

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 081822 3

ANNÉE 1997

THÈSE N°

328

**OBSERVANCE ET TOLÉRANCE DU TRAITEMENT  
PAR UNE FORME A LIBÉRATION IMMÉDIATE  
ET UNE FORME A LIBÉRATION PROLONGÉE  
DE CARBONATE DE LITHIUM,  
CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE TROUBLES BIPOLAIRES**

**THÈSE**



POUR LE

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

*présentée et soutenue publiquement le 10 octobre 1997*

par

**Frédérique GLOMOT épouse SENIMON**

née le 2 janvier 1961 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS de la THÈSE

Madame le Professeur CHULIA ..... Président

Monsieur le Docteur LAVANTES ..... Juge

Monsieur le Professeur BROSSARD ..... Juge

**A cette Chère Famille limousine,**

Qui, entre mutisme, voire secret, et diatribes  
A su patiemment attendre et espérer encore, encore .... et encore  
Merci pour ces années ....

Toute mon affection

**A Fanny,**

Qui m'a si gentiment sacrifié toutes ces après-midi  
de ballades montagnardes et m'a suivie avec une malicieuse  
complicité dans l'écriture de ce travail, page à page....

Tout mon amour

**A Michel,**

Qui, face à la gravité de la situation, n'a pas hésité, au péril de son  
tempérament et de ses rythmes biologiques, à instaurer un soutien  
logistique et une veille technologique et technique attentionnés.  
Merci pour cette rassurante présence

Tout mon amour

**A Dominique CHULIA,**

Dont la foi en ce projet n'a eu d'égal que la force de l'affection  
et de la reconnaissance professionnelle que nous lui portons

Toute ma gratitude

**A Bernard LAVANTES,**

Qui, par une insidieuse et habile psychothérapie  
A su débloquent une situation universitaire notoirement ensablée!  
A tous ces précieux moments de connivence dérobés à une vie  
professionnelle déjà tellement foisonnante

Toute ma gratitude

**A Claude BROSSARD,**

Qui n'a pas hésité à répondre, une nouvelle fois, à notre sollicitation  
sans être comptable de nos précédentes tentatives infructueuses.

Toute ma gratitude

Aux Laboratoires RHONE-POULENC

Sans la confiance desquels ce projet n'aurait pu voir le jour,  
Et plus particulièrement au **Docteur F. D'ALCHE BIREE**,  
dont la patience, la disponibilité et l'écoute en ont permis la concrétisation.

Merci enfin au **Docteur F. AUBIN** dont l'analyse statistique constitue le  
fondement même de nos travaux.

**UNIVERSITE DE LIMOGES**  
**FACULTE DE PHARMACIE**

---

**DOYEN DE LA FACULTE** : Monsieur le Professeur **GHESTEM** Axel

**ASSESSEURS** : Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard  
Monsieur **DREYFUSS** Gilles - Maître de Conférences

**PROFESSEURS** :

<b>BENEYTOUT</b> Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>BERNARD</b> Michel	PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE
<b>BOSGIRAUD</b> Claudine	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE PARASITOLOGIE
<b>BROSSARD</b> Claude	PHARMACOTECHNIE
<b>BUXERAUD</b> Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>CHULIA</b> Albert	PHARMACOGNOSIE
<b>CHULIA</b> Dominique	PHARMACOTECHNIE
<b>DELAGE</b> Christiane	CHIMIE GENERALE et MINERALE
<b>GHESTEM</b> Axel	BOTANIQUE et CRYPTOLOGIE
<b>HABRIOUX</b> Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
<b>LACHATRE</b> Gérard	TOXICOLOGIE
<b>MOESCH</b> Christian	HYGIENE
<b>LOUDART</b> Nicole	PHARMACODYNAMIE

**SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES  
ADMINISTRATIFS**

**POMMARET** Maryse

PLAN

## INTRODUCTION

### TRAVAUX ANTERIEURS

#### I - LE LITHIUM

##### I - 1 PROPRIETES DU LITHIUM

###### I - 1 - 1 Propriétés pharmacocinétiques

- a - absorption
- b - diffusion
- c - élimination

###### I - 1 - 2 Propriétés pharmacologiques

##### I - 2 MECANISME D'ACTION DU LITHIUM

###### I - 2 - 1 Interaction avec les électrolytes

###### I - 2 - 2 Effets sur les médiateurs chimiques et leurs récepteurs

- a - système dopaminergique
- b - système noradrénergique
- c - système sérotoninergique
- d - système cholinergique

###### I - 2 - 3 Effets au niveau cellulaire

##### I - 3 INDICATIONS DU LITHIUM

###### I - 3 - 1 Les indications électives : l'accès maniaque - les troubles bipolaires

- a - traitement curatif de l'accès maniaque
- b - traitement préventif des troubles bipolaires et des dépressions majeures récurrentes

###### I - 3 - 2 Traitement préventif des troubles schizoaffectifs

###### I - 3 - 3 Autres indications psychiatriques

- a - agressivité
- b - alcoolisme

###### I - 3 - 4 Indications non psychiatriques

##### I - 4 CONTRE-INDICATIONS DU LITHIUM

###### I - 4 - 1 Contre-indications absolues et relatives

- a - rénales
- b - cardiaques
- c - thyroïdiennes
- e - métaboliques
- f - grossesse et allaitement

## I - 5 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

### I - 5 - 1 Contre indications

a - salidiurétiques et antiinflammatoires non stéroïdiens

### I - 5 - 2 Précautions d'emploi

a - les antidépresseurs

b - les neuroleptiques

c - divers produits

## I - 6 EFFETS SECONDAIRES INDESIRABLES

### I - 6 - 1 Les effets indésirables à dose thérapeutique

### I - 6 - 2 L'intoxication hyperlithémique.

## I - 7 MODALITES DE MISE EN PLACE D'UN TRAITEMENT PAR LE LITHIUM

### I - 7 - 1 Principe du traitement

### I - 7 - 2 Bilan nécessaire avant la mise sous lithium

### I - 7 - 3 Information aux patients

### I - 7 - 4 Surveillance des traitements au long cours

## II - LITHIUM A LIBERATION IMMEDIATE ET LITHIUM A LIBERATION PROLONGEE

### II - 1 TERALITHE 250 ET TERALITHE 400

### II - 3 COMPARAISON DES CINETIQUES IN VIVO DES DEUX FORMES GALENIQUES

### II - 4 MODALITES DE SUBSTITUTION D'UNE FORME A L'AUTRE

## III - OBSERVANCE ET EFFICACITE DE LA LITHIOTHERAPIE

### III - 1 DIFFERENTES METHODES D'EVALUATION DE L'OBSERVANCE

#### III - 1 - 1 Evaluation subjective

a - évaluation par les patients

b - évaluation par le psychiatre

#### III - 1 - 2 Evaluation objective

a - suivi de la lithiémie

b - évaluation du rapport érythro-plasmatique

c - index de non - observance

d - rapport lithiémie / dose de lithium

### III - 2 FACTEURS INFLUENCANT L'OBSERVANCE

#### III - 2 - 1 Facteurs concernant le patient

- a - âge et sexe
- b - condition sociale
- c - nature du diagnostic de la maladie

#### III - 2- 2 Facteurs concernant le médicament

- a - forme galénique et posologie

#### III - 2 - 3 Facteurs concernant les modalités de traitement

- a - information des patients
- b - période de mise en place du traitement
- c - association lithium - autres médicaments

### III - 2 INFLUENCE DES EFFETS SECONDAIRES SUR L'OBSERVANCE ET SUR L'EFFICACITE DU TRAITEMENT

## **TRAVAUX PERSONNELS**

### **I- OBJECTIF DE L'ETUDE**

### **II - SELECTION DE L'ECHANTILLON DE PATIENTS**

### **III - LES PARAMETRES DE L'ENQUETE**

#### III - 1 ELABORATION DU QUESTIONNAIRE

##### III - 1 - 1 Le questionnaire initial

##### III - 1 - 2 Le questionnaire concernant l'observance et les effets secondaires

#### III - 2 CHRONOLOGIE ET DEROULEMENT DE L'ENQUETE

##### III - 2 - 1 Questionnaire à To : mois 0

##### III - 2 - 3 Questionnaire à T 3mois

##### III - 2 - 4 Questionnaire à T 6mois

#### III - 3 EVALUATION DE L'OBSERVANCE

##### III - 3 - 1 Evaluation par le psychiatre

##### III - 3 - 2 Evaluation par le patient

- Evaluation globale
- Evaluation sur une semaine

#### III - 4 EVALUATION DE LA TOLERANCE

III - 5 RECHERCHE DE PARAMETRES INFLUENÇANT LA QUALITE DE L'OBSERVANCE

III - 6 METHODOLOGIE STATISTIQUE

#### IV - RESULTATS

IV - 1 L'ECHANTILLON DE PATIENTS

IV - 1 - 1 Composition de l'échantillon

IV - 1 - 2 Caractéristiques démographiques de l'échantillon

IV - 1 - 3 Description et histoire de la maladie

IV - 1 - 4 Description des caractéristiques du traitement

IV - 2 CRITERE D'OBSERVANCE AU DEBUT ET EN COURS D'ETUDE

IV - 2 - 1 Connaissance et attitude relative au traitement en début d'étude

a - connaissance du lithium et de son indication thérapeutique

b - attitudes relatives au traitement par le lithium

IV - 2 - 2 Comparaison de l'observance évaluée par le psychiatre et par le patient en début d'étude

IV - 2 - 3 Evolution de l'observance au cours de l'étude

IV - 3 CRITERES DE TOLERANCE EN DEBUT ET EN COURS D'ETUDE

IV - 3 - 1 Fréquence d'apparition des effets secondaires

IV - 3 - 2 Nature des effets secondaires

IV - 4 EVALUATION DES RELATIONS PATIENT-ENVIRONNEMENT

IV - 5 PARAMETRES INFLUENCANT L'OBSERVANCE

IV - 5 - 1 Observance évaluée par le psychiatre

IV - 5 - 2 Observance évaluée par les patients

#### V - DISCUSSION

#### CONCLUSION

#### ANNEXES

#### BIBLIOGRAPHIE

## INTRODUCTION

La maladie dépressive constitue un problème majeur de santé publique du fait de sa fréquence (1 consultant de généralistes sur 5 souffre d'une affection mentale), de ses conséquences médicales, sociales et économiques.

L'O.M.S admet que le **phénomène dépressif** concerne 100 millions de personnes par an dans le monde (plus de 10% de la population), y compris dans les pays défavorisés, mais que seulement un tiers des déprimés sont efficacement traités.

La maladie dépressive peut prendre des aspects très divers et de nombreuses catégories de dépressions coexistent, définies en fonction de la nature, de l'intensité, de l'évolution et de la chronicité des symptômes.

Les **troubles bipolaires** constituent l'une de ses catégories et en France, on estime à 1% de la population générale, le nombre de personnes concernées par ces troubles, avec une prévalence d'apparition chez des sujets âgés de 30 à 45 ans, ayant un niveau socio-économique et/ou éducatif élevé et une bonne adaptation à la vie sociale.

La fréquence élevée des récurrences et les risques majeurs inhérents aux accès maniaques et dépressifs justifient systématiquement la mise en place d'un traitement prophylactique par un médicament thymorégulateur.

Le **lithium** est aujourd'hui reconnu comme le **psychotrope thymorégulateur** de référence.

Son utilisation thérapeutique initiale dans le traitement de la goutte, à la fin du siècle dernier, laissait déjà apparaître une modification de l'évolution des dépressions récidivantes.

Bien que John CADE (1) ait mis en évidence l'action antimaniaque du lithium dès 1949, les risques de son utilisation et la découverte des premiers neuroleptiques font qu'il faudra attendre les années 1960 pour qu'il trouve sa vraie place en thérapeutique psychiatrique.

Ce sont en effet les travaux de M. SCHOU (2) et de son équipe qui :

- d'une part ont défini l'importance de la lithiémie qui, à taux insuffisant entraîne l'inefficacité du lithium et, à taux trop élevé, sa grave toxicité;

- d'autre part ont confirmé l'action curative des accès maniaques et mis en évidence l'activité prophylactique du lithium sur les rechutes maniaques et dépressives;

permettant ainsi son entrée remarquée en thérapeutique.

Depuis cette date, le lithium a pris une place majeure dans l'arsenal thérapeutique de la psychiatrie et ses indications initiales ont été étendues (A.M.M de 1994) au traitement préventif des troubles schizoaffectifs (6,7)

Les troubles bipolaires étant considérés comme une maladie chronique, le traitement par le lithium est donc un traitement de longue durée qui pose le problème de l'observance.

En effet, certaines lithiorésistances et plus de la moitié des rechutes survenant au cours de la lithiothérapie sont imputables à une mauvaise observance ; lors de ces rechutes, la gravité des troubles du comportement expose, les patients, à un risque suicidaire important.

Pour toutes ces raisons, les paramètres susceptibles de favoriser la qualité de l'observance sont à mettre en oeuvre : la mise au point d'une forme à libération prolongée est l'un de ces paramètres dans la mesure où elle permet d'une part de simplifier le suivi du traitement (une seule prise quotidienne), d'autre part d'améliorer la tolérance en limitant l'apparition de certains effets secondaires.

La mise sur le marché français d'une telle forme à libération prolongée d'un sel de lithium (carbonate) en 1995, était très attendue puisque certains patients allaient jusqu'à se procurer des formes galéniques similaires sur d'autres places du marché européen (Espagne, Suisse, Angleterre).

La coexistence de ces deux formes galéniques : **TÉRALITHE 250 MG\*** (T.250) et **TÉRALITHE LP 400 MG\*** (T.LP400) va aujourd'hui permettre aux psychiatres d'apporter à chacun de leur patient la réponse thérapeutique la mieux adaptée à son trouble, la plus proche de son confort et la plus en adéquation avec son mode de vie.

\* **TÉRALITHE 250 MG** et **TÉRALITHE LP 400 MG** sont des comprimés sécables, destinés à la voie orale et commercialisés par les **LABORATOIRES RHÔNE-POULENC RÖRER**.

**TRAVAUX ANTERIEURS**

## I - LE LITHIUM

### I - 1 PROPRIETES DU LITHIUM

#### I - 1 - 1 Propriétés pharmacocinétiques

##### a - absorption

Après son administration orale, le lithium est rapidement et presque totalement résorbé au niveau gastro-duodéal.

Du fait de cette absorption rapide, le taux plasmatique maximal (**pic lithiémique**) est atteint en 1 heure (25)

##### b- diffusion

Le lithium ne se fixe pas aux protéines plasmatiques.

Le lithium diffuse dans l'ensemble des tissus de l'organisme, la pénétration au niveau cellulaire est sous la dépendance :

- d'un mécanisme de diffusion passive selon le gradient de concentration;
- d'un mécanisme de transport actif analogue à celui de la pompe à sodium.

On retrouve le lithium dans la plupart des liquides de l'organisme (liquide céphalo-rachidien, lait maternel ....).

Paradoxalement ce sont les cellules cérébrales qui fixent le moins bien le lithium (20, 13, 25).

##### c - élimination

L'élimination du lithium est essentiellement rénale (90%), 10% sont éliminés par les selles, la salive et la sueur.

Le lithium, comme le sodium, est ultrafiltré au niveau glomérulaire, puis 80% est réabsorbé au niveau tubulaire; cette réabsorption se fait en compétition avec le sodium.

L'élimination est diminuée en cas d'hyponatrémie risquant d'entraîner un surdosage.

Les diurétiques modifiant la réabsorption ionique rénale risquent d'entraîner une intoxication hyperlithémique (SP, 25, 14, 15).

### **I - 1 - 2 Propriétés pharmacologiques**

L'activité du lithium ne répond pas au profil des tests d'un neuroleptique : en effet il diminue l'activité motrice et l'agressivité des animaux mais il ne provoque jamais de catalepsie quelle que soit la dose.

Il n'antagonise les effets ni de l'amphétamine, ni des apomorphines, ni de la réserpine et n'a pas de propriété anticonvulsivante; il ne se rattache donc à aucun autre psychotrope connu.

De l'ensemble des essais pharmacologiques, il ressort que le lithium a un profil original qui le place dans une **position intermédiaire entre antidépresseur et neuroleptique** (SP, 25, 45).

### **I - 2 MECANISME D'ACTION DU LITHIUM**

Son mécanisme d'action est mal connu et complexe, son activité est toujours en cours d'exploration et plusieurs hypothèses sont avancées.

## I - 2 - 1 Interaction avec les électrolytes

Le lithium interagit avec les cations sodium, potassium, magnésium, calcium.

Le lithium provoque une diminution de l'activité de la sodium/potassium ATPase.

Le lithium peut modifier la production d'AMP cyclique calcium dépendante.

Il provoque une augmentation du potassium extracellulaire dans les tissus nerveux et une élévation du calcium neuronal, susceptible d'inhiber la libération de certaines amines.

## I - 2 - 2 Effets sur les médiateurs chimiques et leurs récepteurs

Le lithium modifie le transport des précurseurs de médiateurs à travers la membrane, induisant des variations de concentration des médiateurs cérébraux.

### a - système dopaminergique

Le lithium semble agir sur le turn-over de la dopamine et sur sa dégradation, cette action est très controversée.

### b - système noradrénergique

Le lithium a une action inhibitrice qui entraîne une diminution du turn-over de la noradrénaline (effet antidépresseur).

### c - système sérotoninergique

Le lithium accélère le turn-over de la sérotonine, il favorise le recaptage du tryptophane, augmente donc son taux cérébral et favorise sa transformation en sérotonine.

Cette action peut rendre compte de l'effet anti-agressif du lithium.

### d- système cholinergique

Le lithium augmente la synthèse de l'acétylcholine.

### **I - 2 - 3 Effets au niveau cellulaire**

Le lithium interfère avec le cycle des inositol phosphates en empêchant la formation des inositol-monophosphatases et de l'inositol.

### **I - 3 INDICATIONS DU LITHIUM**

#### **I - 3 - 1 Les indications électives : l'accès maniaque - les troubles bipolaires**

##### **a- traitement curatif de l'accès maniaque**

De nombreuses études ont montré l'efficacité curative du lithium dans l'accès maniaque dans 70 à 80% des cas.(SP, 25)

Le lithium agit principalement sur l'euphorie et l'expansivité qui sous-tendent l'agitation motrice (44, 15).

Le délai d'action est en moyenne de 8 à 10 jours, ce qui en pratique, peut apparaître beaucoup trop long dans un accès maniaque important.

Dans une telle situation d'urgence, un traitement initial par un neuroleptique d'action plus rapide et administrable en injectable sera indispensable et pourra être associé puis relayé par le lithium, au fur et à mesure de la mise en place de son effet (14, 25, 36).

Après guérison d'un état maniaque, la lithiothérapie est maintenue pendant 6 à 8 mois et son action prophylactique est mise à profit dans le traitement des rechutes ou des manies chroniques (mal contrôlées par les neuroleptiques).

**b- traitement préventif des troubles bipolaires et des dépressions majeures récurrentes (Psychoses maniaco-dépressives unipolaires et bipolaires)**

Ces indications constituent le principal intérêt de la lithiothérapie et ont fait l'objet de confirmations répétées par de nombreux travaux et SCHOU affirme même que :

"ne pas proposer un traitement préventif par le lithium à des patients souffrant de troubles bipolaires peut être considéré comme une erreur médicale grave" (36).

Les troubles bipolaires (autrefois nommées psychoses maniaco-dépressives) sont classiquement divisés en :

- **troubles bipolaires** où les patients souffrent soit d'une alternance accès dépressifs - accès maniaques, soit seulement d'accès maniaques.
- **les dépressions majeures récurrentes** où les patients souffrent exclusivement de phases dépressives entrecoupées d'intervalles libres.

Les troubles bipolaires sont encore subdivisés en fonction de leur intensité en :

- trouble bipolaire I : dépression alternant avec des intervalles libres et des états maniaques nécessitant une hospitalisation;
- trouble bipolaire II : dépression alternant avec des intervalles libres et des phases d'hypomanie sans hospitalisation.

Enfin certains auteurs superposent d'autres distinctions en fonction d'antécédents familiaux, d'influence de médicaments, de la séquence et/ou de la fréquence des épisodes.

Une telle subdivision peut se justifier au niveau épidémiologique, biologique mais surtout thérapeutique car ces différentes formes ne répondent pas d'une manière identique à la lithiothérapie (25).

Ce sont les troubles bipolaires et en particulier les bipolaires I qui sont les plus sensibles au traitement.

