génération

4.3. Traitements pharmacologiques prescrits

4.3.1. A la sortie d'hospitalisation

Les traitements thymorégulateurs prescrits, seuls ou en associations, étaient du lithium chez 16,3 % (n=16) des patients, des dérivés du valproate de sodium chez 44,9 % (n=44) des patients, des antipsychotiques atypiques chez 64,3 % (n=63) patients et de la lamotrigine chez 3,1 % (n=3) des patients (tableau XI). Des antidépresseurs étaient associés à des traitements thymorégulateurs chez 22,4 % (n=22) des patients (tableau XII).

Chez les patients dont le type bipolaire était déterminé, les pharmacothérapies qui comprenaient au moins un thymorégulateur recommandé en première ligne ou de preuve d'efficacité de niveau 1 s'élevait à 73,9 % (n=51). Les pharmacothérapies composées uniquement de molécules recommandées en deuxième ou troisième ligne et de preuve d'efficacité 2, 3 ou 4 s'élevaient à 15,9 % (n=11). Les pharmacothérapies non thymorégulatrices et non recommandées pour la prise en charge des troubles bipolaires s'élevaient à 10,1 % (n=7) :

- Les thérapies prescrites chez les patients bipolaires de type I étaient non recommandées (amisulpride en monothérapie et antidépresseur en monothérapie) dans 4,9 % (n=2) des cas. Les pharmacothérapies qui comprenaient au moins un thymorégulateur recommandé en première ligne ou de preuve d'efficacité de niveau 1 (lithium, lamotrigine, dérivés du vaproate, quétiapine, aripiprazole, olanzapine, rispéridone) s'élevaient à 95,1 % (n=39).

- Les thérapies prescrites chez les patients bipolaires de type II étaient non recommandées (monothérapies d'antipsychotique de première génération, d'aripiprazole, d'antidépresseur et d'olanzapine) dans 17,9 % (n=5) des cas. Les pharmacothérapies composées uniquement de molécules recommandées en deuxième ou troisième ligne et de preuve d'efficacité 2, 3 ou 4 (dérivés du valproate, rispéridone) s'élevaient à 39,3 % (n=11) ; Les pharmacothérapies qui comprenaient au moins un thymorégulateur recommandé en première ligne ou de preuve d'efficacité de niveau 1 s'élevaient à 42,9 % (n=12).

Chez les patients de type bipolaire indéterminé, il n'était pas possible définir précisément si les traitements prescrits étaient adaptés. Cependant, on note la prescription de trois pharmacothérapies qui ne sont recommandées dans aucun type de trouble bipolaire (antipsychotique de première génération en monothérapie et antidépresseurs en monothérapies).

4.3.2. Après un an de suivi

Les traitements thymorégulateurs prescrits, seules ou en associations, étaient du lithium chez 21,4 % (n=21) des patients, des dérivés du valproate de sodium chez 35,7 % (n=35) des patients, des antipsychotiques atypiques chez 66,3 % (n=65) des patients et de la lamotrigine chez 2,0 % (n=2) des patients (tableau XI). Des antidépresseurs étaient associés à des traitements thymorégulateurs chez 38,8 % (n=38) des patients (tableau XII).

Chez les patients dont le type bipolaire était déterminé, les pharmacothérapies qui comprenaient au moins un thymorégulateur recommandé en première ligne ou de preuve d'efficacité de niveau 1 s'élevait à 69,6 % (n=48). Les pharmacothérapies composées uniquement de molécules recommandées en deuxième ou troisième ligne et de preuve d'efficacité 2, 3 ou 4 s'élevaient à 17,4 % (n=12). Les thérapies non thymorégulatrices et non recommandées pour la prise en charge des troubles bipolaires s'élevaient à 13,0 % (n=9) :

- Les pharmacothérapies prescrites chez les patients bipolaires de type I étaient non recommandées (antipsychotiques de première génération en monothérapie) dans 4,9 % (n=2) des cas. Les pharmacothérapies qui comprenaient au moins un thymorégulateur recommandé en première ligne ou de preuve d'efficacité de niveau 1 (lithium, lamotrigine, dérivés du valproate, quétiapine, aripiprazole, olanzapine, rispéridone) s'élevaient à 95,1 % (n=39).

- Les pharmacothérapies prescrites chez les patients bipolaires de type II étaient non recommandées (monothérapies d'aripiprazole, d'antidépresseurs, de clozapine, d'olanzapine et de palipéridone) dans 25,0 % (n=7) des cas. Les pharmacothérapies composées uniquement de molécules recommandées en deuxième ou troisième ligne et de preuve d'efficacité 2, 3 ou 4 s'élevaient à 42,9 % (n=12). Les pharmacothérapies qui comprenaient au moins un thymorégulateur recommandé en première ligne ou de preuve d'efficacité de niveau 1 s'élevaient à 32,1 % (n=9).

Chez les patients de type bipolaire indéterminé, il n'était pas possible de définir précisément si les traitements prescrits étaient adaptés. Cependant, on note qu'un patient avait une pharmacothérapie qui n'est recommandée dans aucun type de trouble bipolaire (antipsychotique de première génération en monothérapie).

Tableau XI. Molécules prescrites à la sortie de la première hospitalisation au CPN pour trouble bipolaire et après un an de suivi

	A la sortie d'hospitalisation				Après 1 an de suivi			
	Type I n (%)	Type II n (%)	Type NR n (%)	Total n (%)	Type I n (%)	Type II n (%)	Type NR n (%)	Total n (%)
Lithium	6 (14,6)	3 (10,7)	7 (24,1)	16 (16,3)	8 (19,5)	4 (14,3)	9 (31,0)	21 (21,4)
DVP	18 (43,9)	11 (39,3)	15 (51,7)	44 (44,9)	12 (29,3)	10 (35,7)	13 (44,8)	35 (35,7)
Ap2G	31 (75,6)	14 (50,0)	18 (62,1)	63 (64,3)	28 (6,8)	16 (57,1)	21 (72,4)	65 (66,3)
Quétiapine	6 (14,6)	5 (17,9)	5 (17,2)	16 (16,3)	9 (22,0)	5 (17,9)	6 (2,1)	20 (20,4)
Aripiprazole	6 (14,6)	3 (10,7)	6 (20,7)	15 (15,3)	5 (1,2)	3 (10,7)	10 (34,5)	18 (18,4)
Olanzapine	9 (22,0)	4 (14,3)	2 (6,9)	15 (15,3)	7 (17,1)	2 (7,1)	3 (10,3)	12 (12,2)
Rispéridone	8 (19,5)	2 (7,1)	2 (6,9)	12 (12,2)	4 (9,8)	4 (14,3)	1 (3,4)	9 (9,2)
Palipéridone	2 (4,9)	0 (0)	2 (6,9)	4 (4,1)	2 (4,9)	1 (3,6)	2 (6,9)	5 (5,1)
Autre Ap2G	1 (2,4)	0 (0)	2 (6,9)	4 (4,1)	0 (0)	1 (3,6)	0 (0)	1 (1,0)
Lamotrigine	0 (0)	3 (10,7)	0 (0)	3 (3,1)	1 (2,4)	1 (3,6)	0 (0)	2 (2,0)
ATD	3 (7,3)	11 (39,3)	12 (41,4)	26 (26,5)	10 (24,4)	16 (57,1)	15 (51,7)	41 (41,8)
Venlafaxine	0 (0)	1 (3,6)	0 (0)	1 (1,0)	1 (2,4)	0 (0)	1 (3,4)	2 (2,0)
Fluoxétine	1 (2,4)	2 (7,1)	2 (6,9)	5 (5,1)	0 (0)	1 (3,6)	3 (10,3)	4 (4,1)
CPM	0 (0)	1 (3,6)	0 (0)	1 (1,0)	2 (4,9)	3 (10,7)	0 (0)	5 (5,1)
Autre ATD	2 (4,9)	7 (25,0)	11 (37,9)	21 (21,4)	9 (22,0)	16 (57,1)	11 (37,9)	36 (36,7)
Ap1G	8 (19,5)	6 (21,4)	8 (27,6)	22 (22,4)	7 (17,1)	3 (10,7)	6 (20,7)	16 (16,3)

Ap1G : antipsychotique de première génération ; Ap2G : antipsychotique de seconde génération
 ATD : antidépresseur ; DVP : dérivé du valproate ; NR : non renseigné ; CPM : clomipramine

Tableau XII. Associations des traitements prescrits à la sortie de la première hospitalisation au CPN pour trouble bipolaire et après un an de suivi

	A la sortie d'hospitalisation				Après 1 an de suivi			
	Type I n (%)	Type II n (%)	Type NR n (%)	Total n (%)	Type I n (%)	Type II n (%)	Type NR n (%)	Total n (%)
TR (Mo)	23 (56,1)	13 (46,4)	6 (20,7)	42 (42,9)	20 (48,8)	11 (39,3)	5 (17,2)	37 (37,8)
TR (Bi)	12 (29,3)	3 (10,7)	10 (34,5)	25 (25,5)	8 (19,5)	2 (7,1)	6 (20,7)	16 (16,3)
TR (Tri)	2 (4,9)	0 (0)	1 (3,4)	3 (3,1)	0 (0)	0 (0)	2 (6,9)	2 (2,0)
TR (Mo) + ATD	2 (4,9)	8 (28,6)	8 (27,6)	18 (18,4)	7 (17,1)	8 (28,6)	9 (31,0)	24 (24,5)
TR (Bi) + ATD	0 (0)	2 (7,1)	1 (3,4)	3 (3,1)	3 (7,3)	3 (10,7)	6 (20,7)	13 (13,3)
ATD (Mo)	1 (2,4)	1 (3,6)	2 (6,9)	4 (4,1)	0 (0)	3 (10,7)	0 (0)	3 (3,1)
Ap1G (Mo)	0 (0)	1 (3,6)	1 (3,4)	2 (2,0)	2 (4,9)	0 (0)	1 (3,4)	3 (3,1)
Amisulpride (Mo)	1 (2,4)	0 (0)	0 (0)	1 (1,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Clozapine (Mo)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,6)	0 (0)	1 (1,0)

TR : thymorégulateur ; (Mo) : en monothérapie ; (Bi) : en bithérapie ; (Tri) : en trithérapie
 Ap1G : antipsychotique de première génération ; NR : non renseigné

4.4. Dosages sériques du lithium et des dérivés du valproate

Dans notre étude, le lithium était systématiquement dosé le matin et administré le soir sous forme de comprimés à libération prolongée.

Le lithium avait été initié pendant la première hospitalisation chez huit patients et des dosages plasmatiques avaient été effectués chez sept patients sur huit. Chez les huit patients déjà traités par lithium à l'admission, on note qu'aucun dosage sérique n'a été réalisé au cours de l'hospitalisation. Pendant l'année de suivi, on dénombre 14 ré-hospitalisations de patients traités par lithium. Des dosages de la lithiémie avaient été réalisés chez seulement quatre patients sur 14 (tableau XIII).