Les caractéristiques générales de l'activité du lithium sont les suivantes :

- l'action préventive semble, pour la plupart des auteurs, aussi efficace sur les rechutes maniaques que sur les rechutes dépressives;
- l'efficacité se traduit soit par une réduction de l'intensité et/ou de la durée des épisodes soit par une réduction de la fréquence des épisodes, soit par les deux et toujours par une régulation de l'humeur et une prolongation des phases normothymiques
- les troubles à cycles très rapides (>3 ou 4 épisodes par an) répondent imparfaitement au traitement;
- les troubles débutant par un épisode dépressif ont une réponse plus aléatoire;
- l'activité du lithium ne diminue pas dans le temps et le lithium n'entraîne aucune accoutumance (36, 14)

**En moyenne 65% des patients bipolaires sont répondeurs au traitement préventif par le lithium.(SP,32)**

L'efficacité préventive du lithium dans les dépressions majeures récurrentes est plus controversée : elle est jugée soit comparable, soit supérieure au traitement antidépresseur; il semble qu'il existe en fait, des groupes de déprimés qui, résistants aux autres thérapies, répondent mieux au lithium (36, 14, SP)

Le lithium trouve souvent une indication en association avec les antidépresseurs.

L'OMS préconise alors de commencer le traitement après le 3ème épisode dépressif.(44).

### **I - 3 - 2 Traitement préventif des troubles schizoaffectifs (25, SP)**

Les troubles schizoaffectifs se caractérisent par la présence soit d'un syndrome dépressif, soit d'un syndrome maniaque, soit d'un état mixte et de symptômes schizophréniques associés.

Les données de la littérature mettent en évidence l'efficacité prophylactique du lithium qui tend à diminuer la fréquence des rechutes des épisodes aigus, cet effet est d'autant plus marqué que les signes affectifs sont prépondérants et que les épisodes sont plus maniaques que dépressifs.

Ce consensus des différents travaux a récemment permis au lithium d'obtenir l'A.M.M pour cette indication (1994)

### **I - 3 - 3 Autres indications psychiatriques**

A côté de ces indications les plus fréquentes, le lithium est utilisé dans les perturbations thymiques récurrentes.

#### **a - agressivité**

L'action du lithium sur la prévention des comportements agressifs n'est pas officiellement reconnue. Pourtant son action "anti-agressivité" a été expérimentée et confirmée en particulier dans des prisons (39) ou sur des patients délinquants agressifs.

Ses propriétés anti-agressives concernent aussi bien les pathologies auto-agressives que hétéro-agressives.(25).

#### **b - alcoolisme**

A ce jour l'action du lithium dans l'appétence alcoolique reste à démontrer, elle semble principalement apparaître chez les patients présentant un alcoolisme périodique pour lesquels le diagnostic de trouble thymique associé peut être évoqué.

### **I-3 - 4 Indications non psychiatriques**

Ces indications reposent le plus souvent sur l'observation de quelques cas.

Le lithium possède un effet **anti-thyroïdien** susceptible d'induire, en prescription prolongée, une complication thyroïdienne (goître ou insuffisance); certains auteurs ont utilisé avec succès le lithium dans le cas d'hyperthyroïdies.

L'hyperleucocytose est une constatation fréquente chez les patients sous lithiothérapie : plusieurs études ont montré l'intérêt que pouvait présenter le lithium dans le **traitement des neutropénies** induites par des chimiothérapies anti-cancéreuses.

Plusieurs études permettent de conclure à l'efficacité du lithium dans les **algies vasomotrices de la face**, particulièrement en cas de résistance aux thérapeutiques classiques.

Enfin le lithium peut être prescrit dans les syndrômes entraînant une sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique.

### **I - 4 CONTRE-INDICATIONS DU LITHIUM**

Les contre-indications absolues et définitives sont rares, certaines sont transitoires, liées à un état pathologique évolutif et très souvent elles peuvent être contournées soit par une surveillance très stricte, soit par une thérapeutique "compensatrice".

Le caractère absolu ou relatif d'une contre-indication doit être guidé par la gravité du trouble psychiatrique.

#### **I - 4 - 1 Contre-indications absolues et relatives**

**a - rénales**

Les affections rénales aiguës : glomérulonéphrite, pyélonéphrite, infection urinaire, doivent faire différer le traitement car en réduisant la filtration glomérulaire, elles favorisent les risques d'intoxication lithémique.(25, 49, 23)

L'insuffisance rénale est une contre-indication absolue si elle est sévère, si elle entraîne des perturbations ioniques et nécessite la prescription d'un régime désodé.

Dans le cas d'une insuffisance plus modérée, le lithium peut être prescrit en adaptant les posologies et en renforçant la surveillance biologique.

**b - cardiaques**

Le lithium perturbe la fonction cardiaque par interférence avec les métaux alcalins, régulateurs de cette fonction; il peut par conséquent favoriser les troubles du rythme.

L'insuffisance cardiaque évoluée contre-indique formellement le lithium d'une part suite aux perturbations ioniques, d'autre part à cause du régime désodé imposé par l'insuffisance.

L'infarctus du myocarde contre indique le lithium dans les premiers mois après son apparition.

L'hypertension artérielle ne contre-indique le lithium que si elle impose le régime désodé ou la prescription de certains diurétiques.(25, 23)

**c - thyroïdiennes**

Le lithium provoque une baisse de l'hormone thyroïdienne et une élévation de TSH pouvant entraîner l'apparition d'un goître avec ou sans hypothyroïdie.

La contre-indication n'est pas absolue mais la prescription de lithium doit en cas d'hypothyroïdie, être compensée par la prescription d'hormone thyroïdienne.

**d - métaboliques**

Toute affection métabolique grave entraînant des perturbations métaboliques et/ou ioniques peuvent être des contre-indications relatives ou plutôt des motifs de différer la

lithiothérapie. C'est le cas de l'insuffisance hépatique ou du diabète insulino-dépendant mal équilibré.(25, 47)

La déplétion sodée est une contre-indication absolue du lithium, quelle que soit son étiologie.

### **e - grossesse et allaitement**

Le lithium est contre-indiqué dans les 3 premiers mois de grossesse en raison du risque, confirmé mais faible (env 1%), de malformation foetale touchant essentiellement le coeur et les gros vaisseaux.

Dans le cas d'une grossesse survenant en cours de lithiothérapie, l'avortement thérapeutique n'est pas systématique mais la surveillance du fœtus et de la lithiémie maternelle doit être renforcée.(36)

## **I - 5 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**

### **I - 5 -1 Contre indications : diurétiques et antiinflammatoires non stéroïdiens**

Les diurétiques (amiloride, furosémide, spironolactone, salidiurétiques...) et les antiinflammatoires non stéroïdiens (indométacine, ibuprofène, diclofénac, kétoprofène ...) ont en commun de diminuer l'élimination rénale du lithium et donc d'amplifier le risque d'une intoxication lithiémique.

Le caractère absolu ou relatif de la contre-indication dépend, non seulement des enjeux médicaux des produits associés et des enjeux psychiatriques de la lithiothérapie, mais aussi des possibilités d'une surveillance clinique et biologique renforcée.

### **I - 5 - 2 Précautions d'emploi**

#### **a - les antidépresseurs**

L'association lithium-antidépresseur entraîne parfois une aggravation des tremblements et des effets anticholinergiques majeurs des antidépresseurs.(36)

### **b - les neuroleptiques**

L'association lithium-neuroleptique ne pose pas de problème particulier, elle peut simplement entraîner une potentialisation de l'effet sédatif, particulièrement avec l'halopéridol avec lequel ont été signalés de rares cas de confusion .(36, 45)

### **c- divers produits**

Les corticoïdes , les dérivés de xanthines entraînent une baisse de la lithiémie.

Les tétracyclines, le métronidazole et l'alpha méthyl dopa entraînent une élévation de la lithiémie.

Ces modifications sont à prendre en compte pour adapter les posologies et la surveillance. En revanche le lithium n'interfère pas avec l'acide acétylsalicylique, les anxiolytiques, les hypnotiques, les anti-épileptiques, les vitamines et les contraceptifs.(25, 36, 45)

## **I - 6 EFFETS SECONDAIRES INDESIRABLES**

Les effets secondaires du lithium concernent presque tous les systèmes physiologiques.

Il faut distinguer les effets indésirables à dose thérapeutique, qui sont sans gravité, de l'intoxication hyperlithémique qui peut entraîner une confusion mentale, un coma et la mort (25).

### **I - 6 - 1 Les effets indésirables à dose thérapeutique**

Il convient de distinguer:

- les effets indésirables précoces, qui apparaissent environ 2 heures après le début du traitement et régressent en quelques semaines;
- des effets indésirables tardifs qui surviennent pendant le traitement au long cours et peuvent persister.

L'ensemble de ces effets secondaires (25, SP, 19) ainsi que certaines de leurs caractéristiques sont explicités dans le tableau suivant :

Systeme Physiol.	Nature de l'effet secondaire	Période d'apparition Précoce (P) ou Tardive (T)	Fréquence d'apparition
TROUBLES DIGESTIFS	nausée	P	30%
	vomissement	P	30%
	diarrhée	T	+
	constipation	T	+
	sécheresse buccale	P	++
TROUBLES DE COGNITION	confusion mentale	T	
	lenteur mentale	T	
	trouble de mémoire	T	
TROUBLES NEUROLOGIQ.	tremblement	P	40 à 50%
	vertige	P	++
	somnolence	P	+
	faiblesse musculaire	P	+
	trouble équilibre	P	rare
	fatigue physique	P	+
TROUBLES RENAUX	polyurie	P ou T	40 à 50%
	polydipsie	P ou T	40 à 50 %
TROUBLES ENDOCRINIENS/ METABOLIQUES	prise de poids	T	30%
	goître	T	4 à 5%
	hypothyroïdie	T	5 à 30%
TROUBLES CARDIOVASCUL.	tr repolarisation	P	13 à 100%
	myocardite	T	rare
	tr du rythme	T	rare
TROUBLES HEMATOLOGIQ.	hyperleucocytose	P	
TROUBLES DERMATOLOG.	chute cheveu	T	rare
	aggravation acné ou psoriasis	T	rare
	oedème	T	rare

**Les troubles digestifs mineurs** sont très fréquents et sans gravité, ils sont principalement liés au pic lithiémique : la prise du lithium en milieu de repas peut minorer ces troubles.

Les troubles digestifs graves doivent faire penser à une hyperlithiémie débutante.

**Les troubles de la cognition** apparaissent électivement à des lithiémies très élevées ou chez des sujets âgés ayant une pathologie cérébrale antérieure.

**Le tremblement** est un des effets secondaires les plus fréquents, il peut être amélioré par un fractionnement des prises ou par un traitement thérapeutique par un  $\beta$  bloquant.

**La polyurie** s'observe très communément, certains auteurs estiment qu'un tiers des malades a un volume urinaire supérieur à 3 litres par jour, la fréquence des mictions représente alors pour le patient un véritable handicap fonctionnel.

**La prise de poids** est un effet indésirable d'apparition progressive et tardive mais qui peut atteindre 5 à 10 kg pour 30% des patients. Des mesures diététiques (régime hypocalorique et hypoglucidique) peuvent prévenir ce gain pondéral.

De nombreux travaux (36, 45, 25, SP, 35, 47, 43, 19) montrent que l'apparition et l'intensité des effets secondaires sont liés aux facteurs suivants :

- importance du pic plasmatique lithiémique après absorption
- taux de lithiémie
- temps nécessaire à la lithiémie pour atteindre le pic plasmatique.

Il faut ici signaler la sensibilité particulière de certains patients au lithium, qui se manifeste par une augmentation de la pénétration intracellulaire du lithium décelable par la détermination du **rapport érythro-plasmatic** . Un rapport très élevé marque cette sensibilité, des effets secondaires proches de ceux de l'intoxication peuvent alors se dévoiler pour des lithiémies situées dans la fourchette thérapeutique.

D'une part le confort du patient, d'autre part l'influence que peuvent avoir les effets secondaires sur le suivi du traitement, conduisent à essayer de limiter sinon leur l'apparition au moins la fréquence d'apparition et l'intensité des effets secondaires.

Ainsi la réduction de la posologie et donc de la lithiémie dans la zone thérapeutique peut atténuer certains effets secondaires.

L'utilisation de forme galénique à libération prolongée, dans la mesure où elle évite les pics hyperlithiémiques permet de réduire notablement voire de supprimer les troubles digestifs, les tremblements, les troubles de cognition et la polyurie.(25).

Certaines précautions ou aménagement du traitement peuvent prévenir l'apparition d'un effet secondaire particulier ( ex : mesures diététiques ..)

Enfin l'adaptation du traitement à l'état physiologique (influence de l'âge ...) et à la sensibilité individuelle peut permettre d'améliorer la tolérance.

Depuis les années 1980 les travaux (19, 43, 47, 35, 18) ont mis l'accent sur l'importance de la perception des effets secondaires par les patients : un effet secondaire mineur sur le plan médical ou clinique doit être totalement pris en compte par le thérapeute s'il représente une gêne majeure pour le patient; cette acceptation est la garantie du suivi du traitement et de la coopération active du patient.

### I - 6 - 2 L'intoxication hyperlithémique.(25, SP)

Les conditions de survenue et surtout les symptômes de l'intoxication hyperlithémique sont parfaitement codifiés (25, SP, 4, 12) c'est l'information du malade, de son entourage et des médecins sur ces éléments qui sont les garants de la sécurité du traitement.

Outre l'absorption excessive du lithium, volontaire ou non, les facteurs favorisant l'intoxication hyperlithémique sont :

- une déplétion hydrosodée quelle que soit son étiologie (régime, fièvre, vomissement, déshydratation, diurétiques...)
- une réduction de l'élimination du lithium
- une interaction médicamenteuse
- l'âge qui réduit la clairance urinaire.

**Les symptômes prétoxiques** annonciateurs de l'intoxication surviennent habituellement pour les lithiémies entre 1,5 et 2 mmol/l, ils s'installent progressivement en quelques jours et sont :

- tremblement ample et irrégulier
- ralentissement des fonctions intellectuelles pouvant aller jusqu'à la somnolence
- nystagmus et mouvements choreïformes
- instabilité, irritabilité
- vertiges
- troubles digestifs, vomissements, diarrhée

**L'intoxication confirmée** correspond à des lithiémies entre 2 et 3 mmol/l et se manifeste par un trouble de la vigilance allant jusqu'au syndrome confusionnel (hallucinations) auquel peuvent s'associer des symptômes cérébelleux, une incontinence

urinaire, une hyper puis une hypotonie musculaire, des convulsions, de la fièvre, une baisse de la tension artérielle.

La survenue d'un état comateux augmente les risques de séquelles neurologiques irréversibles ou de mort ; la mort peut survenir par anurie ou défaillance cardiovasculaire.

L'apparition des premiers symptômes ou même la suspicion d'une intoxication hyperlithémique nécessite impérativement :

- l'arrêt immédiat du traitement
- le contrôle en urgence de la lithiémie
- le traitement épurateur par alcalinisation des urines, diurèse osmotique et apport sodé important

## **I - 7 MODALITES DE MISE EN PLACE D'UN TRAITEMENT PAR LE LITHIUM**

### **I - 7 - 1 Principe du traitement**

Le principe général du traitement consiste à obtenir, après administration orale quotidienne de lithium, une concentration plasmatique de lithium (**lithiémie**) qui se situe dans la zone thérapeutique., les difficultés historiques d'utilisation du lithium résident dans l'étroitesse de cette zone c'est à dire dans le faible écart entre le seuil toxique et la limite supérieure de la zone ou "fourchette" thérapeutique.

Dans l'ensemble les auteurs considèrent la lithiémie comme efficace et sans danger entre **0,6 ou 0,7 mEq/l** et **1 ou 1,1 mEq/l**, les divergences d'appréciation sur les valeurs extrêmes de la zone thérapeutique restent très minimales et SCHOU écrivait en 1984 que la fourchette dépassait rarement **0,4 mEq/l** et **1,2 mEq/l**.

Plusieurs facteurs sont susceptibles de nuancer ces limites, entre autre la nature de l'indication thérapeutique (le traitement curatif des troubles aigus nécessitant des lithiémies supérieures à celui de la prévention des trouble bipolaires) et les variations individuelles de pénétration intracellulaire du lithium.

Aussi la lithiémie en général n'est qu'un index de référence et il convient de fixer les posologies en fonction de la réponse clinique (efficacité/tolérance) et des lithiémies individuelles tout en les stabilisant au plus faible taux plasmatique efficace, ceci afin d'avoir la plus large marge de sécurité possible.

La **posologie initiale** classiquement recommandée est de **10 à 20 mEq par jour** à heures fixes, en :

- **1, 2 ou 3 prises, au cours des repas pour le T.250**
- **1 prise unique au repas du soir pour T.LP400.**

La prise vespérale unique de la forme T.LP400 présente deux avantages :

- le pic plasmatique déjà écrêté survient au cours du sommeil, réduisant l'impact d'éventuels effets indésirables liés au pic
- la clairance urinaire du lithium au cours de la nuit est d'environ 20% inférieure à la clairance au cours de la journée, ce qui prolonge sa durée de séjour dans l'organisme.

Les lithiémies de contrôle sont effectuées le matin, 12 heures après la dernière prise.

La 1ère lithiémie de contrôle a lieu 8 jours après la mise sous lithium, de son résultat dépendront le maintien ou le changement de la posologie (qui sera modifiée par palier d'un demi comprimé) ; 3 lithiémies consécutives stables à 8 jours d'intervalle seront nécessaires pour caractériser l'équilibre.

Les contrôles sont ensuite effectués tous les mois pendant le 1er trimestre puis tous les deux mois.

### I - 7 - 2 Bilan nécessaire avant la mise sous lithium

Ce bilan à la fois clinique et biologique est indispensable d'une part pour apprécier le "bon état" des fonctions avec lesquelles le lithium interfère et déceler d'éventuelles contre-indications ou adaptation nécessaire, d'autre part pour envisager la posologie initiale du traitement en tenant compte du rapport bénéfices thérapeutiques attendus/risques éventuels.

Les examens cliniques et biologiques nécessaires sont regroupés ci-après :

	Examens biologiques	Examens cliniques
<b>Fonction rénale</b>	Protéïnémie Protéïnurie Clairance créatinine	Antécédents personnels ou familiaux Signes de déshydratation
<b>Fonction cardiaque</b>	ECG Ionogramme sanguin	Troubles du rythme Tension artérielle
<b>Fonction thyroïdienne</b>	Dosage T3,T4,TSH Iodémie	Palpation du corps thyroïdien
<b>Tr. métaboliques</b>	Glycémie à jeûn	Prise de poids
<b>Hémogramme</b>	NFS - VS	
<b>Fonction neurologique</b>	EEG	Tremblements Syndr.organiq. cérébraux
<b>Grossesse-Allaitement</b>	Test de grossesse	

### I - 7 - 3 Information aux patients

Le médecin doit fournir des explications claires et accessibles à son patient, principalement concernant :

- les taux de lithiémie, leur valeur minimale et maximale et leur indispensable fonction;

- les éventuels effets indésirables et surtout les signes annonciateurs de l'intoxication qui imposent l'arrêt immédiat du traitement;
- l'importance du suivi très régulier du traitement préventif au long cours, même en l'absence de symptômes, les enjeux de ce traitement et les risques de son arrêt même temporaire;
- l'ensemble des modalités de prise du traitement.

Les auteurs (40, 11, 36, 25) s'accordent sur l'importance de "la manière de diffuser" l'information tout autant que sur la nature même de l'information, en effet des bibliographies générales distribuées seules sont inefficaces voire nuisibles à la connaissance du patient (40). L'attention des prescripteurs doit être portée sur l'instauration d'une relation personnelle et individualisée avec le patient qui permette un échange et assure sa coopération active (35).

Certains laboratoires ont proposé aux patients, des carnets de suivi de la lithiothérapie leur apportant des informations générales et permettant de noter les dates et valeurs des lithiémies, et leurs remarques sur le traitement; l'intérêt de telles brochures ne semble pas confirmé.

#### **I - 7 - 4 Surveillance des traitements au long cours**

Lorsque le lithium est prescrit comme prévention des troubles bipolaires, il doit être considéré comme traitement d'une maladie chronique et sa prescription est alors soumise à une surveillance régulière.

Chaque mois, doivent être contrôlées les lithiémies et effectués les examens cliniques répertoriés dans le tableau ci-dessus ; à partir de ces résultats peuvent être envisagées les modifications de traitement nécessaires.

Si aucun signe d'appel, d'effet secondaire ou de maladie intercurrente n'apparaît, les autres contrôles et investigations (tableau ci-dessus) ne sont nécessaires qu'une ou deux fois par an, les avis des thérapeutes divergent sur cette fréquence.

## II - LITHIUM À LIBÉRATION IMMÉDIATE ET LITHIUM À LIBÉRATION PROLONGÉE

### II- 1 TERALITHE 250 et TERALITHE 400

Le sel de lithium le plus couramment prescrit est le **carbonate de lithium**, d'autres sels comme le citrate, le gluconate, l'acétate ou le glutamate sont également utilisables en thérapeutique.

La majorité des auteurs s'accorde sur le fait que la nature du sel utilisé n'influence pas l'efficacité thérapeutique, l'enjeu majeur étant la libération constante (forme de délivrance) et totale du lithium (quantité d'ion lithium) contenu dans la forme galénique (25, 36, 46), d'où l'importance d'une forme à libération prolongée qui va permettre une cinétique de libération stable et un "écrêtement" du pic hyperlithémique

Actuellement en France, une seule forme de carbonate de lithium à libération prolongée : le **TÉRALITHE LP400** (Rhône-Poulenc Rörer) est disponible et ce seulement depuis **1995**; le même laboratoire commercialise une forme à libération immédiate : le **TÉRALITHE 250** depuis **1973**.

Les autres pays de la communauté européenne disposent de formes à libération modifiée depuis une dizaine d'années.

Prenant en compte les paramètres de formulation, la "fourchette thérapeutique" du lithium (qui détermine une posologie moyenne initiale de 10 à 20 mEq/jour) et sachant que 1 mEq de lithium correspond à 37 mg de carbonate de lithium, les formules de Téralithe 250 et de Téralithe L.P400 sont les suivantes :

T.250	T.LP400
Carbonate de Li <b>250 mg = 6,8mEq</b> Amidon de blé Amidon de pomme de terre Stéarate de magnésium	Carbonate de Li <b>400 mg = 10,8 mEq</b> Hypromellose*(bases Synchron Em et KF) Acide stéarique Stéarate de magnésium Silice colloïdale
Masse du comprimé : <b>330 mg</b> Comprimé sécable	Masse du comprimé : <b>640 mg</b> Comprimé sécable

T.250 est obtenu par granulation humide du carbonate de lithium avec le mélange d'amidons transformé en empois, le grain est séché, calibré, lubrifié puis comprimé.

L'effet prolongé de T.LP 400 est obtenu par un mélange d'hydroxypropylméthylcelluloses (\*) de viscosité différente permettant la formation d'une **matrice hydrophile** qui va libérer le carbonate de lithium selon une cinétique choisie et réglée par les proportions respectives des deux polymères.

L'acide stéarique et le stéarate de magnésium sont utilisés comme lubrifiant de compression et la silice colloïdale comme lubrifiant, améliorant l'écoulement du grain.

Le principe de libération du principe actif à partir de la matrice est le suivant :

Au contact des fluides digestifs le principe actif est lentement dissout et conjointement l'hydratation et la gélification progressive des polymères entraînent la formation d'une couche visqueuse qui va constituer la matrice ; la libération du principe actif se fait alors par diffusion après dissolution dans le gel, la barrière gélifiée s'opposant à une libération rapide de la molécule. La vitesse de libération dépend des caractéristiques physiques du comprimé et donc de la diffusion du principe actif à travers le polymère hydraté.

Ce type de matrice a l'avantage d'être peu sensible aux variations de fabrication et donc d'assurer une production de comprimés aux caractéristiques physiques très homogènes (dureté, friabilité).

## **II - 2 COMPARAISON DES CINÉTIQUES DE LIBÉRATION IN VIVO DES DEUX FORMES GALÉNIQUES**

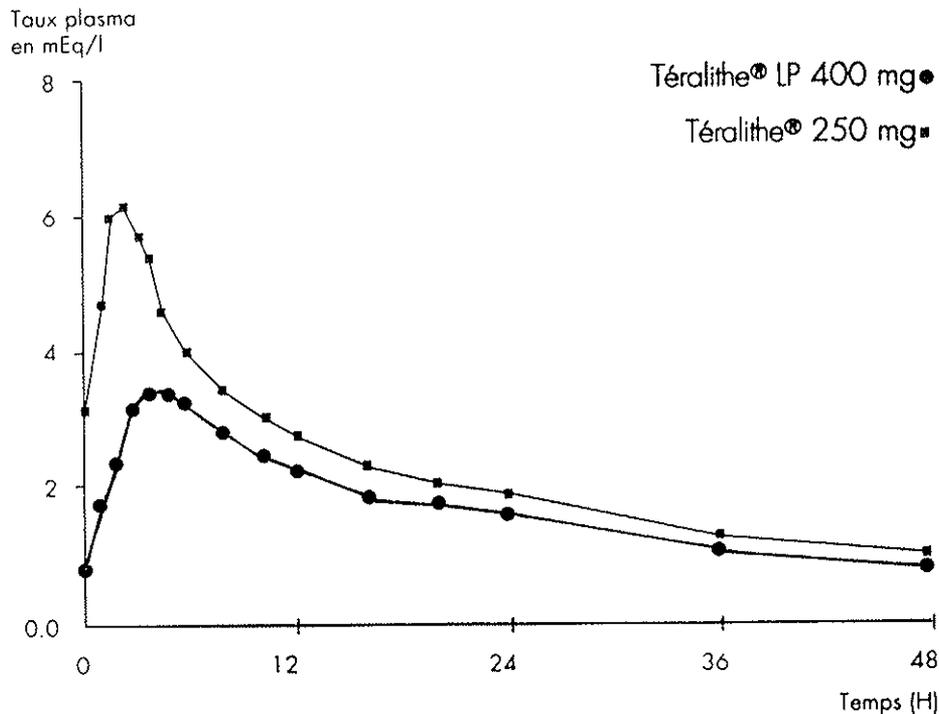
Les pharmacocinétiques de T.250 et de T.LP400 ont été comparées :

- d'une part à dose unique afin de vérifier les caractéristiques de T.LP400 et de calculer sa biodisponibilité relative par rapport à T.250;
- d'autre part à doses répétées pour mesurer les cinétiques plasmatiques à l'état d'équilibre.

### **Etude à dose unique**

L'étude est menée sur 14 hommes, volontaires sains qui ont reçu, en essai croisé, 800 mg de carbonate de lithium soit 2 comprimés de T.LP400 ou 750 mg de carbonate de

lithium soit 3 comprimés de T.250 en une seule prise, la figure ci-après montre les cinétiques plasmatiques moyenne du lithium pour les deux formes:



On observe :

- avec T.250 un pic plasmatique entre 1h et 2h à une concentration de 0,6 à 0,7 mEq/l et une phase rapide de décroissance entre 3h et 10h après l'administration;
- avec T.LP400 un pseudo-plateau de concentration de 0,30 à 0,35 mEq/l entre 2H30 et 6H après l'administration et la disparition presque totale de la phase rapide de décroissance notée avec T.250.

La concentration plasmatique maximale obtenue avec le forme L.P (0,34 mEq/l) est diminuée d'un facteur 2 par rapport à la forme conventionnelle (0,66 mEq/l), ces concentrations étant calculées sur la base d'une même dose de 750 mg pour les deux formes galéniques.

Même si la forme T.LP400 n'atteint pas la cinétique de libération d'ordre 0, cette étude justifie totalement son appellation de "libération prolongé".

### Etude à doses répétées

L'étude est menée sur 12 hommes, volontaires sains qui ont reçu, en essai croisé, 800 mg de carbonate de lithium soit 2 comprimés de T.LP400 en 1 seule prise vespérale ou 750 mg de carbonate de lithium soit 3 comprimés de T.250 en 3 prises (matin, midi et soir) pendant 10 jours.

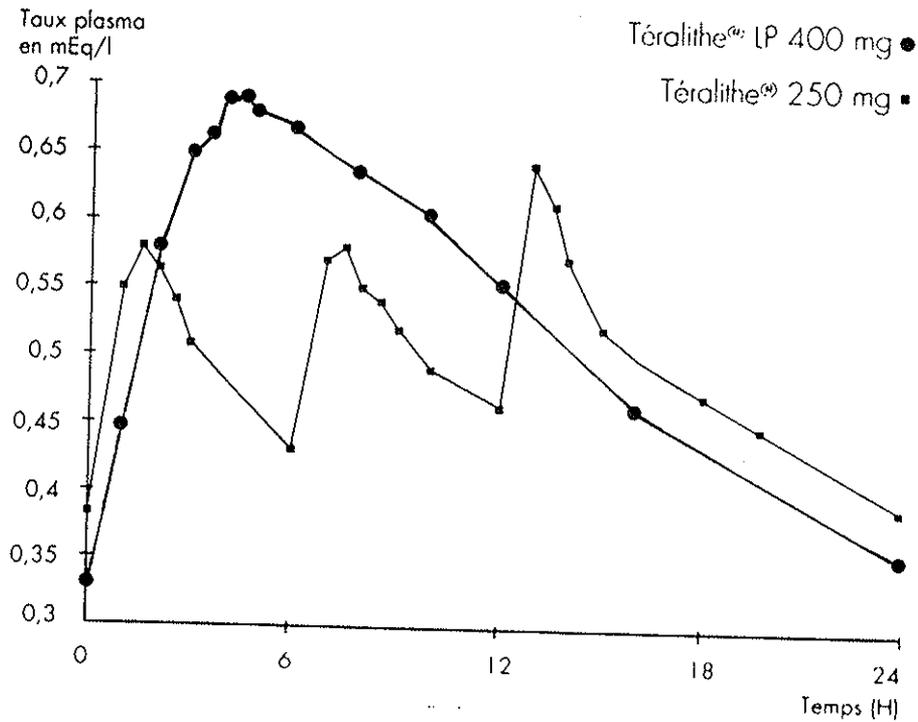
Cette étude a permis de déterminer les différents paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre, sachant que cet état est atteint dès le 6<sup>ème</sup> jour de traitement (cf tableau ci-après)

	<b>T.250</b> 1 cp matin, midi et soir	<b>T.LP400</b> 2 cps le soir
Concentrations minimales	0,38 mmol/l $\pm$ 0,10	0,33 mmol/l $\pm$ 0,09
Concentrations maximales	0,66 mmol/l $\pm$ 0,11	0,72 mmol/l $\pm$ 0,16
T max	1,5 $\pm$ 0,6h	4,4 $\pm$ 2,2h
AUC	11,8 $\pm$ 2,2h x mmol/l	12,5 $\pm$ 2,3h x mmol/l

En administration répétée, la biodisponibilité relative de T.LP400 représente 100%  $\pm$  10% de celle de T.250, la variabilité interindividuelle est faible.

La figure suivante montre les cinétiques plasmatiques moyennes du lithium au jour 10 d'administration,

Nous observons que l'état équilibre est atteint après 6 jours de traitement et que la biodisponibilité relative de T.LP400 représente 100% de celle de T.250.



## II - 4 MODALITES DE SUBSTITUTION D'UNE FORME A L'AUTRE

Si le traitement d'un patient est initié avec T.LP400 il suffit de respecter la posologie initiale de 10 à 20 mEq/l et d'appliquer les modalités habituelles de contrôle et d'adaptation de posologie.

En revanche, s'il y a lieu de substituer T.LP400 à T.250, des études ont permis d'établir une correspondance entre les posologies des deux formes pharmaceutiques :

Posologie quotidienne de T.250 (2 ou 3 prises quotidiennes)		Posologie quotidienne de T.LP400 (1 seule prise le soir)	
500 mg	2 cp	600 mg	1,5 cp
625 mg	2,5 cp	800 mg	2 cp
750 mg	3 cp	800 ou 1000 mg	2 ou 2,5 cp
875 mg	3,5 cp	1000 mg	2,5 cp
1000 mg	4 cp	1200 mg	3 cp
1125 mg	4,5 cp	1200 ou 1400 mg	3 ou 3,5 cp
1250 mg	5 cp	1400 mg	3,5 cp

En pratique les lithiémies de contrôle étant le plus souvent mesurées le matin, le niveau de lithiémie mesuré est différent selon la forme pharmaceutique de Téralithe administrée :

- avec T.250, on mesure la concentration minimale efficace qui se situe 12 heures après la prise du soir et juste avant la première prise du matin;
- avec T.LP400, on détermine la concentration minimale à mi-chemin entre 2 prises, reflet de la concentration minimale efficace qui se situe le soir, 24 heures après la prise unique de la veille.

Forme pharmaceutique	Le matin (12H après la prise)	Le soir (24H après la prise)
<b>T.250</b>	0,5 à 0,8 mEq/l = CME	
<b>T.LP400</b>	0,8 à 1,2 mEq/l	0,5 à 0,8 mEq/l = CME

Enfin deux études cliniques ont confirmé les données des études pharmacocinétiques, en particulier :

- une substitution facile entre les deux formes (78% des patients de l'étude ont vu leur lithiémie maintenue dans la zone thérapeutique);
- pour T.LP400, la bonne corrélation entre la lithiémie matinale (12H après la prise) et la lithiémie vespérale ou CME (24H après la prise);
- une tolérance clinique et paraclinique de T.LP400 comparable à celle de T.250
- l'absence de majoration des troubles digestifs avec T.LP400, ce qui indique que la forme L.P est convenablement absorbée.

### **III - OBSERVANCE ET EFFICACITE DE LA LITHIOTHERAPIE**

La qualité de l'observance est un des facteurs avérés de l'efficacité de la lithiothérapie.

L'observance est un paramètre omniprésent au cours des maladies chroniques, elle est peut être encore plus problématique dans le cas des troubles dépressifs ou maniaques où les "leviers" de l'observance, à savoir la volonté et l'énergie sont altérées par la maladie elle-même.

La littérature rapporte qu'entre 20 et 40 % des patients bipolaires traités par le lithium ont une observance défailante et la moitié des rechutes survenant, sous lithiothérapie, sont directement imputable à une mauvaise observance (36, 35, 19).

Ce sont probablement les différents enjeux liés à l'observance qui sont à l'origine de nombreux travaux cherchant à évaluer l'observance, à prévoir "un profil" de patients bons ou mauvais observants et à lister les facteurs susceptibles de la favoriser.

#### **III - 1 DIFFERENTES METHODES D'EVALUATION DE L'OBSERVANCE**

##### **III - 1 - 1 Évaluation subjective**

###### **a- évaluation par les patients**

Le rapport de l'observance par les patients est mené soit:

- au cours d'un entretien par une évaluation globale à l'aide de critères allant de "très bonne observance" à "arrêt total du traitement";
- en répondant à des questionnaires faisant appel à des systèmes de notation (19).

Le patient est également amené à signaler d'éventuelles périodes d'arrêt et leur durée.

###### **b- évaluation par le psychiatre**

L'évaluation est effectuée soit par le psychiatre traitant en s'appuyant sur le dossier médical, sur les lithiémies et sur ses entretiens avec son patient, soit par un psychiatre extérieur qui apporte son jugement aux seuls examens du dossier médical et des lithiémies.

Ces deux évaluations subjectives (a + b) sont souvent menées en parallèle, les auteurs s'accordent sur la très rare corrélation entre les deux résultats: le psychiatre ayant le plus souvent une évaluation plus "optimiste" que le patient.

### III - 1 - 2 Evaluation objective

#### a - suivi de la lithiémie

Le suivi des lithiémies constitue le contrôle de routine le plus utilisé car le dosage est bien codifié et d'un maniement simple et peu coûteux . Certains auteurs lui reprochent une trop grande variabilité interindividuelle (43) et une sensibilité moyenne ne permettant ni un suivi très précis, ni une "détection" des manquements au cours d'un mois de traitement.

Elle reste la méthode de surveillance la plus utilisée par les psychiatres praticiens.

De nouvelles techniques de détection par électrodes très sélectives (35) permettent de déterminer la lithiémie en moins d'une minute et ainsi d'avoir la lithiémie "en direct".

#### b- évaluation du rapport érythro-plasmatique

Des travaux importants concernent l'étude du rapport érythro-plasmatique du lithium, qui a longtemps été considéré comme un paramètre plus stable que la lithiémie. Ce rapport est en effet présenté comme le reflet des propriétés de membrane du globule rouge assimilables aux propriétés de membrane des cellules neuronales (29).

Ce rapport est aujourd'hui soumis à caution car il semble subir des variations importantes au cours de la journée.

HARVEY a utilisé une variante de ce paramètre en suivant la variabilité de la concentration en lithium de part et d'autre de la membrane du globule rouge, définie comme la déviation standard du logarithme de cette concentration (20, 21) . Les résultats de ces travaux mettent en avant

l'intérêt de ce paramètre dans la prévision de l'observance, dans la mesure où il est clairement corrélé avec le taux de rechute des patients traités au long cours.

### **c - index de non - observance**

L'index de non observance (NCI) défini comme :

$$\text{NCI} = \frac{\text{nb de lithiémies } <0,5 \text{ mmol/l ou } > 1 \text{ mmol/l}}{\text{nb total de lithiémies}} \times 100$$

est utilisé par DANION et coll (J), pour quantifier plus précisément l'observance.

L'index nul est la marque d'une parfaite observance.

Les évaluations d'observance faites à partir de cet index donne des résultats moins "favorables" de l'observance que la lithiémie (10)).

### **d - rapport lithiémie/dose de lithium**

Ce rapport est utilisé avec satisfaction pour l'évaluation de l'observance d'autres principes actifs que le lithium.

Les travaux de TERA0 et coll. ont défini un rapport de référence pour le lithium, pendant une période d'hospitalisation (où l'observance est totale car les prises se font sous contrôle) et après une période de "permission" de 4 jours.

Il semble que ce rapport, après permission, permette de prévoir une certaine évolution du trouble puisqu'il est positivement corrélé avec le taux de rechute et de d'hospitalisation.

La plupart des études font appel à plusieurs paramètres d'évaluation pour approcher l'observance. Généralement les paramètres objectifs apportent des résultats moins favorables que les paramètres subjectifs, certains auteurs (40, 8) ont de plus noté que l'augmentation du nombre de paramètres d'évaluation entraîne des résultats d'observance moins favorables.

### III - 2 FACTEURS INFLUENCANT L'OBSERVANCE

#### III - 2- 1 Facteurs concernant le patient

##### a - âge et sexe

Le consensus est total (11, 40, 24, 43, 19, 11, 36) concernant une absence de relation entre âge et sexe des patients et qualité de l'observance.

##### b - condition sociale

La condition sociale est diversement appréciée en tant que facteur d'influence de l'observance, il faut ici distinguer :

- le niveau social auquel ne semble pas être liée l'observance;
- le niveau d'éducation pour lequel les auteurs divergent, TERA0 (43) met en évidence que l'augmentation du niveau d'éducation est corrélé avec une diminution de l'observance, DANION (11) et FRANK (17) ont des résultats opposés avançant qu'un niveau plus faible amène les patients à douter de l'utilité d'un traitement au long cours.

- la situation familiale pour laquelle l'influence est plus nette, en effet les patients vivant seuls où dans une situation familiale conflictuelle tendent à être de moins bons observants que les patients soutenus par un environnement familial (24).

L'entourage familial des patients atteints de troubles maniaques semble faire plus fortement pression, par crainte de comportement violent, que l'entourage des patients atteints de troubles dépressifs.

##### c - nature du diagnostic de la maladie

Peu d'études concernent l'influence du diagnostic sur la qualité de l'observance ; TERA0 (43) note que les patients souffrant de trouble bipolaire sont plus sujets à des défaillances d'observance que les patients souffrant d'autres troubles (troubles schizoaffectifs ...).

Ce sont plutôt les phases de la maladie qui sont importantes : en effet LENZI (24) remarque que les patients en phase dépressive semblent accepter plus facilement le traitement et être plus observants pour éviter de désagréables rechutes, alors que les patients en phase maniaque peuvent ressentir une certaine euphorie, plutôt agréable, et donc être moins sensibles à la nécessité d'un traitement.

Les résultats de TERAO et de BURSTEN (5) sont opposés aux précédents en argumentant que les patients en phase dépressive, par un sentiment pessimiste, ne peuvent concevoir l'idée d'une guérison et jugent inutile toute démarche thérapeutique.

Les critères d'atypicité d'un trouble ainsi que les facteurs addictifs (alcool, abus de médicaments ...) sont reconnus comme des facteurs nuisant à l'observance (35,2).

La relation entre rechute et qualité de l'observance fait l'objet de toutes les interprétations (36, 20) , en effet l'absence de rechute peut, soit être une motivation à poursuivre le traitement car elle représente une preuve de l'efficacité du traitement, soit une raison de l'abandonner car elle est assimilée à une guérison, d'où l'inutilité d'un traitement (11, 36).

La survenue de rechute est, en outre, le plus souvent associée à une irrégularité de traitement.

### **III - 2- 2 Facteurs concernant le médicament**

#### **a - forme galénique et posologie**

A ce jour, nous n'avons trouvé aucun travaux concernant une corrélation entre la forme galénique des sels de lithium et l'observance.

Seul DENIKER et coll (13) signale l'amélioration de l'observance apportée en administrant la posologie journalière en 2 prises au lieu de 3 (ce pour une forme à libération immédiate).

Les travaux sur d'autres molécules ont largement prouvé l'intérêt de la diminution du nombre de prises dans le suivi des traitements au long cours (33, 16).

La posologie, quant à elle, ne semble nullement être en liaison avec l'observance (si ce n'est par sa relation avec l'apparition d'effets secondaires).

### **III - 2 - 3 Facteurs concernant les modalités de traitement**

#### **a - information des patients**

L'information des patients est l'une des clés fondamentales de la qualité de l'observance, elle doit susciter "l'intérêt et l'adhésion" du patient à son traitement.