Des dosages plasmatiques de valproate ont été réalisés avant la sortie de la première hospitalisation pour 40,9 % (n=18) des patients. Pendant l'année de suivi, on dénombre 30 ré-hospitalisations de patients traités par un dérivé du valproate. Des dosages de la « dépakinémie » avaient été réalisés lors des ré-hospitalisations chez seulement 12 patients sur 30 (tableau XIII).

Tableau XIII. Dosages sériques du lithium et valproate avant la sortie de la première hospitalisation et à l'entrée en ré-hospitalisation

	Dernier dosage avant la sortie d'hospitalisation		Dosage à l'entrée en ré-hospitalisation	
	Lithiémie n (%)	Dépakinémie n (%)	Lithiémie n (%)	Dépakinémie n (%)
Normale	11 (68,8)	17 (38,6)	3 (21,4)	9 (30,0)
Sous- dosage	0 (0)	1 (2,3)	1 (7,1)	3 (10,0)
Surdosage	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Non dosée	5 (31,2)	26 (59,1)	10 (71,4)	18 (60,0)

5. Discussion

Cette étude est la première étude rétrospective menée au Centre Psychothérapique de Nancy évaluant la place du lithium dans la prise en charge thérapeutique d'entretien des patients traités pour troubles bipolaires au CPN entre 2013 et 2016.

5.1. Analyse des principaux résultats et études comparatives

Nos résultats mettent en évidence un faible taux de prescription de lithium pour le traitement d'entretien des troubles bipolaires. A la sortie de la première hospitalisation, les patients étaient davantage exposés aux antipsychotiques de seconde génération (64,3 %), aux dérivés du valproate de sodium (44,9 %) et aux antidépresseurs (26,5 %) qu'au lithium (16,3 %). Après un an de suivi, les patients étaient toujours davantage exposés aux antipsychotiques de seconde génération (66,3 %), aux antidépresseurs (41,8 %) et aux dérivés du valproate de sodium (35,7 %) qu'au lithium (21,4 %). Nos résultats montrent que le lithium était moins utilisé que dans les autres études françaises. L'étude TEMPPO (France) rapportait en 2009 que 30,8 % des patients euthymiques de l'échantillon étaient traités par du lithium (37). L'étude européenne WAVE-bd réalisée en 2010 montrait que 25 % des patients de l'échantillon français bénéficiaient d'un traitement par lithium lors de la phase d'euthymie (28).

Dans notre étude, chez les patients dont le type de trouble était déterminé, 10,1 % des pharmacothérapies à la sortie d'hospitalisation n'étaient pas recommandées ; après un an de suivi, 13,0 % des traitements ne répondaient toujours pas aux recommandations. Par ailleurs, les traitements non recommandés étaient plus prescrits chez les patients bipolaires de type II (17,9 % à la sortie d'hospitalisation ; 25,0 % après un an de suivi) que chez les patients bipolaires de types I (4,9 % à la sortie d'hospitalisation ; 4,9 % après un an de suivi). Plusieurs études étrangères ont essayé de déterminer la conformité des pharmacothérapies prescrites dans les troubles bipolaires. A l'exception de trois études, les pourcentages de concordance variaient de 50% à 80% (38–48). Comme dans notre étude, une majorité des

traitements non-recommandés était retrouvée chez les patients bipolaires de type II (39,45).

Notre étude a montré un recours important aux antidépresseurs. Ces résultats vont dans le sens des travaux de WAVE-bd et TEMPPO qui observaient que les antidépresseurs sont plus fréquemment prescrits en France que dans les autres pays d'Europe (28,37). Étonnamment, on retrouvait dans notre étude des prescriptions d'antidépresseurs chez des patients bipolaires de type I (7,3 % à la sortie d'hospitalisation ; 24,4 % après un an de suivi). Ces molécules devraient pourtant être prescrites uniquement en troisième ligne chez ces patients (8). Enfin, quelques antidépresseurs étaient prescrits en monothérapie (4,1 % à la sortie d'hospitalisation ; 3,1% après un an de suivi), ce qui n'est pas recommandé. Les recommandations actuelles autorisent l'utilisation d'un antidépresseur lors de la phase d'euthymie chez les patients bipolaires, mais uniquement sous couverture thymorégulatrice anti-maniaque (8).

Notre étude a identifié que les antipsychotiques atypiques étaient les plus prescrits pour le traitement d'entretien des troubles bipolaires. Ceci est concordant avec les études menées en France qui montrent une utilisation prédominante des antipsychotiques atypiques dans cette indication (28,37). On note dans notre étude que la quétiapine était la plus prescrite (16,3 % à la sortie d'hospitalisation ; 20,4 % après un an de suivi). L'aripiprazole, l'olanzapine et la rispéridone étaient aussi largement prescrites chez les patients bipolaires de type I ou II. Ces trois molécules ont un bon niveau de preuve d'efficacité mais seulement dans le traitement d'entretien des troubles bipolaires de type I (8).