L'information se doit d'être :

- **détaillée** : observance/non-observance et leurs conséquences, effets secondaires, chronicité des troubles ...
- **illustrée** par des exemples concrets
- **individualisés** : différents travaux (40, 36) avancent que " des informations écrites générales sans communication personnelle sont sans effet et sont même susceptibles d'entraîner l'arrêt du traitement par incompréhension ou mauvaise interprétation des données".

Le contenu de l'information est important, mais priment toujours la qualité de l'échange patient - médecin et le soutien psychologique apporté : tous les travaux s'accordent sur ces résultats (25, 40, 11, 35, 36).

La bibliothérapie ou la vidéothérapie sont des supports intéressants pour servir de base à la mise en place de la relation patient - médecin - entourage.

#### **b - période de mise en place du traitement**

Certains auteurs attribuent la meilleure efficacité des sels de lithium lorsque le traitement est mis en place précocément, c'est à dire dès le 2ème ou le 3ème épisode.

La mise en place de la lithiothérapie après une phase dépressive est considérée comme favorisant l'observance (24).

#### **c - association lithium - autres médicaments**

L'association lithium - autre médicament, dans la mesure où elle tend à augmenter l'intensité de certains effets secondaires (tremblements) peut nuire à l'observance.

### **III - 3 INFLUENCE DES EFFETS SECONDAIRES SUR L'OBSERVANCE ET SUR L'EFFICACITE DU TRAITEMENT**

L'apparition d'effets secondaires, en général, n'est pas corrélée à la qualité de l'observance (11, 24).

En revanche si l'on considère un type particulier d'effet secondaire, il existe des corrélations entre défaut d'observance et **tremblement** et défaut d'observance et **lenteur mentale** (19).

Sur l'ensemble des travaux, les effets secondaires les plus souvent associés à une mauvaise observance sont les troubles de coordination et les troubles de cognition (19, 24, 25).

La prise de poids, toujours considérée comme très gênante par les patients, est diversement associée à l'observance : GITLIN et coll (19) ne mettent pas en évidence de liaison entre prise de poids et défaut d'observance, contrairement aux travaux de BECH et coll (3) ou de JAMISON (22).

Certains auteurs (19, 24) ont également noté l'importance de l'humeur du patient et son incidence sur l'apparition des effets secondaires; des patients dépressifs ou présentant une tendance hypochondriaque sont plus "réceptifs" aux effets secondaires et donc plus enclin à arrêter le traitement.

Enfin, la réduction de posologie a tendance à diminuer la fréquence d'apparition des effets secondaires, en particulier de cognition, et par là même à favoriser ou à ne pas entraver le suivi régulier du traitement.

**TRAVAUX PERSONNELS**

## I - OBJECTIF DE L'ETUDE

Cette étude a pour but de collecter des éléments concernant l'observance et la tolérance au lithium de patients traités par une forme à libération immédiate et par une forme à libération prolongée de sel de lithium et d'objectiver d'éventuelles différences comportementales et/ou d'observance entre les patients traités par l'une ou l'autre forme de sel de lithium.

L'influence de différents paramètres concernant le malade (sexe, âge, diagnostic...) et son traitement (ancienneté et historique, association d'autre traitement, connaissance et sentiment vis à vis du traitement ...) sur la "qualité" de l'observance, sont également analysés.

Nous avons délibérément choisi le carbonate de lithium, car il est le seul sel de lithium actuellement commercialisé en France sous une forme à libération immédiate : **Téralithe 250 mg\*** (T.250) et sous une forme à libération prolongée : **Téralithe L.P 400 mg\*** (T.LP400), qui sont l'une et l'autre des comprimés sécables destinés à la voie orale.

L'étude est menée sous forme d'une enquête téléphonique.

Il s'agit d'une enquête monocentrique, prospective, comparative, ouverte et non randomisée.

## II - SELECTION DE L'ECHANTILLON DE PATIENTS

L'échantillon est composé de l'ensemble des patients d'un seul psychiatre, souffrant soit de trouble bipolaire de type I, II ou atypique, soit de syndrome de dépression majeure récurrente, ayant accepté les conditions de l'étude.

Aucun autre type de sélection n'est effectué.

Aucun des patients n'est hospitalisé au début de l'étude.

Chacun des volontaires, après avoir été informé du déroulement et de la chronologie de l'enquête, a signé une lettre d'acceptation de l'ensemble des modalités de l'étude (annexe1).

L'ensemble des intervenants de l'enquête s'est engagé à un critère de **confidentialité** stricte.

Les appels téléphoniques, toujours effectués par la même personne, sont nominatifs afin d'éviter des erreurs de personnes et de minorer les difficultés de contact avec les patients.

Les questionnaires sont immédiatement rendus anonymes par l'utilisation d'un code comprenant un numéro de dossier et les initiales du patient.

Les renseignements fournis par les patients au cours des questionnaires ne sont pas transmis à leur psychiatre.

### **III - LES PARAMETRES DE L'ENQUETE**

#### **III - 1 Elaboration du questionnaire**

Le choix d'un questionnaire téléphonique a été guidé par notre volonté d'avoir une relation directe avec le patient et une réponse rapide et spontanée de sa part sur son trouble et le traitement qui en découle, en limitant ainsi les éventuelles influences du médecin, de l'entourage ou de recherches postérieures (au moins pour notre 1er contact).

Les questions ont été formulées en collaboration et avec l'accord du psychiatre traitant, et des médecins du laboratoire commercialisant les deux formes de lithium.

Le questionnaire, identifié par le code afférent à chaque patient, débute par des données générales (sexe, catégorie socio-professionnelle, forme de sel de lithium, diagnostic) qui sont remplies avant le début de l'enquête téléphonique à partir du dossier de chaque patient.

La rubrique "classe d'observance" est réservée au psychiatre et également complétée avant le début de l'enquête téléphonique selon les critères explicités au paragraphe III-3-1.

Le questionnaire (cf annexe 2) lui-même est constitué de 2 parties distinctes :

- une partie de nature comportementale : le questionnaire initial
- une partie d'ordre plus "technique" : le questionnaire concernant l'observance et les effets secondaires

### III - 1 - 1 Le questionnaire initial

Il comporte 18 questions numérotées de 0 à 17 qui renseignent sur :

- l'état civil du patient
- l'historique de sa maladie
- la connaissance générale et la perception de sa maladie
- la connaissance de son traitement et son "sentiment" par rapport à ce dernier.

### III - 1 - 2 Le questionnaire concernant l'observance et les effets secondaires

Il comporte 6 questions numérotées de 18 à 23 qui apportent les éléments sur :

- l'observance rapportée par le patient
- l'apparition, la nature et la gêne des effets secondaires ressentis par le patient
- les relations du patient à son entourage concernant son traitement.

Ces questions ne concernent que les trois mois précédant l'interrogatoire.

### III - 2 Chronologie et déroulement de l'enquête

L'enquête se déroule sous forme de 3 contacts téléphoniques qui vont nous permettre de suivre 6 mois effectifs de traitement des patients et d'avoir des informations rétrospectives sur les trois mois précédant le début de l'étude.

Les questions sont posées dans l'ordre figurant sur le document écrit.

L'interrogatoire reste ouvert et les observations divergentes sont consignées en début de questionnaire.

L'enquête couvre la période d'avril à septembre 1996 inclus.

#### III - 2 - 1 Questionnaire à To : mois 0

Ce questionnaire marque le début de l'étude, il regroupe l'ensemble des 23 questions du questionnaire initial et du questionnaire concernant l'observance et les effets secondaires.

L'enquête se déroulant dans les conditions réelles de prescription, elle intervient à des stades de traitement différents pour chaque patient.

#### III - 2 - 3 Questionnaire à T 3mois

Il est posé à l'ensemble des patients ayant répondu au questionnaire à To et à trois mois d'intervalle dudit questionnaire.

Il ne concerne que les trois mois écoulés depuis le précédent interrogatoire.

Il reprend les questions 18 à 23 du questionnaire à To et prend en compte d'éventuels changements de traitement.

#### III - 2 - 4 Questionnaire à T 6mois

Il est strictement identique au questionnaire à T 3mois et posé à trois mois d'intervalle dudit questionnaire.

### III - 3 Evaluation de l'observance

Les critères d'évaluation que nous avons utilisés sont des critères exclusivement **subjectifs**.

Aucun critère d'évaluation "objective" de l'observance par un paramètre biologique : lithiémie, dosage du lithium intra-érythrocytaire ... etc, n'est mis en oeuvre en raison:

- d'une part de difficultés matérielles de mise en place, chacun des patients étant à des stades différents de traitement ou ayant déjà eu une lithiémie récente au début de l'enquête ;
- d'autre part car nous souhaitons privilégier la perception de l'observance, les troubles affectifs bipolaires étant à considérer comme des affections chroniques et les patients à "responsabiliser" dans un cadre d'autosurveillance.

#### III - 3 - 1 Evaluation par le psychiatre

Parallèlement aux réponses du patient et sans avoir connaissance de ces dernières, le psychiatre apporte, seulement au début de l'enquête, son appréciation globale et subjective sur l'observance de chaque patient.

Les "**classes d'observance**" sont quantifiées comme suit :

- |                         |  |
|-------------------------|--|
| classe d'observance 0 : | mauvaise observance - prise anarchique   |
| classe d'observance 1 : | observance moyenne                       |
| classe d'observance 2 : | bonne observance                         |
| classe d'observance 3 : | très bonne observance - suivi scrupuleux |

### III - 3 - 2 Evaluation par le patient

#### - Evaluation globale

Le patient donne une appréciation générale de son observance (question 18) en notant la manière dont il suit son traitement :

- régulièrement (aucun oubli)
- avec des oublis occasionnels (oubli moins de 48h)
- irrégulièrement (oubli plus de 48 heures)

#### - Evaluation sur une semaine

Afin de quantifier plus précisément la qualité de l'observance, le patient est invité à "reconstituer" le suivi de son traitement, jour par jour, sur la semaine précédant notre appel téléphonique (question 18).

Les résultats sont exprimés en pourcentage correspondant au rapport entre le nombre de prises réellement effectuées et le nombre de prises prescrites et répartis en classe d'observance.

Nous notons également d'éventuelles périodes d'arrêt total ou partiel du traitement et leurs causes, et ce sur les 3 mois précédant l'appel.

Ces deux évaluations sont répétées à chaque contact téléphonique.

La comparaison de l'observance en début d'enquête, évaluée par le patient et par le médecin, est conduite en regroupant en 2 classes les évaluations faites par le malade et par le médecin selon les concordances regroupées dans le tableau ci-après :

Observance selon le malade	Observance selon le médecin	Classe
Prise régulière	Observance très bonne ou bonne	A
Prise avec oublis occasionnels ou irrégulière	Observance moyenne ou mauvaise	B

### III - 4 Evaluation de la tolérance

La tolérance est évaluée seulement par le patient (question 20), qui signale :

- l'apparition éventuelle d'un effet secondaire et sa nature
- sa fréquence et une éventuelle périodicité d'apparition
- l'importance de la gêne qu'il entraîne.

Nous avons délibérément choisi de ne pas citer les effets secondaires classiquement attribués aux sels de lithium afin de ne pas "orienter" les réponses des patients et de tenter de mettre en évidence les effets secondaires qui, même s'ils ne sont pas les plus fréquents, provoquent la gêne la plus importante.

Cette évaluation est répétée à chaque contact téléphonique

### III - 5 Recherche de paramètres influençant la qualité de l'observance

Pour cette analyse, nous avons recherché d'éventuelles liaisons entre la qualité de l'observance et un certain nombre de variables de notre étude (annexe 7).

L'analyse a été faite successivement pour 2 indicateurs d'observance :

- la classe d'observance attribuée par le médecin (cf III-3-1) recodée en deux grandes classe d'observance à savoir mauvaise ou moyenne (classe B) et bonne ou très bonne (classe A);

- l'observance globale évaluée par le patient (cf III-3-2) également recodée en deux classes à savoir régulièrement (classe A) et oublis occasionnels ou irrégulièrement (classe B).

### III - 6 Méthodologie statistique

L'ensemble des données recueillies sont analysées, au moyen de statistiques descriptives et des comparaisons sont effectuées entre les groupes **Téralithe 250 mg (T.250)** et **Téralithe LP400 mg (T.LP400)**.

Les statistiques suivantes sont tabulées :

- pour les variables catégorielles : effectif et pourcentage relatif à l'ensemble des données renseignées pour le groupe
- pour les variables ordinales : tableau de fréquences, effectif et pourcentage relatif à l'ensemble des données renseignées pour le groupe, éventuellement statistique de position (médiane) et statistiques de dispersion (extrema)
- pour les variables continues : statistiques de position (moyenne et médiane) et statistiques de dispersion (écart type et extrema).

Les comparaisons entre les deux groupes de traitement (T.250 et T.LP400) utilisent les tests statistiques suivants :

- pour les variables catégorielles : Test du Chi-2 et méthode exacte de Fisher
- pour les variables ordinales : Test de Wilcoxon Mann-Whitney
- pour les variables continues : Test de Wilcoxon Mann-Whitney

Le choix du Test de Wilcoxon-Whitney est motivé par la petite taille des groupes, rendant délicate l'utilisation du test de Student, reposant sur l'hypothèse de la normalité des distributions. Le détail du type de traitement statistique appliqué à chaque variable est répertorié en annexe 8.

## IV - RESULTATS

### IV - 1 L'échantillon de patients

#### IV - 1 - 1 Composition de l'échantillon

Conformément à notre protocole de sélection, 50 patients ont été contactés par téléphone à T<sub>0</sub>, début de notre étude, dont 25 patients traités par T 250 et 25 patients par T LP400.

6 d'entre eux n'auront que ce premier contact et ne seront pas pris en compte pour la suite de l'analyse statistique, il convient ici de préciser les raisons de ces appels uniques :

- 1 patient hospitalisé, après le premier appel, ne souhaite plus participer à l'étude;
- 2 patients ne sont plus en traitement avec le thérapeute;
- 3 patients ont arrêté le traitement entre la date de la lettre d'acceptation et le début effectif de l'étude, l'un pour une allergie sévère, les deux autres consécutivement à une prise de poids importante, associée à d'autres effets secondaires .

En outre le patient ayant eu l'allergie rapporte également une prise de poids "préoccupante".

Il faut signaler que ces 6 patients sont tous traités par le Téralithe 250.

Sur les 44 patients restant, 14 (soit 28%) n'ont pas eu le 2ème appel à T 3mois, ce pourcentage important peut s'expliquer car la période d'appel à 3 mois est entre mi-juin et début juillet où certains patients sont en vacances et la période globale d'appel n'a pas été prolongée au delà des 20 jours fixés au départ.

En revanche, pour le 3ème et dernier appel à T 6mois, nous avons prolongé la période globale d'appel jusqu'à 1 mois, pour répondre aux disponibilités des patients et recueillir le maximum d'informations de fin d'étude.

De ce fait, la durée totale de l'étude a varié par rapport à la durée théorique de 6 mois, la durée maximale a été proche de 7 mois.

30 (soit 60%) patients ont répondu aux 3 questionnaires, 14 (soit 56%) traités par Téralithe 250 (T.250) et 16 (soit 64%) par Téralithe LP 400 (T.LP400).

Bien que les patients n'ayant eu qu'un seul appel soient, logiquement, éliminés de l'analyse car ils ne peuvent répondre aux questionnaires sur notre période de référence de 6 mois, il est intéressant de constater une différence significative entre les deux groupes de traitement, aucun arrêt avant étude n'étant intervenu dans le groupe des patients traités par Téralithe LP 400.

#### IV - 1 - 2 Caractéristiques démographiques de l'échantillon

L'échantillon des 44 patients retenus présente les caractéristiques regroupées dans le tableau 1 ci-après .

Pour aucun des 3 paramètres étudiés, il n'est mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement.

		T. 250 (n = 19)	T.LP 400 (n = 25)	T.250+T.LP400 (n = 44)
Age	moyenne	50,3	47,2	48,5
	min - max	33-74	17-78	17-78
	écart - type	10,5	13,8	12,4
Sexe	masculin	26,3%	25%	25,6%
	féminin	73,7%	75%	74,4%
Catégorie socio- professionnelle	cadre	11%	32%	23%
	employé/ouvrier	26%	20%	23%
	retraité	11%	8%	9%
	artis/commerç	5%	4%	4%
	chef ent/prof lib	21%	20%	20%
	étudiant	0	4%	2%
	autre	26%	12%	18%

*Tableau 1 : Caractéristiques démographiques des patients*

#### IV - 1 - 3 Description et histoire de la maladie

Les principales caractéristiques de la maladie des patients de notre échantillon sont regroupés dans le tableau 2.

Les diagnostics extraits du dossier de chaque patient, sont ceux posés par le psychiatre, à partir de la classification DSM IV (CIM 10 défini par l'OMS)

Les trois autres données sont fournies par les patients lors du premier entretien.

36 patients sur 44 (soit 81%) présentent un trouble bipolaire, dont 27 (soit 61%) du type I et 9 (soit 20%) de type II.

Les 8 autres patients (18%) regroupés dans la catégorie "autres" présentent soit un trouble thymique atypique (4 patients), soit une schizophrénie dysthymique (4 patients).

(le détail des libellés classés "autres" est regroupé en annexe 3).

		T.250 (n = 19)	T.LP400 (n = 25)	T250+T.LP400 (n = 44)
Diagnostic	Bipolaire I	58%	64%	61%
	Bipolaire II	26%	20%	20%
	Autre	16%	16%	18%
Age lors du 1er traitement	moyenne	34,8	31,4	32,9
	écart-type	14,4	13,2	13,7
	min-max	14-60	3-52	3-60
Hospitalisation	oui	63%	60%	61%
	non	37%	40%	39%
Durée totale hosp. antérieure	< 1 semaine	0	7%	4%
	1-4 semaines	9%	27%	19%
	1-2 mois	46%	27%	35%
	2-6 mois	46%	33%	39%
	> 6 mois	0	7%	4%
Nb de rechutes sur les 2 dernières années	aucune	26%	24%	25%
	1	32%	48%	41%
	2	21%	20%	20%
	3	10%	4%	7%
	4	0	4%	2%
	> 4	10%	0	4%

*Tableau 2 : Histoire de la maladie*

La forte prépondérance des patients atteints de trouble bipolaire I dans notre échantillon est logique, d'une part car c'est la forme la plus "typique" des troubles bipolaires, d'autre part car elle est considérée comme "répondant" très bien à la lithiothérapie, enfin car le psychiatre prescripteur prête attention au respect du consensus médical (ANDEM) et des références médicales opposables.

En effet 65% des patients atteints de trouble bipolaires I sont "répondeurs" au traitement préventif par le lithium avec soit une disparition complète des accès maniaques et dépressifs, soit une diminution notable de l'intensité et de la durée des accès (7).

La moyenne d'âge lors du premier traitement pour un trouble affectif est de 32,9 ans pour l'ensemble de l'échantillon.

61% des patients rapportent avoir déjà été hospitalisés pour une durée allant de 1 semaine à 6 mois.

25% des patients ne signalent aucune rechute sur les deux ans précédant notre étude, et durant cette même période 61% des patients ont rechuté 1 ou 2 fois.

Pour aucun des 4 paramètres : diagnostic, âge, hospitalisation et nombre de rechutes, il n'est mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement.

#### IV - 1 - 4 Description des caractéristiques du traitement

Les principales caractéristiques du traitement sont résumées dans le tableau 3.

		Téralithe 250	Téralithe LP400	T250+TLP400
Ancienneté de la lithiothérapie	< 3 mois	5%	0	2%
	3 - 6 mois	5%	0	2%
	6 - 12 mois	26%	4%	14%
	1 - 2 ans	26%	48%	39%
	2 - 5 ans	26%	36%	32%
	5 - 10 ans	5%	8%	7%
	> 10 ans	5%	4%	4%
Nombre de cp pris par jour	moyenne	2,7	1,4	1,9
	écart - type	1,6	0,5	1,3
	min - max	0,5 - 6	0,5 - 2,5	0,5 - 6
Nombre de prises quotidiennes	1	29%	100%	80%
	2	57%		16%
	3	14%		4%
	moyenne	1,9	1	1,2
	écart -type	0,7	0	0,5
	min - max	1 - 3	1 - 1	1 - 3

*Tableau 3 : Caractéristiques du traitement par le lithium*

Le détail des résultats concernant le nombre de comprimés pris par jour et le nombre de prises quotidiennes est mentionné en annexe 9.

84% des patients déclarent une durée de traitement comprise entre 6 mois et 5 ans.

Le fait que peu de patients de notre échantillon rapporte une lithiothérapie supérieure à 5 ans peut être influencé par le début de l'exercice de leur psychiatre (environ 5 ans au moment de l'enquête : 1991) et une certaine "abstraction" de leur traitement avant cette date.

Les posologies, tant pour le T.250 que pour le T.LP400, sont adaptées par le psychiatre en utilisant le rapport efficacité optimale/dose, pour chaque patient.

Enfin, on observe tout à fait logiquement, que le nombre de comprimés pris par jour ainsi que le nombre de prises journalières sont significativement plus faibles dans le groupe des patients sous T.LP400.

#### Association médicamenteuses à la lithiothérapie

Aucun des patients de notre étude n'est traité par le lithium seul, et ce quelle que soit la forme galénique concernée (T.250 ou T.LP400).

Les modalités des traitements associés sont détaillées dans le tableau 4, ci-après .

Le détail sur les codages en classe thérapeutique des médicaments associés au lithium est disponible en annexe 4.

		Téralithe 250 (n = 19)	Téralithe LP400 (n = 25)	T250+TLP400 (n = 44)
Prise d'un traitement associé	oui	100%	100%	100%
Nombre de traitement associé	1	37%	32%	34%
	2	32%	48%	41%
	3	32%	20%	25%
Classes thérapeutiques	Antidépresseurs	58%	76%	68%
	Anxiolytiques	37%	36%	36%
	Hypnotiques	21%	24%	23%
	Neuroleptiques	10%	8%	9%
	Thymorégulat.	16%	4%	9%
	Sédatifs	0	4%	2%
	Autres	16%	0	7%

*Tableau 4 : Traitement associé à la lithiothérapie*

Dans le traitement des troubles bipolaires, la co-prescription thymorégulateur + antidépresseur est recommandée (par l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale : ANDEM) pendant une durée de 4 ou 5 ans, la durée variant en fonction du nombre des épisodes antérieurs.

Comme dans notre étude, les patients sont, en majorité, sous traitement depuis moins de 5 ans, il est logique que l'on retrouve fréquemment (68% des cas) l'association Téralithe - antidépresseur.

En effet les patients ayant une lithiothérapie plus ancienne (> 5 ans) ont normalement leur affection stabilisée et prennent le lithium seul, en traitement préventif des rechutes

La co-prescription Téralithe - antidépresseur est plus importante dans le groupe des patients sous T. LP400 (76%) que dans celui des patients sous T.250 (58%), cette différence notable, bien que non significative, peut s'expliquer par le fait que les patients sous T. LP400 ont une lithiothérapie probablement plus récente (en effet pour des raisons éthiques évidentes, il n'est pas envisageable de modifier le traitement des patients ayant un trouble plus ancien et bien stabilisé par le T.250).

Enfin l'association du lithium avec un autre thymorégulateur peut être rendue nécessaire par la chimiorésistance de certains troubles bipolaires à forte instabilité (ex : trouble bipolaire à cycles rapides), le psychiatre traitant a de plus observé une fréquence de chimiorésistance plus élevée pour les patients traités par T.250.

## **IV - 2 Critères d'observance au début et en cours d'étude**

### **IV - 2 - 1 Connaissance et attitude relative au traitement en début d'étude**

Ce sont les réponses aux questions 5 à 17 qui vont nous permettre d'approcher la connaissance et la perception des patients vis à vis de leur affection et de leur traitement.

Cette évaluation "a priori" est faite une seule fois, lors du 1er questionnaire.

Enfin nous chercherons une relation entre certains de ces paramètres et l'observance du traitement.

#### **a - Connaissance du lithium et de son indication thérapeutique**

Les tableaux 5 et 6 regroupent respectivement les résultats concernant la connaissance de l'existence du lithium avant la 1ère prescription et l'indication thérapeutique attribuée au lithium par les patients; pour ce dernier paramètre, les patients répondent à une question fermée à 5 propositions.

	T.250	T. LP400	T 250 + T LP400
Lithium connu avant la 1ère prescription			
OUI	38,9%	52%	46,5%
NON	61,1%	48%	53,5%

*Tableau 5 : Connaissance de l'existence du lithium antérieure à la 1ère prescription*

Il faut noter que 50% des patients connaissant le lithium avant leur propre traitement en ont eu connaissance par leur entourage social et 30% par leur entourage familial.

Plus de la moitié des patients de notre échantillon attribue des indications pertinentes au lithium. Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement pour ce paramètre, bien que les patients du groupe T.LP400 attribuent moins de "fausses indications" au lithium que ceux du groupe T.250.

	T.250	T.LP400	T.250 + T.LP400
Traitement de la dépression	31,6%	56%	45,5%
Traitement des troubles du sommeil	5,3%	4%	4,5%
Traitement des variations de l'humeur	57,9%	64%	61,4%
Traitement des troubles de l'anxiété	10,5%	0	4,5%
Traitement des troubles du comportement	5,3%	8%	6,8%
Sans aucune idée	15,8%	4%	9,1%

*Tableau 6 : Connaissance de l'indication thérapeutique du lithium*

**b - Attitudes relatives au traitement par le lithium**

L'ensemble des résultats concernant la connaissance de la lithiothérapie, ainsi que les divers paramètres évaluant le "sentiment" général du patient vis à vis de son traitement sont regroupés dans le tableau 7 :

		T. 250 (n = 19)	T.LP400 (n = 25)	T250+ TLP400 (n = 44)
Connaissance du diagnostic	OUI	58%	72%	66%
	NON	42%	28%	34%
Sentiment d'une affection chronique	OUI	68%	68%	68%
	NON	32%	32%	32%
Date et/ou valeur de la dernière lithiém	OUI	78%	72%	74%
	NON	22%	28%	26%
Inquiétudes particulières	prise quotidien.	29%	24%	26%
	prise plus fois/j	24%	10%	16%
	prise de sang	12%	33%	24%
	effets second.	47%	57%	53%
	contre-indic	41%	19%	29%
Importance du dosage	OUI	47%	38%	42%
	NON	53%	62%	58%
Nb de cp est-il un obstacle	OUI	32%	25%	28%
	NON	68%	75%	72%
Explications techniques trop importantes	OUI	0	0	0
	NON	100%	100%	100%
Explic. techn nuisent à la communication	OUI	0	0	0
	NON	72%	81%	77%
	Au contraire	28%	19%	23%
Le lithium est- il bénéfique	OUI	63%	68%	66%
	NON	16%	4%	9%
	Ne sait pas	21%	28%	25%

Tableau 7 : Connaissance et attitudes relatives à la lithiothérapie

Globalement **66%** des patients pensent connaître le diagnostic qui a amené le psychiatre à leur prescrire le lithium.

Le fait que les patients sous T.LP400 pensent mieux connaître le diagnostic (72%) que les patients sous T.250 (58%), peut s'expliquer car le diagnostic a pu soit être fait au moment de la mise sous T.LP 400 (et date donc de moins de 2ans) soit avoir été re-précisé au moment du changement T.250 à T.LP400 .

Le détail des diagnostics évoqués par les patients et l'analyse de leur concordance avec le diagnostic porté par le psychiatre laissent apparaître :

- que globalement les patients présentant un trouble bipolaire connaissent mieux le diagnostic de leur maladie que ceux souffrant d'autres troubles;
- que les patients présentant un trouble bipolaire I connaissent mieux le diagnostic (63% de concordance avec le psychiatre) que ceux présentant un trouble bipolaire II (44% de concordance avec le psychiatre) ;
- que seulement 7,4% des patients ayant un trouble bipolaire I porte un diagnostic non pertinent sur leur maladie alors qu'ils sont 11% dans ce cas atteint de trouble bipolaire II et 25% atteint d'autres troubles.

Globalement 27% des patients n'apportent aucune réponse sur le diagnostic de leur maladie (25% pour les troubles divers, 25,9% pour les bipolaires I et 33% pour les bipolaires II).

**68%** ont conscience d'avoir une **affection chronique** et ce dans les deux groupes de traitement T .250 ou T.LP400.

Les principaux motifs d'inquiétudes relatifs à la lithiothérapie sont les **effets secondaires** pour **53%** des patients et les **contre-indications** pour **29%** des patients et ce indépendamment de la forme galénique concernée (T.250 ou T.LP400).

Concernant les "a priori" sur le traitement, 33% des patients traités par T. LP400 ont une inquiétude concernant les prises de sang contre seulement 12% pour les patients traités par T.250, cette différence bien que non significative, peut s'expliquer car soit la mise en place d'un nouveau traitement par T.LP400 soit la substitution de T.250 à T. LP400 ont nécessité une surveillance accrue de la lithiémie et donc des prises de sang répétées.

Il est surprenant que le nombre de comprimés ne constitue pas un obstacle pour 72% des patients.

Les explications techniques afférentes au traitement par le lithium sont perçues de manière assez positive, aucun patient ne pense qu'elles prennent trop d'importance ou qu'elles nuisent à la relation patient-médecin, elles favoriseraient même cette relation pour 23% des patients.

Globalement 66% des patients pensent que le lithium leur est bénéfique, cet avis est indépendant de la forme galénique (T.250 ou T.LP400).

Il faut en outre noter que seulement 4% des patients du groupe T.LP400 pensent le lithium non bénéfique alors qu'il sont 16% dans le groupe T.250, cette différence n'est cependant pas significative.

#### IV - 2 - 2 Comparaison de l'observance évaluée par le patient et par le médecin en début d'étude

Nous comparons ici les évaluations d'observance faites par le psychiatre en début d'étude et celles faites par les patients lors du 1er contact téléphonique.

Les résultats sont regroupés dans le tableau 8 ci-après :

		T. 250	T.LP400	T250 +TLP400
Classe A	psychiatre	89%	80%	84%
	patient	68%	80%	75%
Classe B	psychiatre	10%	20%	16%
	patient	31%	20%	25%

**Tableau 8 : Comparaison de l'observance faite par le psychiatre et par le patient**

Globalement l'observance évaluée par le médecin est plus favorable que celle évaluée par les patients (de 84% à 75%) cette tendance est encore plus marquée pour le groupe des patients traités par T. 250 (de 89% à 68%).

Pour le groupe des patients traités par T.LP400, l'évaluation de l'observance par le patient et par le médecin est identique et meilleure que pour le groupe des patients sous T.250, ce qui est logique car le traitement par T. LP 400 est moins contraignant quant à la prise de comprimés (nombre de comprimés et nombre de prises) et donc plus facile à suivre.

#### IV - 2 - 3 Evolution de l'observance au cours de l'étude

L'observance globale sera suivie au cours de l'étude seulement à partir des rapports des patients, les résultats sont regroupés dans le tableau 9.

		T 0	T 3 mois	T 6 mois
Classe A	T.250	68%	92%	71%
	T.LP400	80%	73%	76%
	T250 + TLP400	75%	82%	74%
Classe B	T.250	31%	8%	29%
	T.LP400	20%	27%	24%
	T250 + TLP400	25%	18%	26%

**Tableau 9 : Evolution de l'observance globale sur la durée de l'étude**

L'évaluation d'observance sur une semaine est précisée par la détermination des classes d'observance, dont les résultats à T 0, T 3mois et T 6mois sont détaillés dans les tableaux 10, 11 et 12.

L'ensemble des résultats d'observance est regroupé en annexe 10.

Si les résultats de l'observance sur une semaine, ont fait l'objet de regroupement en "classe d'observance" pour faciliter leur analyse, les moyennes exprimées dans les tableaux 10, 11, 12 sont calculées à partir des valeurs exactes d'observance (définies comme le rapport entre le nombre de prises réelles et le nombre de prises prescrites).

	T.250 (n = 19)	T.LP400 (n = 25)	T.250 + T.LP400 (n = 44)
Classe d'observance			
20-30%	0	0	0
30-40%	0	0	0
40-50%	0	0	0
50-60%	6%	0	2%
60-70%	6%	0	2%
70-80%	0	8%	5%
80-90%	22%	36%	30%
90-100%	22%	0	9%
100-110%	44%	56%	51%
moyenne	90,6%	92,6%	91,8%
écart-type	12,1%	9,3%	10,5%
min-max	57,1% - 100%	71,4% - 100%	57,1% - 100%
données manquantes	1	0	1
Périodes d'arrêt			
OUI	21%	21%	21%
NON	79%	79%	79%
données manquantes	0	1	1

Tableau 10 : Observance hebdomadaire à T0

	T.250 (n = 19)	T.LP400 (n = 25)	T.250 + T.LP400 (n = 44)
Classe d'observance			
20-30%	0	0	0
30-40%	0	0	0
40-50%	0	7%	4%
50-60%	0	0	0
60-70%	0	0	0
70-80%	0	0	0
80-90%	23%	40%	32%
90-100%	15%	0	7%
100-110%	62%	53%	57%
moyenne	95,8%	90,5%	92,9%
écart-type	6,2%	15%	11,8%
min-max	85,7% - 100%	42,9% - 100%	42,9% - 100%
données manquantes	6	10	16
Périodes d'arrêt			
OUI	0	19%	10%
NON	100%	81%	90%
données manquantes	6	9	15

**Tableau 11 : Observance hebdomadaire à T 3mois**

	T.250 (n = 19)	T.LP400 (n = 25)	T.250 + T.LP400 (n = 44)
Classe d'observance			
20-30%	0	5%	3%
30-40%	0	0	0
40-50%	0	0	0
50-60%	0	0	0
60-70%	0	0	0
70-80%	7%	10%	9%
80-90%	14%	15%	15%
90-100%	29%	0	12%
100-110%	50%	70%	62%
moyenne	93,5%	91,4%	92,3%
écart-type	8,4%	17,6%	14,4%
min-max	71,4% - 100%	28,6% - 100%	28,6% - 100%
données manquantes	5	5	10
Périodes d'arrêt			
OUI	20%	5%	11%
NON	80%	95%	89%
données manquantes	4	4	8

**Tableau 12 : Observance hebdomadaire à T 6mois**

Globalement l'observance apparait excellente et stable sur l'ensemble des 6 mois de l'étude.

En effet 51% des patients ont une observance parfaite (classe 100-110%) à T 0, 57% à T 3mois et 62% à T 6mois, l'augmentation régulière peut être due à une attention particulière portée par les patients à leur traitement, se sachant en cours d'étude.

En début d'étude, seuls 2 patients sur les 43 pour lesquels l'information est disponible, ont une observance inférieure à 70%.

Il est intéressant de noter que ces 2 patients appartenant au groupe traité par T.250 n'ont pas un avis favorable sur l'efficacité du lithium, l'un a arrêté son traitement, l'autre a vu le T.250 substitué par du T.LP400 pour aboutir à une observance correcte à T 6mois.

2 autres patients ont une observance comprise entre 70 et 80% de la prescription, enfin 39 ont une observance d'au moins 80% et plus de la moitié des sujets ont une observance parfaite de 100%.

A T 3mois, seul 1 patient du groupe T.LP400 a une observance inférieure à 50%, tous les autres ont une observance d'au moins 80% et 57% ont une observance parfaite.

Les évaluations de l'observance à T 3mois sont à prendre avec précaution, en effet il manque de nombreuses données (résultats de 16 patients), cette défaillance est due aux appels infructueux de cette période.

A la fin de l'étude, seul 1 patient du groupe T.LP400 a une observance inférieure à 30% de la prescription.

3 patients (1 du groupe T.250 et 2 du groupe T.LP400) ont une observance entre 70 et 80% de la prescription, tous les autres ont une observance d'au moins 80% et 62% ont une observance parfaite.

Il est ici intéressant de détailler les raisons du nombre important de données manquantes à T 6mois ( environ 20%), qui s'expliquent comme suit :

- dans le groupe T.250 : 5 patients ont arrêté le traitement dont 4 suite à des effets secondaires qu'ils estiment trop gênants (hypothyroïdie, prise de poids, fatigue, vertiges) et 1 car il juge le lithium inefficace.
- dans le groupe L.P400 : 2 patients ont arrêté le traitement, l'un suite à un surdosage, l'autre par lassitude, 1 patient était en long séjour à l'étranger et 1 patient a refusé de répondre

Il est également notable de constater que ce sont rarement des patients atteints de trouble bipolaire I qui interrompent le traitement (2 sur les 9), ce qui est probablement dû à la conscience collective (médecin - malade - entourage) de la gravité de la maladie et des conséquences d'un éventuel arrêt.

Conformément à l'observance globale du patient, l'observance qualitative est un peu meilleure pour le T.LP400 que pour le T.250 (différence non significative), mais suit la même évolution au cours du temps entre les deux groupes de traitement.

Enfin sur la durée de notre étude (T 3mois et T 6mois), 7 patients dont 3 du groupe T.LP400 et 4 du groupe T.250 ont arrêté le traitement avant la fin de notre étude.

Les patients du groupe T.LP400 ont arrêté l'un pour surdosage, l'autre par lassitude de "l'inefficacité du traitement" et le dernier par refus de l'idée du traitement.

3 des patients du groupe T.250 ont arrêté pour cause d'effets secondaires et 1 par non réponse à la lithiothérapie.

Il nous paraît ici important d'apporter certains détails concernant la personnalité ou les caractéristiques de la maladie des patients présentant une observance défailante

- 2 patients atteints de trouble bipolaire mais également alcool-dépendant sont de mauvais observants en général
- 1 patient ayant un niveau intellectuel faible semble avoir du mal à percevoir les enjeux du traitement
- 2 patients souffrent de troubles dysthyroïdiens qui ont altéré leur motivation.

Les paramètres addictifs (drogue, alcool ...) et un niveau intellectuel faible sont autant de facteurs reconnus, dans d'autres maladies chroniques non psychiatriques (diabète, insuffisance cardiaque ...) comme des facteurs d'instabilité de l'observance.

### IV - 3 Critères de tolérance en début et en cours d'étude

#### IV - 3 - 1 Fréquence d'apparition des effets secondaires

Ce sont les effets secondaires rapportés par les patients lors du premier contact téléphonique qui sont détaillés dans le tableau 13

		T. 250	T.LP400	T250+ TLP400
Au moins 1 effet secondaire	OUI	74%	60%	66%
Nombre d'effets 2aires	0	26%	40%	34%
	1	21%	28%	25%
	2	32%	24%	27%
	3	16%	8%	11%
	4	5%	0	2%
	moyenne	1,5	1,0	1,2
	écart-type	1,2	1,0	1,1
	min-max	0 - 4	0 - 3	0 - 4
Nombre total d'effets 2aires		29	25	54
Principaux effets signalés	Tremblements	3	6	9
	Prise de poids	3	2	5
	Sécheresse bucc	2	3	5
	Vertiges	2	3	5
	Soif	4	0	4
	Fatigue	2	1	3
	Confusion	0	2	2
	Palpitations	1	1	2
	Trouble équilib.	2	0	2

*Tableau 13 : Effets secondaires signalés lors du 1er contact téléphonique*

Seuls les effets secondaires survenant chez au moins 2 patients sont rapportés dans les "principaux effets signalés", le nombre total d'effets secondaires représente l'ensemble des effets cités par les patients et leur fréquence d'apparition, le détail des résultats de tolérance est rapporté en annexe 11.

Lors de ce 1er contact, 66% des patients signalent l'apparition d'au moins 1 effet secondaire, 74% pour le groupe T.250 et 60 % pour le groupe T.LP400.

40% des patients traités par T.LP400 ne rapportent aucun effet secondaire, alors qu'ils sont 26% dans le groupe T.250.

Enfin les patients sous T.LP400 ne rapportent jamais plus de 3 effets secondaires concomitants.

Sur l'ensemble des 6 mois de l'étude, les patients ont signalés les effets secondaires reportés dans le tableau 14 (le détail des résultats de tolérance est rapporté en annexe 11).

Le nombre de patients présentant au moins 1 effet secondaire tend à être plus élevé dans le groupe T.250 (84%) que dans le groupe T.LP400 (72%) néanmoins la différence observée n'atteint pas le seuil de significativité.

De même les patients du groupe T.250 présentent un plus grand nombre d'effets secondaires (2 en moyenne) que les patients du groupe T.LP400 (1,4 en moyenne), la comparaison entre les deux groupes de traitement approche le seuil de significativité statistique de 5%.

		T.250	T.LP400	T250+TLP400
Au moins 1 effet secondaire	OUI	84%	72%	77%
Nombre d'effet secondaire	0	16%	28%	23%
	1	16%	32%	25%
	2	37%	20%	27%
	3	16%	16%	16%
	4	10%	4%	7%
	5	5%	0	2%
	moyenne	2	1,4	1,7
	écart-type	1,4	1,2	1,3
	min-max	0 - 5	0 - 4	0 - 5
Nombre total d'effets		39	34	73
Principaux effets second.	Tremblements	3	6	9
	Prise de poids	4	4	8
	Vertiges	3	3	6
	Sécheresse bucc	2	3	5
	Soif	4	1	5
	Fatigue	4	1	5
	Confusion	1	3	4
	Constipation	2	0	2
	Maux de tête	1	1	2
	Palpitations	1	1	2
	Polyurie	2	0	2
	Trouble équilib	2	0	2

*Tableau 14 : Effets secondaires signalés sur l'ensemble de l'étude*

#### IV - 3 - 2 Nature des effets secondaires

En prenant en compte les réponses apportées aux 3 questionnaires, les patients de notre étude ont spontanément cités 33 effets secondaires ( cf annexe 7), qui , à deux exceptions près (augmentation de la libido et mal de rein) correspondent à ceux classiquement attribués aux sels de lithium.