Dans notre étude, les prescriptions de dérivés du valproate chez les patients bipolaires de type I s'élevaient à 43,9 % à la sortie d'hospitalisation, puis à 35,7 % après un an de suivi. Les prescriptions chez les patients bipolaires de type II s'élevaient à 39,3 % à la sortie d'hospitalisation, puis à 34,5 % après un an de suivi. L'utilisation de ces molécules n'est pourtant recommandée qu'en troisième ligne chez les patients bipolaires de type II, en raison de l'insuffisance des données qui soutiennent son efficacité (8). On note que parmi les patients traités initialement par dérivés du valproate, huit patientes contre un homme ont vu leur traitement arrêté pendant la période de suivi. Il est possible que ces arrêts de traitements soient liés aux restrictions d'utilisation imposées en France à partir de mai 2015 (49). Les dérivés du valproate sont responsables de troubles neurodéveloppementaux et/ou malformations chez les enfants exposés in utero. Chez les femmes en âge de

procréer, la prescription de dérivés du valproate est uniquement possible s'il existe une inefficacité ou intolérance aux alternatives médicamenteuses. Un test de grossesse plasmatique négatif est obligatoire à l'instauration du traitement, puis à intervalles réguliers. L'utilisation d'une contraception efficace est également obligatoire (49). Dans notre étude, une seule femme, sur un total de cinq, avait bénéficié d'un test de grossesse par β HCG avant l'instauration du traitement. Cependant, ces traitements avaient été instaurés avant la publication en mai 2015 des nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés (50).

Le bilan pré-thérapeutique était de manière générale insuffisamment réalisé dans notre étude. Certains éléments du bilan étaient fréquemment retrouvés dans les dossiers (86,7 % de mesure de la pression artérielle ; 73,5 % de mesure du poids). D'autres étaient réalisés moins souvent (31,6 % de mesure du bilan lipidique ; 43,9 % de réalisation d'ECG ; 48 % de mesure de la TSH). La mesure de l'ensemble des paramètres du bilan est pourtant essentielle pour déterminer si les patients sont éligibles aux traitements envisagés (absence de contre-indication) (8).

Le dosage de la lithiémie lors de l'instauration des traitements par lithium était réalisé de manière quasi systématique (sept cas sur huit). En revanche, lors des décompensations thymiques avec ré-hospitalisations, les dosages de lithium étaient insuffisamment réalisés (quatre cas sur 14). Une mesure de la lithiémie est pourtant recommandée en cas de déséquilibre thymique ; une faible concentration peut être à l'origine d'une rechute (8).

5.2. Limitations et biais de l'étude

Dans notre travail, les femmes représentaient 76,5 % de l'effectif de l'échantillon. Ce chiffre n'est pas représentatif de la population de patients bipolaires, puisque les hommes et les femmes sont normalement atteints dans les mêmes proportions par la maladie bipolaire (51).

L'âge moyen du premier diagnostic de trouble bipolaire était de 48,8 ans (écart type de 16,3 ans) dans notre étude. Ce chiffre n'est pas représentatif de l'âge de survenue de la maladie dans la population générale, puisqu'elle se déclare vers 25 ans en moyenne (8). Ceci laisse aussi penser que pour une partie des sujets étudiés, il y avait un retard du diagnostic de trouble bipolaire. La littérature montre qu'il peut

s'écouler entre 8 et 10 ans entre le premier épisode thymique majeur et le diagnostic de trouble bipolaire. Les conséquences d'un retard de diagnostic sont pourtant délétères : majoration du risque de suicides, d'hospitalisations, de comorbidités médicales et conséquences socio-économiques négatives (5).

La durée moyenne d'hospitalisation des patients de notre étude était de 44,3 jours (écart-type de 61,7 jours). Les données de la littérature indiquent que les épisodes de décompensations thymiques durent en moyenne entre 4 et 13 mois (5). La pression économique imposée depuis plusieurs années aux hôpitaux français (réduction des lits et durées d'hospitalisations) oblige parfois les psychiatres à faire sortir des patients dont le contrôle de l'état thymique n'est pas optimal. Dans notre étude, on peut s'interroger sur l'équilibre thymique des sujets sortant d'hospitalisation. Il est possible que le traitement de la prise en charge aiguë soit poursuivi à la sortie d'hospitalisation.

Enfin, le type de trouble bipolaire n'était pas précisé dans l'ensemble des dossiers. Cette insuffisance de documentation constituait un facteur limitant pour évaluer la pertinence des traitements prescrits.

5.3. Explications

Le lithium est une molécule « classique » dans le traitement des troubles bipolaires mais il est paradoxalement perçu par de nombreux psychiatres comme difficile à prescrire. Beaucoup ont peur des effets secondaires du lithium et trouvent les modalités de surveillance des patients complexes (29). Les médecins sont aussi influencés par des biais dans la conception et la publication de certaines études (publications récentes et multiples de résultats positifs en faveur des nouveaux médicaments, non-publication des études négatives). Certains laboratoires pratiquent par ailleurs un *lobbying* visant à promouvoir les nouveaux produits commercialisés par leurs entreprises (52). Nous avons effectué une recherche dans la base de données publique Transparence – Santé sur les formations de laboratoires pharmaceutiques auprès des internes du CPN sur la période de l'étude. Nous avons identifié que 95 % des interventions de laboratoires avaient été réalisées par seulement deux sociétés. Ces deux laboratoires commercialisent notamment des spécialités à base de quétiapine, rispéridone, palipéridone et halopéridol. Le laboratoire qui commercialise la seule spécialité à base de lithium sur le marché français n'avait offert quant à lui

que 0,7 % des formations pendant cette période (53). Ces éléments suggèrent qu'une partie de la formation continue des internes est effectuée directement ou indirectement par l'industrie pharmaceutique. Il est légitime de se demander si les informations reçues par les internes lors des enseignements universitaires ne sont pas parasitées par les discours partiels de certains industriels.

La faible utilisation du lithium et la prescription de pharmacothérapies inadaptées chez les patients étudiés posent aussi la question d'une utilisation insuffisante des recommandations d'experts dans la pratique courante. Parmi les obstacles relatifs à l'utilisation des données scientifiques probantes dans le domaine de la santé mentale, on peut mentionner les problèmes de pertinence des questions de recherche pour les praticiens, de priorisation des recherches et l'impression de manque de qualité et d'objectivité des résultats. Il existe aussi un problème de diffusion du contenu des recherches qui s'explique par l'utilisation d'un langage scientifique spécialisé et difficilement accessible, de modes de communication non adaptés (articles scientifiques, rapports, communications à des congrès de spécialistes, revues payantes, en anglais) et l'absence de structures de liaison entre les univers scientifiques et de pratique (52).

Dans notre étude, la réalisation des examens essentiels du bilan initial et le dosage sérique du lithium lors des déséquilibres thymiques n'étaient pas systématique. Ceci amène à s'interroger sur les connaissances de la tolérance et la sécurité des médicaments par les praticiens du Centre Psychothérapique de Nancy. Les informations que doivent intégrer les futurs médecins sont très larges pendant leur formation initiale et il est possible que les connaissances acquises en pharmacologie soient insuffisantes pour permettre une utilisation optimale de l'ensemble de la pharmacopée. On peut aussi penser que le manque de données sur le bilan pré-thérapeutique et sur le suivi est en partie dû à un défaut de saisie de ces informations dans le dossier patient. Les examens et bilans réalisés en externe ne sont peut être pas retranscrits systématiquement dans les dossiers informatisés.

5.4. Pistes d'amélioration

Les résultats de l'étude laissent penser qu'il est possible d'améliorer les pratiques dans notre établissement et notamment l'utilisation des traitements recommandés en 1^{ère} ligne. Le moyen qui semble le plus simple pour faire adhérer les

praticiens aux recommandations est d'en réaliser une synthèse simple et pratique qui détaillerait les stratégies thérapeutiques à employer en fonction du type de trouble bipolaire. Un deuxième point améliorable est le bon usage des thymorégulateurs dans notre établissement. Il semble intéressant de réaliser des « fiches de bon usage » des principaux médicaments utilisés dans la prise en charge des troubles bipolaires. Ces fiches détailleraient pour chaque médicament les modalités d'instauration du traitement et du suivi, le bilan pré-thérapeutique à effectuer, les posologies, les effets indésirables, les contre-indications et la surveillance à effectuer. Il est possible de réaliser ces documents d'aide à la prescription dans le cadre de la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) qui se réunit régulièrement. Les synthèses réalisées par ce groupe de travail peuvent ensuite être présentées à la Commission Médicale d'Etablissement (CME), puis diffusées à l'ensemble des praticiens via le logiciel de gestion documentaire interne.

Un autre point améliorable est la traçabilité de toutes les données essentielles dans les dossiers patients informatisés. Il n'est pas normal de constater l'absence d'informations précises dans une partie des dossiers étudiés, notamment sur le diagnostic (nature exacte du trouble bipolaire I ou II), sur les antécédents somatiques et psychiatriques, sur la tolérance des molécules utilisées, sur la justification des traitements prescrits (instauration, arrêt, remplacement d'une molécule par une autre...), et sur les examens réalisés. La sensibilisation des praticiens sur ce point est essentielle, puisque ces informations sont nécessaires pour une prise en charge initiale et un suivi adapté. Il semble aussi important que la nouvelle version de la CIM soit mise en place dans notre établissement dès son entrée en vigueur (1^{er} janvier 2022). Son utilisation favorisera probablement la traçabilité d'un diagnostic précis dans le dossier patient. Elle permettra en effet de coder avec précision les différents troubles du spectre bipolaire maintenant reconnus par les sociétés savantes en Psychiatrie (4).

Enfin, il serait intéressant de réaliser une nouvelle évaluation des prescriptions après la mise en place de mesures d'améliorations des pratiques. Un article publié en 2008 montrait que la mise en place d'un programme d'information des psychiatres dans un établissement avait permis de faire progresser de 52 % à 75 % l'adhésion aux recommandations de traitement des troubles bipolaires (41).

6. Conclusion

A notre connaissance, cette étude est la première menée au Centre Psychothérapique de Nancy évaluant la place du lithium dans la prise en charge thérapeutique d'entretien des patients bipolaires au CPN entre 2013 et 2016.

L'étude menée montre qu'une partie des pharmacothérapies employées pour le traitement d'entretien ne sont pas conformes aux recommandations du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)* et de *l'International Society for Bipolar Disorders (ISBD)*. Par ailleurs, le lithium était moins prescrit dans notre travail que dans les autres études françaises récentes. L'utilisation du lithium est pourtant recommandée en première ligne pour le traitement d'entretien de tous les types de troubles bipolaires et semble être le plus efficace pour limiter la survenue de troubles cognitifs liés à la maladie (8,20,21). De plus, une étude finlandaise présentée au dernier congrès de l'European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) qui s'est déroulé en Octobre 2018 à Barcelone montre que le lithium est associé à un risque réduit de décès par suicide chez les patients bipolaires contrairement aux antidépresseurs qui sont associés à un risque accru.