Sur la durée totale de l'étude, les effets secondaires les plus souvent cités sont par ordre décroissant :

- les tremblements
- la prise de poids
- les vertiges
- la sécheresse buccale
- la soif
- la fatigue
- la confusion

Bien que les tremblements soient l'effet secondaire le plus souvent cité, ils ne semblent pas présenter pour les patients une gêne trop importante et n'ont jamais été rapportés comme cause possible d'un arrêt du traitement.

La prise de poids, également souvent citée, apparait en revanche très gênante et a été "incriminée" comme seul responsable ou co-responsable de l'arrêt du traitement dans 3 cas.

En outre, les dysfonctionnements thyroïdiens très rarement cités par les patients comme effet secondaire gênant, ont été désignés 2 fois comme responsables de l'arrêt du traitement.

L'apparition concomitante de plusieurs effets secondaires tend à être un facteur aggravant la gêne et susceptible d'entraîner l'arrêt du traitement, en effet sur les 7 patients ayant stoppé leur traitement au cours de l'enquête, 3 ont rapporté au moins 3 effets secondaires.

Enfin, pour aucun des effets secondaires cités, nous n'avons pu mettre en évidence une périodicité d'apparition au cours soit de la journée soit du traitement, seuls les tremblements et les vertiges tendent à s'atténuer sur la durée de l'étude.

#### IV - 4 Evaluation des relations patient - environnement

Le tableau 15 récapitule les résultats concernant la manière dont les patients communiquent avec leur entourage, sur leur affection et leur traitement.

Parlez-vous de votre traitement		T 0	T 3mois	T 6mois
A votre psychiatre	T.250	89,5%	92,3%	92,3%
	T.LP400	95,8%	93,3%	95,0%
	T250+TLP400	93,0%	92,9%	93,9%
A votre famille	T.250	57,9%	53,8%	53,8%
	T.LP400	64,0%	66,7%	70,0%
	T250+TLP400	61,4%	60,7%	63,6%
A un autre malade	T.250	26,3%	23,1%	7,7%
	T.LP400	24,0%	20,0%	25,0%
	T250+TLP400	25,0%	21,4%	18,2%

**Tableau 15 : Relation patients-entourage**

L'acceptation et donc la communication du trouble et de son traitement, à l'environnement médical, familial ou social tendent à être plus important pour les patients du groupe T.LP400.

La chronicité des troubles bipolaires nous a suggéré un questionnement sur les intentions de participation des patients de notre échantillon à une "association de patients sous lithium", leurs réponses sont détaillées dans le tableau 16 :

		T0	T 3mois	T 6mois
Participation à une assoc.	T.250	47,4%	38,5%	46,2%
	T.LP400	27,3%	23,1%	31,6%
	T250+TLP400	36,6%	30,8%	37,5%

**Tableau 16 :** *Participation à une association*

L'adhésion des patients à l'idée de participer à une association est faible, des travaux sur d'autres affections chroniques ont montré que plus les patients avaient un niveau intellectuel élevé moins ils participaient à des informations de groupe au profit des méthodes individuelles (bibliothérapie, vidéothérapie), dans notre enquête, nous n'avons pas de paramètres évaluant le niveau intellectuel des patients.

#### **IV - 5 Paramètres influençant l'observance**

##### **IV - 5 - 1 Observance évaluée par le psychiatre**

Pour aucun des paramètres analysés, il n'a été mis en évidence de relation avec la qualité de l'observance.

##### **IV- 5 - 2 Observance évaluée par les patients**

Sur les 24 paramètres que nous analysons, 5 apparaissent liés à la qualité de l'observance évaluée par le patient et le détail des résultats est reporté dans le tableau 17.

Les patients présentant des troubles bipolaires tendent à être de meilleurs observants que ceux présentant d'autres pathologies.

	Prise régulière (n = 33)	Oublis occasionnels/ Prise irrégulière (n = 11)	Significativité du test statistique
Diagnostic			
Bipolaire I	70%	30%	0,07
Bipolaire II	100%	0	
Autres	57%	43%	
Age au 1er traitem. pour un tr. dépressif			
moyenne	35,7	25,0	0,03
écart-type	12,0	15,6	
min-max	17-53	3-60	
Nombres de rechute			
aucune	30%	9%	0,06
1	42%	36%	
2	18%	27%	
3	3%	18%	
4	3%	0	
>4	3%	9%	
Nb de cp / jour			
moyenne	1,7	2,7	0,03
écart-type	1,1	1,6	
min-max	0,5-6	1-6	
Inquiétudes particulières sur la prise quotidienne de comprimés			
OUI	17%	46%	0,07
NON	83%	54%	

**Tableau 17 : Variables liées à la qualité de l'observance selon le patient**

L'âge du 1er traitement d'un trouble affectif est également un facteur influençant l'observance, il semble en effet que les patients ayant été traité très jeunes et qui ont donc un "passif" de traitement plus ancien appartiennent au groupe ayant une observance irrégulière.

Cette observation peut s'expliquer par un "épuiement du comportement normatif" lié à la chronicité des troubles qui génère chez les patients une lassitude par rapport aux diverses prises en charge médicales et au traitement en particulier.

Nous observons logiquement que le nombre de rechutes est inversement proportionnel à l'observance, en effet 30% des patients ayant une bonne observance n'ont pas rechuté sur les 2 ans précédents l'enquête alors qu'ils ne sont que 9% pour les moins bons observants.

Les patients ayant une bonne observance sont aussi ceux qui tendent à prendre le moins de comprimés (1,7 comprimé par jour contre 2,7 comprimé pour les moins bons observants)

Enfin l'existence d'inquiétudes particulières liées à la prise quotidienne de comprimés est plus fréquente (46%) chez les sujets présentant une prise irrégulière que chez les patients présentant une observance régulière(17%).

## V - DISCUSSION

Cette enquête pragmatique a donc étudié chez 44 patients, non hospitalisés, la tolérance et l'observance d'une forme à libération immédiate et d'une forme à libération prolongée de carbonate de lithium.

Les conditions réelles de prescription et l'étude faite en ouvert, paramètres que nous avons choisi de mettre en oeuvre dans notre enquête, constituent la meilleure façon d'appréhender l'observance d'un traitement (31).

Sur l'ensemble des 44 patients analysés, 19 sont traités par T.250 et 25 par T.LP400, et tous suivis par le même psychiatre traitant, ces deux critères assurant une homogénéité des paramètres de base de notre échantillon et de la prise en charge psychothérapeutique des patients

Notre échantillon ainsi constitué, présente les données démographiques (âge, classe sociale ...) et les caractéristiques générales (diagnostic, posologie moyenne de lithium utilisé ... ) de ceux qui sont rencontrés dans la littérature (19, 8, 24, 43, 47)

Il laisse simplement apparaître un pourcentage de femmes (72%) un peu plus important que la moyenne classiquement rapportée.(40 à 60%).

Ce taux ne s'explique pas logiquement par les ratios hommes / femmes liés au diagnostic, en effet le rapport hommes/femmes est de 2/3 pour les patients atteints de troubles bipolaires II et de 1/2 pour les patients atteints de troubles bipolaires I or notre échantillon est principalement constitué de patients atteints de troubles bipolaires I.

Cette prédominance peut en outre être due au fait que l'échantillon est constitué par les patients d'un psychiatre masculin.

Enfin les deux groupes de traitement sont comparables sur les caractéristiques de la maladie (âge lors du 1er traitement, hospitalisations et nombre de rechutes) et les données sont en adéquation avec celles des travaux antérieurs (20, 48, 40, 24, 43, 19, 11).

Pour ce qui concerne leur traitement, les deux groupes ne diffèrent fort logiquement que par le nombre de comprimés et le nombre de prises quotidiennes, qui sont tous deux moins élevés dans le groupe T.LP400.

Sur l'ensemble de notre échantillon, les patients ont une relative bonne connaissance de leur pathologie et de la lithiothérapie: en effet 66% pensent connaître le diagnostic de leur pathologie et 55% donnent le nom exact de leur maladie, ces résultats sont du même ordre que ceux apportés par les travaux de L.SING et coll. (40) où 64% des patients connaissent la pathologie liée à leur traitement.

Les résultats sont un peu meilleurs chez les patients du groupe T.LP400 (72%) que pour les patients du groupe T.250 (58%), car l'information sur la maladie et le traitement est sans nul doute plus récente dans le premier groupe de traitement, puisque soit signifiés soit rappelés au moment de la mise sous T.LP400.

Les explications concernant le traitement par le T.LP400 ont probablement été plus approfondies car patient et psychiatre ont du conjointement "gérer" (prises de sang, modification heures d'administration ...) la substitution ou la mise en place.

Ceci souligne la nécessité de rappeler aux patients, non seulement à l'initiation du traitement mais également tout au long de la prophylaxie, leur maladie et ses caractéristiques en sachant qu'il est probable qu'il y ait chez certains d'entre eux une non

reconnaissance voire même une non acceptation de leur trouble; cette non acceptation est particulièrement le fait des patients souffrant de trouble bipolaires.

Les travaux antérieurs mettent unanimement l'accent sur la forte relation entre la qualité de l'observance et l'efficacité de la lithiothérapie, en effet il est classiquement reconnu que 20 à 50% des sujets traités au long cours, ont une défaillance d'observance qui peut être définie soit comme un arrêt du traitement contre avis médical, soit comme un suivi irrégulier du traitement (8, 35).

Cette non observance est la plus fréquente cause de la survenue de rechutes au cours des lithiothérapies au long cours, en effet plus de la moitié des rechutes observées sont attribuées à une mauvaise observance (26).

Lors de ces rechutes, la gravité des troubles du comportement expose les patients à un risque suicidaire important (45 à 55% des cas).

Dans notre enquête, l'observance globale évaluée par les patients est très satisfaisante pour 75% d'entre eux alors que 25% ont une observance' défaillante voire mauvaise.

Enfin 16% des patients ont arrêté leur traitement au cours des 6 mois de l'enquête.

Les résultats d'observance évaluée par le psychiatre sont plus favorables : 84% de l'échantillon évalués comme de "bons observants".

Cette évaluation "optimiste" du médecin est déjà décrite dans la littérature (19, 36) et expliquée par les raisons suivantes :

- les médecins ne sont pas parfaitement informés des irrégularités d'observance de leurs patients qui soit minimisent soit dissimulent leurs manquements;
- les dosages sanguins qui permettent d'objectiver l'observance sont facilement manipulables par les patients.

L'observance des patients de notre échantillon est cohérente avec celle rapportée par la littérature, bien que sensiblement plus élevée (19, 11, 25, 24).

Ce qui peut être attribué ::

- d'une part à la mise sous lithium relativement récente de certains patients puisqu'au début de l'étude 57% des patients sont traités par le lithium depuis moins de 2 ans;
- d'autre part à une prescription individuelle bien adaptée de l'une ou l'autre forme de lithium et par un soutien et une relation psychologique de qualité entre médecin, patient et entourage.

Cette dernière constatation est confortée par le sentiment général des patients qui estiment à 100% que les explications apportées par le psychiatre sur leur traitement ne nuisent pas à la prise en compte de leur trouble, 23% estiment même qu'elles la favorisent et par l'importante proportion de patients (93%) qui communiquent librement avec leur psychiatre.

Même si l'observance a fait l'objet de nombreux travaux, elle apparaît toujours comme un phénomène complexe dont les causes multiples sont souvent prétendues mais rarement définitivement déterminées, et qu'il est difficile de prévoir pour un individu donné.

Nous avons, pour notre part, recherché des facteurs : connaissance du traitement, de la maladie, inquiétudes liées au traitement, qui sont susceptibles de générer des irrégularités d'observance.

Conformément à d'autres études (24, 22, 19) nos résultats confirment que l'observance ne semble dépendante ni de l'âge, ni du sexe ou du niveau social des patients.

En revanche et contrairement à certains auteurs (35), nous observons sur notre échantillon une liaison entre l'observance et l'ancienneté de la maladie, les patients ayant une observance régulière ont un âge au premier traitement significativement plus élevé.

Il faut ici souligner un possible biais de notre question qui demandant seulement "l'âge au 1er traitement" ne rend compte ni du nombre d'épisodes ni de la continuité du trouble et du traitement depuis cette date.

On peut, en outre, légitimement penser à une diminution de l'observance en rapport avec la chronicité de la maladie et une lassitude vis à vis des traitements.

Il apparaît également que les patients atteints de troubles bipolaires tendent à mieux observer leur traitement que les patients présentant un autre type d'affection.

Ce résultat est probablement à rapprocher du fait que les patients atteints de trouble bipolaire sont également ceux qui connaissent le mieux le diagnostic de leur maladie, confirmant l'intérêt de l'information dans le soutien de l'observance.

L'influence de la nature de la maladie sur l'observance a déjà été reconnue par SCHOU (35) qui affirme que tout caractère d'atypicité dans une affection est un facteur de non observance, or les patients "non bipolaires" de notre échantillon souffrent principalement de troubles atypiques.

Si notre enquête a peu abordé les facteurs psychologiques susceptibles d'être corrélés à l'observance, nous avons toute conscience de leur potentielle influence sur l'observance, en particulier :

- la difficulté de suivre régulièrement un traitement par un psychotrope vécu comme un "marqueur" quotidien de l'existence d'une maladie mentale
- la difficulté de communiquer sur une affection de type psychiatrique : seule la moitié des patients de notre enquête parle de leur traitement à leur famille

- la difficulté d'accepter qu'un traitement chimique puisse intervenir sur la personnalité (la confusion pour le patient entre trouble de la personnalité et trouble bipolaire étant fréquente)
- la connaissance de la personnalité

Bien que dans notre étude les effets secondaires représentent le premier motif d'inquiétude lié à la prise du lithium (53% des patients), nous n'avons pas mis en évidence de lien statistique entre l'apparition d'effet secondaire et la qualité de l'observance, cette même affirmation est retrouvée dans les travaux de DANION et coll. (11).

A cet égard, la tolérance lors de notre étude, est apparue tout à fait satisfaisante, en effet 23% de l'ensemble de l'échantillon ne mentionne aucun effet secondaire.

Ce taux est inférieur à ceux évoqués dans la littérature par les équipes utilisant des questionnaires fermés citant des listes d'effets secondaires où seulement 10% de patients ne rapportent aucun effet secondaire (47)

A contrario, les travaux où les effets secondaires ne sont pas explicitement cités ont des résultats similaires aux nôtres : de 10 à 30% de patients sans aucun effet secondaire (18, 47).

Si le rapport spontané des patients est incontestablement un élément pouvant influencer sur la fréquence d'apparition des effets secondaires, il faut parallèlement noter le fait que notre enquête a lieu après plus de 6 mois de traitement donc en période de traitement équilibré et après disparition des effets secondaires précoces du lithium.

Enfin, sur toute la durée de l'enquête, la tolérance - définie à la fois en terme de fréquence d'apparition et en terme de nombre d'effets secondaires apparus - de la forme à libération prolongée reste meilleure que celle de la forme à libération immédiate.

De plus, aucun des 3 patients du groupe T.LP400 ayant arrêté leur traitement pendant l'enquête, ne rapporte un effet secondaire comme responsable ou co-responsable de l'interruption de traitement.

Cette meilleure tolérance s'explique par la cinétique même du T.LP400 qui, nécessitant une prise unique, provoque l'apparition d'un seul pic hyperlithémique, pendant la nuit.

Concernant la nature des effets secondaires apparus, les patients de notre étude ont spontanément cités 33 effets secondaires qui à 2 exceptions près (mal de rein et augmentation de la libido) correspondent à ceux établis par les travaux de GHOSE et fréquemment pris en référence (18, 19).

Les tremblements, la prise de poids, les vertiges et l'augmentation de la soif sont par ordre décroissant les plus souvent cités dans notre enquête; ces 3 événements sont ceux retrouvés, dans un ordre parfois différent, dans la littérature (19, 47, 40).

En revanche et en opposition à la bibliographie, les troubles de cognition, de coordination et de lenteur mentale sont très rarement rapportés par les patients de notre échantillon.

Cette différence est explicable par les habitudes de prescription du psychiatre qui, "préfère" des lithiémies au bas de la fourchette thérapeutique et au plus près de l'effet optimal, or les troubles cognitifs et idéomoteurs sont d'autant plus importants que les lithiémies sont élevées .

Enfin VESTERGAARD (47) avance que les patients traités par une forme à libération prolongée présentent moins de tremblement et d'autres effets secondaires et sont plus sujets à l'apparition de diarrhée, ce que nous ne notons pas pour notre échantillon, où les tremblements sont, a contrario, prédominants pour les patients du groupe T.LP400.

Certains auteurs (19) remarquent qu'il n'existe pas de relation systématique entre la fréquence d'apparition d'un effet secondaire et l'importance de la gêne qu'il entraîne.

Bien que dans notre étude, nous n'ayons pas de résultat statistique à ce sujet, on peut remarquer que:

- les tremblements, qui sont le plus souvent cités, n'ont jamais été signalés comme cause d'un arrêt total ou partiel du traitement;
- les dysfonctionnements thyroïdiens, bien que très peu cités comme effet secondaire, ont été désignés 2 fois comme responsables de l'arrêt du traitement
- la prise de poids, très souvent cités, est responsable, d'après les patients de 3 arrêts totaux ou partiels du traitement ;

ce qui donne à nos observations une orientation identique aux travaux sus-cités.

Il serait par ailleurs dommageable de négliger l'influence des médicaments associés au lithium (omniprésents dans notre étude) et qui sont eux aussi susceptibles d'entraîner des effets secondaires, faussement attribués au lithium, en particulier la sécheresse buccale et les vertiges qui sont probablement dus à l'association aux antidépresseurs à effet anticholinergique majoritaire.

La bibliographie signale l'importance des effets même de la maladie (confusion, trouble de cognition ...) qui peuvent être injustement attribués au traitement.

Dans notre enquête, nous avons pu mettre en évidence un lien statistiquement significatif entre le nombre de comprimés à prendre quotidiennement et la qualité de l'observance, mettant ainsi en avant tout l'intérêt d'une forme à libération prolongée qui permet la réduction notable des prises journalières.

Ce résultat est conforté par l'inquiétude " a priori " des patients concernant la prise quotidienne de comprimés, qui est significativement plus élevée chez les patients ayant une observance défailante (46%) que chez les patients ayant une observance régulière (17%).

Enfin la corrélation entre l'observance et le nombre de rechutes sur les deux dernières années mise en évidence dans notre enquête, est cohérente avec les travaux de nombreux auteurs (19, 20, 35) qui admettent les rechutes comme un facteur de mauvaise observance et réciproquement.

## CONCLUSION

Bien qu'il soit nécessaire d'examiner les résultats de notre enquête avec une certaine prudence en tenant compte des réserves méthodologiques suivantes :

- notre échantillon de patients étant "consentant" pour notre étude, leurs réponses aux questionnaires peuvent s'en trouver modifiées;
- nous avons étudié la relation entre de nombreuses variables concomitantes, ce qui peut entraîner des résultats faussement significatifs;
- notre enquête n'a pas été effectuée sur des échantillons randomisés.

et qu'une partie des résultats appellent des confirmations par des travaux complémentaires, l'analyse des résultats de notre enquête nous permet d'avancer :

**\* l'importance de la relation patient - médecin** dans laquelle le psychiatre devra être attentif non seulement à la nature de l'information mais aussi à la manière de délivrer cette information, prenant en compte les attentes et les inquiétudes de son patient, afin de s'assurer de la bonne compréhension de son trouble et des enjeux de son traitement, et de susciter son adhésion .

Ce n'est qu'à la condition de cette relation d'échanges et de confiance que pourront être suivies des pathologies chroniques au long cours.

A cet égard, le psychiatre avec lequel nous avons travaillé, manifeste une certaine déception quant à la connaissance des patients sur leur traitement, compte tenu des "efforts" qu'il avoue déployer pour dispenser cette information.

Aussi il trouverait intéressant de créer des réseaux d'information, de bibliothérapie, hors schéma hospitalier, qui pourraient non pas remplacer mais compléter l'information apportée par le psychiatre ; la divulgation d'une information complète et compétente pourrait permettre de réduire les craintes irrationnelles beaucoup plus grandes que les risques réels.

\* l'intérêt de disposer de plusieurs formes galéniques permettant une meilleure adéquation du traitement à chaque individu.

Bien que l'intérêt d'une forme à libération prolongée ne soit plus à démontrer, ses caractéristiques sont de toute première importance dans un traitement psychiatrique au long cours du type de la lithiothérapie où diminuant le nombre des prises journalières (ces prises ayant dans une affection psychologique un "retentissement particulier") et améliorant la tolérance et le confort du patient (par limitation des effets secondaires précoces du lithium), elle est l'une des composantes d'une observance régulière, gage de l'efficacité du lithium et donc de la diminution du nombre des rechutes aux conséquences médicales, sociales et économiques graves.