L'utilisation du lithium en traitement de fond devrait être favorisée dans notre établissement. La sous prescription de lithium dans notre étude peut s'expliquer par les contraintes liées à l'utilisation du lithium (marge thérapeutique étroite, nécessité d'un suivi biologique), la peur des effets indésirables, l'influence de certaines études avec souvent des biais méthodologiques mettant en avant l'utilisation des antipsychotiques de 2^{ème} génération, le *lobbying* pharmaceutique et un manque d'adhésion des praticiens ou une méconnaissance des recommandations d'experts (29).

Une insuffisance de réalisation du bilan pré-thérapeutique et du suivi thérapeutique a aussi été relevée dans notre étude. Compte tenu du profil de tolérance des thymorégulateurs, le bilan pré-thérapeutique est pourtant essentiel pour éviter toutes complications cliniques et favoriser l'adhésion au traitement au long cours.

Il est envisageable de réaliser une synthèse des recommandations, sous forme de documents d'aide à la prescription (fiches de bon usage des médicaments, synthèse des stratégies thérapeutiques à adopter) qui seraient diffusés à l'ensemble des praticiens de l'établissement. La mise en place de cette action d'amélioration pourrait permettre de développer l'usage de thérapeutiques dont l'efficacité est démontrée et qui sont reprises par les recommandations d'experts. Par la suite, une nouvelle évaluation des prescriptions serait intéressante pour déterminer l'impact de l'action mise en œuvre.

Bibliographie

1. Haute Autorité de Santé - ALD n° 23 - Troubles bipolaires [Internet]. [cité 8 oct 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_849818/fr/ald-n-23-troubles-bipolaires
2. CIM-10 Version:2008 [Internet]. [cité 8 oct 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2008/fr>
3. L'OMS publie sa nouvelle Classification internationale des maladies (CIM-11) [Internet]. [cité 8 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/detail/18-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-%28icd-11%29>
4. ICD-11 - Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. [cité 8 oct 2018]. Disponible sur: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
5. Haute Autorité de Santé - Patient avec un trouble bipolaire : repérage et prise en charge initiale en premier recours [Internet]. [cité 8 oct 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1747465/fr/patient-avec-un-trouble-bipolaire-reperage-et-prise-en-charge-initiale-en-premier-recours
6. Les chiffres clés - CPN [Internet]. [cité 8 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.cpn-laxou.com/Les-chiffres-cles-314.html>
7. ameli.fr - Revue Médicale de l'Assurance Maladie 2001 n°2 [Internet]. [cité 8 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/sante-publique-pratiques-et-organisation-des-soins/les-articles-de-la-revue/revue-medicale-de-l-assurance-maladie-2001-n-2/medecine-fondee-sur-les-niveaux-de-preuve.php>
8. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* mars 2018;20(2):97-170.
9. Ketter TA. Monotherapy versus combined treatment with second-generation antipsychotics in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2008;69 Suppl 5:9-15.
10. Reinares M, Bonnín C del M, Hidalgo-Mazzei D, Undurraga J, Mur M, Nieto E, et al. Making sense of DSM-5 mania with depressive features. *Aust N Z J Psychiatry.* juin 2015;49(6):540-9.
11. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord.* févr 2013;15(1):1-44.

12. McGirr A, Vöhringer PA, Ghaemi SN, Lam RW, Yatham LN. Safety and efficacy of adjunctive second-generation antidepressant therapy with a mood stabiliser or an atypical antipsychotic in acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(12):1138-46.
13. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*. nov 2013;170(11):1249-62.
14. Vázquez GH, Holtzman JN, Lolic M, Ketter TA, Baldessarini RJ. Recurrence rates in bipolar disorder: Systematic comparison of long-term prospective, naturalistic studies versus randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. oct 2015;25(10):1501-12.
15. Vieta E, Reinares M, Rosa AR. Staging bipolar disorder. *Neurotox Res*. févr 2011;19(2):279-85.
16. Kozicky J-M, Torres IJ, Silveira LE, Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Cognitive change in the year after a first manic episode: association between clinical outcome and cognitive performance early in the course of bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. juin 2014;75(6):e587-593.
17. Kozicky J-M, McGirr A, Bond DJ, Gonzalez M, Silveira LE, Keramatian K, et al. Neuroprogression and episode recurrence in bipolar I disorder: A study of gray matter volume changes in first-episode mania and association with clinical outcome. *Bipolar Disord*. 2016;18(6):511-9.
18. Berk M, Berk L, Dodd S, Cotton S, Macneil C, Daglas R, et al. Stage managing bipolar disorder. *Bipolar Disord*. août 2014;16(5):471-7.
19. Kessing LV, Hansen HV, Hvenegaard A, Christensen EM, Dam H, Gluud C, et al. Treatment in a specialised out-patient mood disorder clinic v. standard out-patient treatment in the early course of bipolar disorder: randomised clinical trial. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. mars 2013;202(3):212-9.
20. Daglas R, Cotton SM, Allott K, Yücel M, Macneil CA, Hasty MK, et al. A single-blind, randomised controlled trial on the effects of lithium and quetiapine monotherapy on the trajectory of cognitive functioning in first episode mania: A 12-month follow-up study. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. janv 2016;31:20-8.
21. Berk M, Dandash O, Daglas R, Cotton SM, Allott K, Fornito A, et al. Neuroprotection after a first episode of mania: a randomized controlled maintenance trial comparing the effects of lithium and quetiapine on grey and white matter volume. *Transl Psychiatry*. 24 2017;7(1):e1011.
22. Amsterdam JD, Lorenzo-Luaces L, Soeller I, Li SQ, Mao JJ, DeRubeis RJ. Safety and effectiveness of continuation antidepressant versus mood stabilizer monotherapy for relapse-prevention of bipolar II depression: A randomized, double-blind, parallel-group, prospective study. *J Affect Disord*. 1 oct 2015;185:31-7.