Il serait en outre intéressant :

\* de pouvoir mener ce type d'études comportementales sur un échantillon de taille plus importante et en multicentrique;

\* d'approfondir la recherche concernant la perception du patient en particulier sur les motifs potentiels de l'arrêt du traitement;

\* de connaître les patients ayant un psychothérapie de soutien, associée à leur traitement, et de rechercher une éventuelle corrélation entre psychothérapie et observance;

\* de définir plus précisément les relations décelées par notre enquête entre l'observance, la forme galénique et le nombre de rechutes et éventuellement d'apporter d'autres facteurs capables d'influer positivement sur l'observance .

\* d'affiner la connaissance des échantillons en déterminant la personnalité sous jacente des patients traités (axe 2 du DSMIV)

\* d'essayer de délimiter des phénomènes de résignation, de dénégation qui s'expriment par l'indifférence ou le manque de discipline dans l'observance que l'on retrouve dans les autres pathologies chroniques

**ANNEXES**

Annexe 1
----------

Je soussigné (e) ..... déclare être volontaire pour participer à l'étude menée sur le traitement par le lithium, sous la responsabilité du Docteur LAVANTES.

Cette étude sera réalisée sous forme d'un questionnaire par Frédérique SENIMON, pharmacien, dans le cadre de sa thèse d'exercice.

L'étude a pour but de mieux connaître l'avis du patient quant à l'amélioration de ses troubles, à l'utilisation du médicament et à ses effets indésirables.

Les renseignements demandés pourront concerner un traitement en cours ou passé.

L'ensemble de l'étude sera traitée en toute confidentialité.

Fait à Pau, le  
Signature  
(précédé de la mention "Lu et Approuvé")

Annexe 2

## ETUDE LITHIUM - OBSERVANCE

## QUESTIONNAIRE À To

Date :

DOSSIER N° :

SEXE :

CATÉGORIE SOCIO-PROFESSIONNELLE :

*Agriculteur**Artisan/commerçant**Cadre**Chef d'entreprise/profession libérale**Employé/ouvrier**Etudiant**Retraité**Autres*

FORME LITHIUM :

DIAGNOSTIC :

CLASSE OBSERVANCE :

OBSERVATIONS :

## QUESTIONNAIRE INITIAL

0 - Quelle est votre année de naissance : Age : ans

1- A quel âge avez-vous été traité pour la première fois pour un phénomène dépressif?

2- Avez-vous été hospitalisé pour la maladie liée à la prise de lithium?  
depuis votre mise sous lithium, pour votre maladie

OUI

Quelle est la durée totale d'hospitalisation en mois :  
(depuis le début de votre traitement au lithium)

NON

3 - Sur les deux dernières années, combien avez-vous eu d'épisodes de rechute?

1

3

2

4

plus de 4

4 - Quand avez-vous pris du lithium pour la première fois ?

.....ans et .....mois

5 - Selon vous le lithium est-il un médicament servant au

- traitement de la dépression
- traitement des troubles du sommeil
- traitement des variations de l'humeur
- traitement des troubles de l'anxiété
- traitement des troubles du comportement

6 - Connaissez-vous le diagnostic qui a amené le médecin à vous prescrire du lithium?

OUI                      lequel ?

NON

7 - Avez-vous le sentiment d'avoir une affection chronique?

OUI

NON

8 - Combien de comprimés de lithium prenez-vous par jour?

9 - Connaissez-vous la date de votre dernière lithiémie?

OUI

et sa valeur :

NON

10 - Avez vous un traitement associé au lithium

11 - Connaissez-vous le lithium avant qu'il ne vous soit prescrit pour la première fois?

OUI

- par votre entourage familial
- par votre entourage social
- par votre entourage médical
- autre

NON

12- Après avoir fait plus ample connaissance avec le lithium (entretien avec votre psychiatre, lecture de la notice du médicament ou d'autres sources de renseignements), avez-vous eu une inquiétude particulière concernant :

- |   |     |     |
|---|-----|-----|
| - la prise quotidienne de comprimés             | OUI | NON |
| - la prise de comprimés plusieurs fois par jour | OUI | NON |
| - prise de sang                                 | OUI | NON |
| - les effets secondaires                        | OUI | NON |
| - les contre indications                        | OUI | NON |

13- Le dosage du produit, c'est à dire le nombre apparaissant sur la boîte a-t-il de l'importance pour vous?

14- Le nombre de comprimés représente-t-il un obstacle?

15- Connaissez-vous d'autre forme de lithium que celle que vous prenez?

- |     |   |   |
|-----|---|---|
| OUI | * | * |
| NON | * | * |

16- La prise de lithium nécessite un certain nombre d'explications "techniques" (nombre de comprimés, heures de prise, lithiémie ...) de la part de votre médecin :

- vous paraissent-elles prendre trop d'importance dans la consultation avec votre psychiatre?

- |     |     |
|-----|-----|
| OUI | NON |
|-----|-----|

- vous paraissent-elles nuire à la communication sur votre maladie, votre personnalité?

OUI

NON

AU CONTRAIRE ( elles facilitent)

17 - Pensez-vous que le lithium vous soit bénéfique, vous "fasse du bien" ?

- |     |     |
|-----|-----|
| OUI | NON |
|-----|-----|

JE NE SAIS PAS

<b>QUESTIONNAIRE CONCERNANT L'OBSERVANCE ET LES EFFETS SECONDAIRES</b>
--

**1er contact :** Pour l'ensemble des questions qui vont suivre ne sont concernés que les **trois derniers mois** (ou le début de votre traitement si inférieur à trois mois)

**2ème et 3ème contacts :**

Notre questionnaire de ce jour concerne la période écoulée depuis notre dernier rendez-vous téléphonique.

Pendant cette période, votre médecin a-t-il changé votre traitement?

Si oui - quels sont les changements?

- pourquoi vous les a-t-il prescrit?

18- Globalement suivez-vous votre traitement

régulièrement (c'est à dire sans aucun oubli)

avec des oublis occasionnels (c'est à dire que vous avez oublié vos comprimés moins de 48h)

irrégulièrement (c'est à dire que vous avez oublié vos comprimés sur plus de 48h)

Sur une semaine ( la semaine passée) nous allons tenter de suivre plus précisément votre traitement

	Prise 1	Prise 2	Prise 3
Jour 1			
Jour 2			
Jour 3			
Jour 4			
Jour 5			
Jour 6			
Jour 7			

19- Au cours du traitement avez-vous des périodes d'arrêt total

OUI

- combien ?

- globalement pendant combien de temps?

NON

20- Quand vous arrêtez ou devenez irrégulier dans votre prise de lithium , est-ce :

par oubli

par lassitude

volontairement , pour une cause précise, laquelle ?

21 - Le lithium a-t-il entraîné pour vous l'apparition d'effet secondaire?

OUI

- effet secondaire 1 :

\* est-il

très gênant

gênant

pas gênant

\* apparait-il

occasionnellement

souvent

très souvent

\* apparait- il toujours au même moment après la prise ?

- effet secondaire 2 :

\* est-il

très gênant

gênant

pas gênant

\* apparait-il

occasionnellement

souvent

très souvent

\* apparait- il toujours au même moment après la prise

- effet secondaire 3 :

\* est-il

très gênant

gênant

pas gênant

\* apparait-il

occasionnellement

souvent

très souvent

\* apparait- il toujours au même moment après la prise

NON

22 - Parlez-vous de votre traitement :

- |  |     |     |
|--|-----|-----|
| - avec votre psychiatre                      | OUI | NON |
| - avec votre famille ou un ami               | OUI | NON |
| - avec un autre malade de votre connaissance | OUI | NON |

23- Trouveriez-vous un intérêt à participer à une association de personnes ayant la même maladie que vous?

## Annexe 3

III - Description des 44 patients suivis

III.2 - Description de la pathologie

III.2.1 - Diagnostic

III.2.1.1 - Libellé exact

	Forme lithium				ENSEMBLE	
	250		400			
	effectif	%	effectif	%	effectif	%
Diagnostic						
ATYPIQUE	1	5.3	.	.	1	2.3
BIPOLAIRE ATYPIQUE	.	.	1	4.0	1	2.3
BIPOLAIRE I	11	57.9	16	64.0	27	61.4
BIPOLAIRE II	4	21.1	5	20.0	9	20.5
PMD ATYPIQUE	1	5.3	.	.	1	2.3
SCHIZOPHRENIE DYSTHYMIQUE	1	5.3	3	12.0	4	9.1
TR BIPOLAIRE II	1	5.3	.	.	1	2.3
TOTAL	19	100.0	25	100.0	44	100.0

## Annexe 4

Table de codage des médicaments associés:

VERBATIM	FAMILLE	CLASSE
ANAFRANIL 10	Antidépresseurs	tricycliques
ANAFRANIL	Antidépresseurs	tricycliques
ANTIDÉPRESSEUR	Antidépresseurs	non précise
ANXIOLYTIQUE	Anxiolytiques	non précise
AOTAL	Autres	
ATARAX	Anxiolytiques	autre
ATHYMIL	Antidépresseurs	autre
ATRIUM	Anxiolytiques	autre
CHLORAL	Hypnotiques	
COCKTAIL NEUROLEPTIQUE	Neuroleptiques	non précise
DEPAMIDE	Thymorégulateurs	
DEROXAT	Antidépresseurs	serotonergique
FLOXYFRAL	Antidépresseurs	serotonergique
FLUANXOL RETARD	Neuroleptiques	action prolongée
HALDOL	Neuroleptiques	
IMOVANE	Hypnotiques	
LAROXYL	Antidépresseurs	tricycliques
LEXOMIL	Anxiolytiques	benzodiazépines
MOGADON	Hypnotiques	
MOTIVAL	Antidépresseurs	tricycliques
NOCTAMIDE	Hypnotiques	
NOCTRAN	Hypnotiques	
NOOTROPYL	Autres	
NORDAZ	Anxiolytiques	benzodiazépines
PRAZINIL	Autres	
PROZAC	Antidépresseurs	serotonergique
SERESTA	Anxiolytiques	benzodiazépines
SOLIAN	Neuroleptiques	
SOMNIFERE	Hypnotiques	non précise
STRESAM	Anxiolytiques	autre
SURMONTIL	Antidépresseurs	tricycliques
SURVECTOR	Antidépresseurs	autre
TEMESTA	Anxiolytiques	benzodiazépines
TERFLUZINE	Neuroleptiques	
THERALENE	Sédatifs	
TOFRANIL	Antidépresseurs	tricycliques
TRANQUILISANTS	Anxiolytiques	non précise
TRANXENE	Anxiolytiques	benzodiazépines
TRIVASTAL	Autres	
VAGOSTABYL	Autres	
VERATRAN	Anxiolytiques	benzodiazépines
VIVALAN	Antidépresseurs	autre
XANAX	Anxiolytiques	benzodiazépines

Annexe 5

III - Description des 44 patients suivis  
 III.3 - Connaissances et attitudes du patient relatives au lithium  
 III.3.2.3 - Page 2, question 5: Concordance avec le diagnostic du psychiatre traitant

## Forme lithium 250

	Classe diagnostique						ENSEMBLE	
	AUTRES		BIPOLAIRE I		BIPOLAIRE II			
	effectif	%	effectif	%	effectif	%	effectif	%
diagnostic évoqué par le patient								
FATIGUE	1	25.0	.	.	.	.	1	5.3
NON PERTINENT	1	25.0	2	18.2	1	25.0	4	21.1
PAS DE REPONSE	1	25.0	2	18.2	1	25.0	4	21.1
TROUBLE HUMEUR	.	.	2	18.2	.	.	2	10.5
TROUBLE HUMEUR D	.	.	4	36.4	1	25.0	5	26.3
TROUBLE HUMEUR PMD	1	25.0	1	9.1	1	25.0	3	15.8
TOTAL	4	100.0	11	100.0	4	100.0	19	100.0

## Forme lithium 400

	Classe diagnostique						ENSEMBLE	
	AUTRES		BIPOLAIRE I		BIPOLAIRE II			
	effectif	%	effectif	%	effectif	%	effectif	%
diagnostic évoqué par le patient								
CANCER	.	.	.	.	1	20.0	1	4.0
EQUILIBRE PSYCHOLOGIQUE	.	.	1	6.3	.	.	1	4.0
NON PERTINENT	1	25.0	.	.	.	.	1	4.0
PAS DE REPONSE	1	25.0	5	31.3	2	40.0	8	32.0
TROUBLE HUMEUR	.	.	2	12.5	.	.	2	8.0
TROUBLE HUMEUR D	.	.	2	12.5	.	.	2	8.0
TROUBLE HUMEUR PMD	2	50.0	6	37.5	2	40.0	10	40.0
TOTAL	4	100.0	16	100.0	5	100.0	25	100.0

III - Description des 44 patients suivis  
 III.3 - Connaissances et attitudes du patient relatives au lithium  
 III.3.2.3 - Page 2, question 5: Concordance avec le diagnostic du psychiatre traitant

Ensemble

	Classe diagnostique						ENSEMBLE	
	AUTRES		BIPOLAIRE I		BIPOLAIRE II			
	effectif	%	effectif	%	effectif	%	effectif	%
diagnostic évoqué par le patient								
CANCER	.	.	.	.	1	11.1	1	2.3
EQUILIBRE PSYCHOLOGIQUE	.	.	1	3.7	.	.	1	2.3
FATIGUE	1	12.5	.	.	.	.	1	2.3
NON PERTINENT	2	25.0	2	7.4	1	11.1	5	11.4
PAS DE REPONSE	2	25.0	7	25.9	3	33.3	12	27.3
TROUBLE HUMEUR	.	.	4	14.8	.	.	4	9.1
TROUBLE HUMEUR D	.	.	6	22.2	1	11.1	7	15.9
TROUBLE HUMEUR PMD	3	37.5	7	25.9	3	33.3	13	29.5
TOTAL	8	100.0	27	100.0	9	100.0	44	100.0

Annexe 6

## VI - Résultats de tolérance chez les 44 patients suivis

VI.1.1 - Patients signalant un événement indésirable, à l'un quelconque des 3 contacts  
 VI.1.3 - Description des événements indésirables

événement indésirable	Forme lithium				ENSEMBLE	
	250		400			
	effectif	%	effectif	%	effectif	%
AGITATION	.	.	1	2.9	1	1.4
APATHIE	1	2.6	.	.	1	1.4
AUGMENTATION LIBIDO	.	.	1	2.9	1	1.4
BAILLEMENT	1	2.6	.	.	1	1.4
CHUTE DES POILS	.	.	1	2.9	1	1.4
CONFUSION	1	2.6	3	8.8	4	5.5
CONSTIPATION	2	5.1	.	.	2	2.7
DEPRESSION	1	2.6	.	.	1	1.4
FATIGUE	4	10.3	1	2.9	5	6.8
GINGIVITE AIGUE	.	.	1	2.9	1	1.4
GOITRE	1	2.6	.	.	1	1.4
GOUT METALLIQUE	1	2.6	.	.	1	1.4
HYPOTHYROIDIE	1	2.6	.	.	1	1.4
MAL DE REIN	1	2.6	.	.	1	1.4
MAUX DE TETE	1	2.6	1	2.9	2	2.7
MODIF. PERSONNALITE	1	2.6	.	.	1	1.4
NAUSEES	.	.	1	2.9	1	1.4
PALPITATION	1	2.6	1	2.9	2	2.7
PERTURB. ENCEPHALOGRA	.	.	1	2.9	1	1.4
POLYURIE	2	5.1	.	.	2	2.7
PRISE DE POIDS	4	10.3	4	11.8	8	11.0
PROBLEME DENTAIRE	.	.	1	2.9	1	1.4
SECHERESSE BOUCHE	2	5.1	3	8.8	5	6.8
SENTIMENT FAIM	1	2.6	.	.	1	1.4
SEVRAGE	.	.	1	2.9	1	1.4
SOIF	4	10.3	1	2.9	5	6.8
SOMNOLENCE	1	2.6	.	.	1	1.4
TREMBLEMENT	3	7.7	6	17.6	9	12.3
TROUBLE CONCENTRATION	.	.	1	2.9	1	1.4
TROUBLE EQUILIBRE	2	5.1	.	.	2	2.7
TROUBLE LANGAGE	.	.	1	2.9	1	1.4
TSH ELEVE	.	.	1	4.0	1	1.9
VERTIGES	2	6.9	3	12.0	5	9.3

**LISTE DES VARIABLES ANALYSEES EN LIAISON AVEC  
L'OBSERVANCE**

Forme de lithium administrée (T.250 ou T.LP400)

Sexe et âge

Diagnostic - en 3 classes (bipolaire I/bipolaireII/ autres)  
- en 2 classes (bipolaire / autres)

Age lors du 1er traitement

Hospitalisations antérieures et leur nombre

Nombre de rechutes sur les 2 dernières années

Ancienneté du traitement par le lithium

Traitement actuel - nombre de comprimés pris par jour  
- nombre de prises quotidiennes

Traitements associés

Tolérance du traitement - présence d'un effet  
- nombre d'effets secondaires

Notion d'affection chronique

Connaissance de la dernière lithiémie

Connaissance du lithium antérieure à la prescription personnelle

Inquiétudes particulières - prise quotidienne de comprimés  
- prise de comprimés plusieurs fois / jour  
- prise de sang  
- effets secondaires  
- contre-indications

Importance accordée - au dosage du produit  
- au nombre de comprimés

Connaissance d'autres formes de lithium

Importance des explications

Bénéfice du traitement par le lithium

Annexe 8

Globalement, trois types de traitement statistiques ont été utilisés, en fonction de la nature de la variable concernée. Ces trois types sont résumés dans le tableau ci-dessous

Type	Nature de la variable	statistiques descriptives	test de comparaisons	détails
1	Quantitative	moyenne, médiane, écart-type, minimum, maximum	Test de Kruskal-Wallis	Proc Tabulate Proc Univariante Proc Npar1way
2	Ordinale	Table de fréquence médiane	Test de Kruskal-Wallis	Proc Tabulate Proc Univariante Proc Npar1way
3	Catégorielle	Table de fréquence	Chi-2 Test exact de Fisher	Proc Tabulate Proc Freq

Le tableau ci-dessous détaille, pour chaque variable, le type de traitement statistique qui lui a été appliqué (le numéro du type correspondant au tableau précédent).