23. Vieta E, Gastó C, Colom F, Reinares M, Martínez-Arán A, Benabarre A, et al. Role of risperidone in bipolar II: an open 6-month study. *J Affect Disord.* déc 2001;67(1-3):213-9.
24. Malhi GS, Gessler D, Outhred T. The use of lithium for the treatment of bipolar disorder: Recommendations from clinical practice guidelines. *J Affect Disord.* 01 2017;217:266-80.
25. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 8 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2811970>
26. Allen MH, Hirschfeld RM, Wozniak PJ, Baker JD, Bowden CL. Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania. *Am J Psychiatry.* févr 2006;163(2):272-5.
27. Shorter E. The history of lithium therapy. *Bipolar Disord.* juin 2009;11(Suppl 2):4-9.
28. 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.
29. Verdoux H, Pambrun E, Cortaredona S, Coldefy M, Le Neindre C, Tournier M, et al. Geographical disparities in prescription practices of lithium and clozapine: a community-based study. *Acta Psychiatr Scand.* 2016;133(6):470-80.
30. Carlborg A, Ferntoft L, Thuresson M, Bodegard J. Population study of disease burden, management, and treatment of bipolar disorder in Sweden: a retrospective observational registry study. *Bipolar Disord.* févr 2015;17(1):76-85.
31. Karanti A, Kardell M, Lundberg U, Landén M. Changes in mood stabilizer prescription patterns in bipolar disorder. *J Affect Disord.* mai 2016;195:50-6.
32. Bjørklund L, Horsdal HT, Mors O, Østergaard SD, Gasse C. Trends in the psychopharmacological treatment of bipolar disorder: a nationwide register-based study. *Acta Neuropsychiatr.* avr 2016;28(2):75-84.
33. Kessing LV, Vradi E, Andersen PK. Nationwide and population-based prescription patterns in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* mars 2016;18(2):174-82.
34. Blanco C, Laje G, Olfson M, Marcus SC, Pincus HA. Trends in the treatment of bipolar disorder by outpatient psychiatrists. *Am J Psychiatry.* juin 2002;159(6):1005-10.
35. Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA.* 17 sept 2003;290(11):1467-73.
36. Hooshmand F, Miller S, Dore J, Wang PW, Hill SJ, Portillo N, et al. Trends in pharmacotherapy in patients referred to a bipolar specialty clinic, 2000-2011. *J Affect Disord.* févr 2014;155:283-7.

37. Nuss P, de Carvalho W, Blin P, Arnaud R, Filipovics A, Loze J-Y, et al. [Treatment practices in the management of patients with bipolar disorder in France. The TEMPPPO study]. *L'Encephale*. févr 2012;38(1):75-85.
38. Paterniti S, Bisserbe J-C. Pharmacotherapy for bipolar disorder and concordance with treatment guidelines: survey of a general population sample referred to a tertiary care service. *BMC Psychiatry*. 13 août 2013;13:211.
39. Arvilommi P, Suominen KS, Mantere OK, Leppämäki S, Valtonen H, Isometsä ET. Adequacy of treatment received by diagnosed and undiagnosed patients with bipolar I and II disorders. *J Clin Psychiatry*. janv 2007;68(1):102-10.
40. Altınbaş K, Smith D, Oral ET. Adherence to Turkish psychiatric association guideline for bipolar depression treatment in a specialized mood disorders outpatient unit. *Psychiatr Danub*. juin 2011;23(2):189-93.
41. Smith TE, Levine SB, Hampel J. A successful effort to improve adherence to treatment guidelines for bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 2008;16(3):210-3.
42. Bauer MS, Biswas K, Kilbourne AM. Enhancing multiyear guideline concordance for bipolar disorder through collaborative care. *Am J Psychiatry*. nov 2009;166(11):1244-50.
43. Dennehy EB, Bauer MS, Perlis RH, Kogan JN, Sachs GS. Concordance with treatment guidelines for bipolar disorder: data from the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder. *Psychopharmacol Bull*. 2007;40(3):72-84.
44. Unützer J, Simon G, Pabiniak C, Bond K, Katon W. The use of administrative data to assess quality of care for bipolar disorder in a large staff model HMO. *Gen Hosp Psychiatry*. févr 2000;22(1):1-10.
45. Simon NM, Otto MW, Weiss RD, Bauer MS, Miyahara S, Wisniewski SR, et al. Pharmacotherapy for bipolar disorder and comorbid conditions: baseline data from STEP-BD. *J Clin Psychopharmacol*. oct 2004;24(5):512-20.
46. Kilbourne AM, Bauer MS, Han X, Haas GL, Elder P, Good CB, et al. Racial differences in the treatment of veterans with bipolar disorder. *Psychiatr Serv Wash DC*. déc 2005;56(12):1549-55.
47. Farrelly N, Dibben C, Hunt N. Current management of bipolar affective disorder: is it reflective of the BAP guidelines? *J Psychopharmacol Oxf Engl*. janv 2006;20(1):128-31.
48. Busch AB, Huskamp HA, Landrum MB. Quality of care in a Medicaid population with bipolar I disorder. *Psychiatr Serv Wash DC*. juin 2007;58(6):848-54.

49. Depakote et Depamide dans les troubles bipolaires : désormais contre-indiqués chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 8 oct 2018]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Depakote-et-Depamide-dans-les-troubles-bipolaires-desormais-contre-indiques-chez-les-femmes-enceintes-et-chez-les-femmes-en-age-de-procreer-n-utilisant-pas-une-contraception-efficace-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
50. Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Depamide®, Micropakine® et génériques) du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse - Lettre aux professionnels - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 8 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-des-specialites-a-base-de-valproate-et-derives-Depakine-R-Depakote-R-Depamide-R-Micropakine-R-et-generiques-du-fait-des-risques-lies-a-leur-utilisation-pendant-la-grossesse-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
51. Comprendre les troubles bipolaires [Internet]. [cité 8 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/troubles-bipolaires/comprendre-troubles-bipolaires>
52. Lamboy B. La science peut-elle être utile à la pratique ? Réflexion sur le transfert et l'utilisation des connaissances scientifiques dans le domaine de la santé mentale en France. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 1 mars 2011;169(2):98-103.
53. Base de données publique Transparence Santé [Internet]. [cité 8 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.transparence.sante.gouv.fr/flow/main;jsessionid=1B2039B84A225D1E7336C4717662E177?execution=e1s1>

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 14 novembre 2018

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par : Charles GRAPINET

Sujet : Quelle place pour le lithium dans la prise en charge thérapeutique des patients traités pour troubles bipolaires au Centre Psychothérapique de Nancy entre 2013 et 2016 ?

Jury :

Président : M. Stéphane GIBAUD, Maître de Conférences
 Directeur : M. Sébastien GEORGET, Pharmacien
 Juges : M. Jean Pierre KAHN, Professeur de Psychiatrie
 Mme Virginie NERICH, Maître de Conférences

Vu,

Nancy, le 26/09/2018

Le Président du jury

Directeur de Thèse

M. Stéphane GIBAUD

M. Sébastien GEORGET

Vu et approuvé,

Nancy, le 23.10.2018

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,



Vu,

Nancy, le 9 NOV. 2018

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 10529

N° d'identification : 10529

TITRE

Quelle place pour le lithium dans la prise en charge thérapeutique des patients traités pour troubles bipolaires au Centre Psychothérapique de Nancy entre 2013 et 2016 ?

Thèse soutenue le 14 novembre 2018

Par Charles GRAPINET

RESUME :

Contexte : Bien qu'il soit recommandé en première ligne, le lithium est souvent sous prescrit en France pour le traitement d'entretien des troubles bipolaires. Il n'existe pas de données sur l'adhésion aux recommandations et sur l'utilisation du lithium pour le traitement des patients bipolaires au Centre Psychothérapique de Nancy (CPN). Une évaluation des pratiques de prescriptions permettrait le cas échéant d'envisager des mesures d'améliorations. **Objectif :** Déterminer si les traitements d'entretien des troubles bipolaires prescrits au CPN entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2016 correspondaient aux recommandations de prise en charge. **Méthodes :** Nous avons étudié les patients admis en hospitalisation au CPN entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2016, pour lesquels un premier diagnostic de trouble bipolaire était saisi dans le dossier médical informatisé. Les traitements prescrits à la sortie d'hospitalisation et après un an de suivi ont été recueillis et comparés aux recommandations du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* et de *l'International Society for Bipolar Disorders*. **Résultats :** A la sortie de la première hospitalisation, les patients étaient davantage exposés aux antipsychotiques de seconde génération (64,3 %), aux dérivés du valproate de sodium (44,9 %) et aux antidépresseurs (26,5 %) qu'au lithium (16,3 %). Après un an de suivi, les patients étaient toujours davantage exposés aux antipsychotiques de seconde génération (66,3 %), aux antidépresseurs (41,8 %) et aux dérivés du valproate de sodium (35,7 %) qu'au lithium (21,4 %). Chez les patients dont le type de trouble bipolaire était déterminé, 10,1 % des pharmacothérapies à la sortie d'hospitalisation et 13,0 % des pharmacothérapies après un an de suivi n'étaient pas recommandées. **Conclusion :** Une partie des pharmacothérapies employées au CPN pour le traitement d'entretien des troubles bipolaires n'était pas conforme aux recommandations. Le lithium était par ailleurs moins prescrit dans notre travail que dans ceux récemment réalisés en France. L'étude atteste d'un manque d'adhésion ou une méconnaissance des recommandations d'experts dans notre établissement. L'élaboration et la diffusion de documents d'informations (synthèse des recommandations, fiches de bon usage des médicaments) seraient un bon levier pour améliorer le suivi des recommandations.

MOTS CLES : Etude rétrospective ; Trouble bipolaire ; Soins médicaux ; Traitement pharmacologique

Directeur et Co-directeur	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr. Sébastien GEORGET	Service Pharmacie Centres Psychothérapique de Nancy	Expérimentale <input type="checkbox"/>
Dr. Stéphane GIBAUD	Faculté de Pharmacie Equipe CITHEFOR (EA 3452)	Bibliographique <input type="checkbox"/>
		Thème <input checked="" type="checkbox"/> 3 et 6

THEMES :

1 - Sciences fondamentales

- Médicament

5 - Biologie

2 - Hygiène/Environnement

4 - Alimentation - Nutrition

- Pratique professionnelle