Variable	Traitement statistique	Commentaires
Age	1	
Sexe	3	
Catégorie socio-professionnelle	3	
Diagnostic	3	3 analyses: libellé exact codage en 3 classes codage en 2 classes
Age au premier traitement	1	
Hospitalisation antérieures: oui/non	3	
Hospitalisation antérieures: durée	2	
Nombre de rechutes sur les 2 dernières années	2	
Ancienneté du traitement par le lithium	2	

Variable	Traitement statistique	Commentaires
Qualité de l'observance selon le médecin	2	
Qualité de l'observance selon le malade	2	
Observance appréciée sur la dernière semaine	2	rapport entre nombre de prises réellement effectuées et nombre de prises prescrites (en pourcentage)
Traitement actuel par le lithium: nombre de comprimés	2	
nombre de prises	2	
Traitements associés		codage selon classe thérapeutique
oui/non	3	
nombre	2	
détail par classe thérapeutique	3	
Contacts effectués	3	
Changements du traitement		
changements de forme	3	
changements de posologie	3	
autres	3	
Tolérance		
Nombre de patients	3	
Nombre d'événements	2	
Description des événements	3	
Connaissances et attitudes relatives au lithium		
connaissance du diagnostic	3	
diagnostic évoqué	3	
affection chronique	3	
connaissances date dernier dosage	3	
connaissance du lithium avant comment?	3	
inquiétudes particulières	3	
importance du dosage	3	
nombre de comprimés fait obstacle	3	
autres formes de lithium	3	
explications techniques	3	
le lithium est-il bénéfique	3	
parlez-vous de votre traitement	3	
intérêt pour une association	3	

Annexe 9

III - Description des 44 patients suivis  
 III.2 - Description de la pathologie  
 III.2.7 - Traitement actuel par le lithium  
 III.2.7.1 - Nombre de comprimés pris par jour

	Forme lithium				ENSEMBLE	
	250		400			
	effectif	%	effectif	%	effectif	%
nombre de comprimés par jour						
0.5	1	5.3	1	4.2	2	4.7
1	3	15.8	12	50.0	15	34.9
1.5	3	15.8	5	20.8	8	18.6
2	2	10.5	5	20.8	7	16.3
2.5	.	.	1	4.2	1	2.3
3	5	26.3	.	.	5	11.6
4	3	15.8	.	.	3	7.0
6	2	10.5	.	.	2	4.7
TOTAL	19	100.0	24	100.0	43	100.0

		Forme lithium		ENSEMBLE
		250	400	
nombre de comprimés par jour	effectif	19	24	43
	manquant	0	1	1
	moyenne	2.68	1.35	1.94
	écart-type	1.60	0.50	1.30
	minimum	0.50	0.50	0.50
	maximum	6.00	2.50	6.00

III - Description des 44 patients suivis  
 III.2 - Description de la pathologie  
 III.2.7 - Traitement actuel par le lithium  
 III.2.7.2 - Nombre de prises par jour

	Forme lithium				ENSEMBLE	
	250		400			
	effectif	%	effectif	%	effectif	%
nombre de prises par jour						
1	2	28.6	18	100.0	20	80.0
2	4	57.1	.	.	4	16.0
3	1	14.3	.	.	1	4.0
TOTAL	7	100.0	18	100.0	25	100.0

		Forme lithium		ENSEMBLE
		250	400	
nombre de prises par jour	effectif	7	18	25
	manquant	12	7	19
	moyenne	1.86	1.00	1.24
	écart-type	0.69	0.00	0.52
	minimum	1.00	1.00	1.00
	maximum	3.00	1.00	3.00

III - Description des 44 patients suivis  
 III.2 - Description de la pathologie  
 III.2.7 - Traitement actuel par le lithium  
 Patients avec des données manquantes pour le traitement actuel par le lithium

Numéro dossier	nombre de comprimés par jour	nombre de prises par jour	Nbre de comprimés
2015BD	.	.	NE SAIS PAS -> L'INFIRMIERE DELIVRE
2041CM	1.5	.	1.5
2104LM	2.0	.	2
2160RM	4.0	.	4 X 250
2364AJ	1.0	.	1 /JOUR
2483TG	1.5	.	1.5 /JOUR
2505PN	4.0	.	4 CP/JOUR
2516TJ	4.0	.	4 CP/JOUR
2545CJ	1.5	.	1.5
2747MM	1.5	.	1.5 COMPRIMES
2911RJ	3.0	.	3 PAR JOUR
3023CC	0.5	.	1 AU DEBUT PUIS 0.5
3338LS	3.0	.	3 CPS/JOUR
3343RB	3.0	.	3
3354DF	1.0	.	1
3415BB	2.0	.	2 CP
3419BS	6.0	.	6 /JOUR
3444LV	6.0	.	6 CP
3533CC	3.0	.	3 /JOUR

N = 19

**Annexe 10**

III - Description des 44 patients suivis  
 III.3 - Connaissances et attitudes du patient relatives au lithium  
 III.3.11 - Page 4, Observance sur la dernière semaine

	Forme lithium				ENSEMBLE	
	250		400			
	effectif	%	effectif	%	effectif	%
observance, contact1						
[50-60[	1	5.6	.	.	1	2.3
[60-70[	1	5.6	.	.	1	2.3
[70-80[	.	.	2	8.0	2	4.7
[80-90[	4	22.2	9	36.0	13	30.2
[90-100[	4	22.2	.	.	4	9.3
[100-110[	8	44.4	14	56.0	22	51.2
TOTAL	18	100.0	25	100.0	43	100.0

		Forme lithium		ENSEMBLE
		250	400	
observance, contact1	effectif	18	25	43
	manquant	1	0	1
	moyenne	90.61	92.57	91.75
	écart-type	12.13	9.33	10.50
	minimum	57.14	71.43	57.14
	maximum	100.00	100.00	100.00

V - Résultats de l'étude chez les 44 patients suivis  
 V.1 - Résultats au second contact (mois 3)  
 V.1.2 - Observance sur la dernière semaine

	Forme lithium				ENSEMBLE	
	250		400			
	effectif	%	effectif	%	effectif	%
observance, contact2						
[40-50[	.	.	1	6.7	1	3.6
[80-90[	3	23.1	6	40.0	9	32.1
[90-100[	2	15.4	.	.	2	7.1
[100-110[	8	61.5	8	53.3	16	57.1
TOTAL	13	100.0	15	100.0	28	100.0

		Forme lithium		ENSEMBLE
		250	400	
observance, contact2	effectif	13	15	28
	manquant	6	10	16
	moyenne	95.79	90.48	92.94
	écart-type	6.16	14.95	11.83
	minimum	85.71	42.86	42.86
	maximum	100.00	100.00	100.00

V - Résultats de l'étude chez les 44 patients suivis  
 V.2 - Résultats au troisième contact (mois 6)  
 V.2.2 - Observance sur la dernière semaine

	Forme lithium				ENSEMBLE	
	250		400			
	effectif	%	effectif	%	effectif	%
observance, contact3						
[20-30%	.	.	1	5.0	1	2.9
[70-80%	1	7.1	2	10.0	3	8.8
[80-90%	2	14.3	3	15.0	5	14.7
[90-100%	4	28.6	.	.	4	11.8
[100-110%	7	50.0	14	70.0	21	61.8
TOTAL	14	100.0	20	100.0	34	100.0

		Forme lithium		ENSEMBLE
		250	400	
observance, contact3	effectif	14	20	34
	manquant	5	5	10
	moyenne	93.54	91.43	92.30
	écart-type	8.43	17.59	14.39
	minimum	71.43	28.57	28.57
	maximum	100.00	100.00	100.00

**Annexe 11**

III - Description des 44 patients suivis  
 III.2 - Description de la pathologie  
 III.2.9 - Tolérance du traitement par le lithium  
 III.2.9.2 - Nombre d'événements indésirables signalés

	Forme lithium				ENSEMBLE	
	250		400			
	effectif	%	effectif	%	effectif	%
Nbre événements au premier contact						
0	5	26.3	10	40.0	15	34.1
1	4	21.1	7	28.0	11	25.0
2	6	31.6	6	24.0	12	27.3
3	3	15.8	2	8.0	5	11.4
4	1	5.3	.	.	1	2.3
TOTAL	19	100.0	25	100.0	44	100.0

VI.1.1 - Patients signalant un événement indésirable, à l'un quelconque des 3 contacts  
 VI.1.2 - Nombre d'événements indésirables signalés

	Forme lithium				ENSEMBLE	
	250		400			
	effectif	%	effectif	%	effectif	%
Nbre événements indésirables						
0	3	15.8	7	28.0	10	22.7
1	3	15.8	8	32.0	11	25.0
2	7	36.8	5	20.0	12	27.3
3	3	15.8	4	16.0	7	15.9
4	2	10.5	1	4.0	3	6.8
5	1	5.3	.	.	1	2.3
TOTAL	19	100.0	25	100.0	44	100.0

**BIBLIOGRAPHIE**

- 1 ANGST.J., WEIS.P., GOF.P.  
Lithium prophylaxis in recurrent affective disorders  
Br. J. Psych.,1970, 116, 153 - 163
  
- 2 BAASTRUP.P.C., POULSEN.J.C., SCHOU.M., THOMSEN.K.,  
AMDISEN.A.  
Prophylactic lithium double-blind discontinuation in manic-  
depressive and recurrent depressive disorders.  
Lancet, 1970, 2, 326 - 330
  
- 3 BECH.P., VENSBOG.P.B., RAFAELSON.O.J.  
Lithium maintenance treatment of manic-melancholic patients : its  
role in the daily routine.  
Acta.Psych.Scand., 1976, 53, 70 - 81
  
- 4 BISMUTH.C., BAUD.F.,CONSO.F.  
Toxicologie clinique.  
Paris, Med Sciences Flammarion, 1987, 1, 179 - 181
  
- 5 BURSTEN.B.  
Medication nonadherence due to feelings of loss of control in  
"biological depression"  
Am.J.Psych.,1985, 142, 244 - 246
  
- 6 CADE.J.F.J.  
Lithium salts in the treatment of psychotic existement  
Med.J.Aust.,1949, 36, 349 - 352
  
- 7 CHRISTODOLOU.G.N., KOKKEVIA., LYFOURAS.C.  
Effects of lithium on memory  
Am.J.Psychiatry., 1981, 138, 847 - 848

- 8 COCHRAN.S.D.  
Compliance with lithium regimens in the outpatient treatment of bipolar affective disorders  
Journal of compliance and Health care, 1986, 1, 151 - 169
  
- 9 COCHRAN.S.D, GITLIN .M.J.  
Attitudinal correlates of lithium compliance in bipolar affective disorders  
J.Nerv.Mental.Disease, 1988, 176(8), 457 - 464
  
- 10 CONNELLY. C.E,DAVENPORT.Y.B,NURNBERGERJ.I.  
Adherence to treatment regimen in a lithium carbonate clinic.  
Arch.Gen.Psych., 1982, 39, 585 - 588
  
- 11 DANION.J.M,NEUNREUTHER.C,KRIEGER.F, IMBS.J.L, SINGER.L.  
Compliance with long-term lithium treatment in major affective disorders.  
Pharmacopsychiat., 1987, 20, 230 - 231
  
- 12 DENIKER.P, GINESTET.D, LOO.H.  
Maniement des médicaments psychotropes.  
Paris, Doin, 1982, 180p
  
- 13 DENIKER.P, GINESTET.D, LOO.H, COLONNAL.  
Le lithium en psychiatrie.  
Rev.Prat, 1972, 22(32), 4517 - 4531
  
- 14 DUFOUR.H.  
Sels de lithium en thérapeutique psychiatrique.  
E.M.C Psychiatrie, 1972, 6, 37860 - D10, 10p

- 15 DUFOUR.H., TRAMONIV., AUDIBERT.M.  
Psychoses maniaco-dépressives : diagnostic, évolution et pronostic,  
principes du traitement  
Rev. Prat., 1990, 40(19), 1795 - 1803
- 16 ERAKER.S.A., KIRSCH.J.P., BECKER.N.  
Understanding and improving patient compliance.  
Ann.Intern.Med., 1984, 100, 258 - 268
- 17 FRANK.E., PRIEN.R.F, KUPFER.D.J, ALBERTS.L.  
Implication of non-compliance on research un affective disorders.  
Psychopharmacol.Bull., 1985, 21, 37 - 42
- 18 GHOSE.K.  
Lithium salts : therapeutic and unwanted effects  
Br.J.Hosp.Med., 1977, 18, 577 - 583
- 19 GITLIN.M.J., COCHRAN. S.D.,JAMISON.K.R.  
Maintenance lithium treatment : side effects and compliance  
J. Clin.Psych., 1989, 50(4), 127 - 130
- 20 HARVEY.N.S.,KAY.R.  
Compliance during lithium treatment, intra-erythrocyte lithium  
variability and relapse.  
J. Clin.Psychopharmac., 1991, 11(6), 362 - 366
- 21 HARVEY.N.S., SUMMERTON .A.M., FORREST.A.R.W., PEET.M.  
Compliance, the LAQ, and a new laboratory method of measuring red  
blood cell lithium.  
J.Clin.Psychiatry., 1990, 51(3), 126 - 1270

- 22 JAMISON.K.R., AKISKAL.H.S.  
Medication compliance in patients with bipolar disorders  
Psychiatr.Clin.North.Am., 1983, 6, 175 - 192
- 23 JEFFERSON.J.W., GREIST.J.H., ACKERMAN.D.L.  
Lithium encyclopedia for clinical practice.  
American psychiatric press, Washington, 1983, 1, 371 - 379
- 24 LENZLA., LAZZERINI.F., PLACIDI.G., CASSANO.B., AKISKAL.H.S.  
Predictors of compliance with lithium and carbamazépine regimens  
in the long-term treatment of recurrent mood and related psychotic  
disorders.  
Pharmacopsychiat., 1989, 22, 34 - 37
- 25 LOO.H., OLIE.J.P., GAY.C.  
Le déprimé et son lithium.  
Médecine et Psychothérapie, 1989, Ed Masson - Paris
- 26 LOO.H., OLIE.J.P., GAY.C.  
Le lithium.  
EMC Psychiatrie, 1986, 9, 37860 - D - 10, 16p
- 27 MAJ.M.  
Lithium prophylaxis of schizoaffektive disorders : a prospective study.  
J.Affective.Disorders, 1988, 14, 129 - 135
- 28 MALFROID.F., BENTEJAC.R.  
Formulation de comprimé à libération prolongé de type matrice  
hydrophile.  
Labo Pharma, 1982, 30(325), 727 - 734

- 29 MENDELS.J, FRAZERA.F.  
Intracellular lithium concentration and clinical response : towards a membrane theory of depression.  
J.Psych.Res., 1973, 10, 9 - 18
- 30 MULLEN.P.D, GREEN .L.W., PERSINGER.G.S.  
Clinical trials of patient education for chronic conditions : a comparative meta analysis of intervention.  
Preventive Medicine, 1985, 14, 753 - 781
- 31 PAYKELS.E.  
Psychotherapy, medication combinations and compliance.  
J.Clin.Psychiat., 1995, 56(suppl 1), 24 - 30
- 32 PEET.M, PRATT.J.P.  
Lithium : current status in psychiatric disorders.  
Drugs, 1993, 46(1), 7 - 17
- 33 PULLAR.T, BIRTWELL.A.J., WILES.P.G, HAY.A, FEELY.M.P.  
Use a pharmacologic indicator to compare compliance.  
Clin.Pharmacol.Ther., 1988, 44(5), 540 - 545
- 34 SCHOU.M.  
Le lithium : guide pratique pour les médecins et les patients.  
Presses Universitaires de France, 1984, 96p
- 35 SCHOU.M.  
The combat of non-compliance during prophylactic lithium treatment.  
Acta.Psych.Scandinav, 1997, 95, 361 - 363

- 36 SCHOU.M.  
Lithium treatment : a refresher course  
British Journal of Psych., 1986, 149, 541 - 547
- 37 SCHOU.M., JUEL-NELSEN.N., STROMGEN.E.  
The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts.  
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat., 1954, 17, 250 - 260
- 38 SEGOT-CHICQ.S., TEILLAUD.E., PEPPAS.N.A.  
Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux.  
STP Pharma, 1985, 1(1), 25 - 36
- 39 SHEARD.M.H.  
Effect of lithium on human aggression.  
Nature, 1971, 230, 113 - 114
- 40 SINGL., WING.Y.K., WONG.K.C.  
Knowledge and compliance towards lithium therapy among chinese psychiatric patients in Hong Kong  
Aust.Psychiat., 1992, 26, 444 - 448
- 41 SPRIET.A., BEILER.D., DECHORGNAT.J., SIMON.P.  
Adherence of elderly patients to treatment with pentoxifylline.  
Clin.Pharmacol.Ther., 1980, 27, 1 - 86
- 42 TERA.O.M., TERA.O.T.  
Usefulness of serum lithium level to dose ratio as a measure of compliance : a follow-up study.  
Lithium, 1994, 5, 115 - 116

- 43** TERAOM, TERAOT, KUMA SHIROM, ABE.K.  
Lithium compliance study of inpatients using serum level to dose ratio.  
Lithium, 1993, 4, 181 - 188
- 44** THIBAUT.F., COLONNA.L.  
Le lithium ... 30 ans après.  
Rev.Prat., 1991, 41(1), 56 - 60
- 45** TILLEMENT.J.P.  
Lithium : savoir prescrire.  
R.Med.therap., 1981, 26(suppl), 1711 - 1716
- 46** TYRER.S.P.  
The choice of lithium preparation and how to give it.  
Lithium in medical practice, MTP Presse, Lancaster, 1978, 395 - 405
- 47** VENDSBORG.P.B.  
Lithium treatment and glucose tolerance in manic-melancholic patients.  
Acta.Psych.Scand., 1979, 59, 306 - 316
- 48** VESTERGAARD.P., AMDISEN.A., SCHOU.M.  
Clinically significant side effects of lithium treatment.  
Acta.Psychiat.Scand., 1980, 62, 193 - 200
- 49** VESTERGAARD.P., SCHOU.M., THOMSEN.K.  
Monitoring of patients in prophylactic lithium treatment : an assessment based on recent kidney studies.  
Br.J.Psychiat., 1982, 140, 185 - 187
- SP** Laboratoire Rhône-Poulenc Rörer  
Fascicule d'information sur Téralithe LP 400 mg - 1995

**TABLE DES MATIERES**

INTRODUCTION .....	1
TRAVAUX ANTERIEURS	
I - <u>LE LITHIUM</u>	
I - 1 PROPRIETES DU LITHIUM .....	5
I - 1 - 1 Propriétés pharmacocinétiques .....	5
I - 1 - 2 Propriétés pharmacologiques .....	6
I - 2 MECANISME D'ACTION DU LITHIUM .....	6
I - 2 - 1 Interaction avec les électrolytes .....	7
I - 2 - 2 Effets sur les médiateurs chimiques et leurs récepteurs .....	7
I - 2 - 3 Effets au niveau cellulaire .....	8
I - 3 INDICATIONS DU LITHIUM .....	8
I - 3 - 1 Les indications électives : l'accès maniaque - les troubles bipolaires .....	8
I - 3 - 2 Traitement préventif des troubles schizoaffectifs .....	11
I - 3 - 3 Autres indications psychiatriques .....	11
I - 3 - 4 Indications non psychiatriques .....	12
I - 4 CONTRE-INDICATIONS DU LITHIUM .....	12
I - 4 - 1 Contre-indications absolues et relatives .....	12
I - 5 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES .....	14
I - 5 - 1 Contre indications .....	14
I - 5 - 2 Précautions d'emploi .....	14

I - 6 EFFETS SECONDAIRES INDESIRABLES .....	16
I - 6 - 1 Les effets indésirables à dose thérapeutique .....	16
I - 6 - 2 L'intoxication hyperlithémique .....	19
I - 7 MODALITES DE MISE EN PLACE D'UN TRAITEMENT PAR LE LITHIUM	20
I - 7 - 1 Principe du traitement .....	20
I - 7 - 2 Bilan nécessaire avant la mise sous lithium .....	22
I - 7 - 3 Information aux patients .....	22
I - 7 - 4 Surveillance des traitements au long cours .....	23
<b><u>II - LITHIUM A LIBERATION IMMEDIATE ET LITHIUM A</u></b>	
<b><u>LIBERATION PROLONGEE</u></b> .....	24
II - 1 TERALITHE 250 ET TERALITHE 400 .....	24
II - 3 COMPARAISON DES CINETIQUES IN VIVO DES DEUX	
FORMES GALENIQUES .....	26
II - 4 MODALITES DE SUBSTITUTION D'UNE FORME A L'AUTRE .....	29
<b><u>III - OBSERVANCE ET EFFICACITE DE LA LITHIOTHERAPIE</u></b> .....	31
III - 1 DIFFERENTES METHODES D'EVALUATION DE L'OBSERVANCE .....	31
III - 1 - 1 Evaluation subjective .....	31
III - 1 - 2 Evaluation objective .....	31
III - 2 FACTEURS INFLUENCANT L'OBSERVANCE .....	34
III - 2 - 1 Facteurs concernant le patient .....	34
III - 2 - 2 Facteurs concernant le médicament .....	35

III - 2 - 3 Facteurs concernant les modalités de traitement .....	36
III - 2 INFLUENCE DES EFFETS SECONDAIRES SUR L'OBSERVANCE ET SUR L'EFFICACITE DU TRAITEMENT .....	37
<b>TRAVAUX PERSONNELS</b>	
<b>I- <u>OBJECTIF DE L'ETUDE</u></b> .....	40
<b>II - <u>SELECTION DE L'ECHANTILLON DE PATIENTS</u></b> .....	40
<b>III - <u>LES PARAMETRES DE L'ENQUETE</u></b> .....	41
III - 1 ELABORATION DU QUESTIONNAIRE .....	41
III - 1 - 1 Le questionnaire initial .....	42
III - 1- 2 Le questionnaire concernant l'observance et les effets secondaires ....	42
III - 2 CHRONOLOGIE ET DEROULEMENT DE L'ENQUETE .....	43
III - 2 - 1 Questionnaire à To : mois 0 .....	43
III - 2 - 3 Questionnaire à T 3mois .....	43
III - 2 - 4 Questionnaire à T 6mois .....	43
III - 3 EVALUATION DE L'OBSERVANCE .....	44
III - 3 - 1 Evaluation par le psychiatre .....	44
III - 3 - 2 Evaluation par le patient .....	45
III - 4 EVALUATION DE LA TOLERANCE .....	46

III - 5 RECHERCHE DE PARAMETRES INFLUENÇANT LA QUALITE DE L'OBSERVANCE .....	46
III - 6 METHODOLOGIE STATISTIQUE .....	47
<b>IV - RESULTATS</b>	
IV - 1 L'ECHANTILLON DE PATIENTS .....	48
IV - 1 - 1 Composition de l'échantillon .....	48
IV - 1 - 2 Caractéristiques démographiques de l'échantillon .....	49
IV - 1 - 3 Description et histoire de la maladie .....	50
IV - 1 - 4 Description des caractéristiques du traitement .....	52
IV - 2 CRITERE D'OBSERVANCE AU DEBUT ET EN COURS D'ETUDE .....	55
IV - 2 - 1 Connaissance et attitude relative au traitement en début d'étude .....	55
IV - 2 - 2 Comparaison de l'observance évaluée par le psychiatre et par le patient en début d'étude .....	59
IV - 2 - 3 Evolution de l'observance au cours de l'étude .....	60
IV - 3 CRITERES DE TOLERANCE EN DEBUT ET EN COURS D'ETUDE .....	67
IV - 3 - 1 Fréquence d'apparition des effets secondaires .....	67
IV - 3 - 2 Nature des effets secondaires .....	70
IV - 4 EVALUATION DES RELATIONS PATIENT-ENVIRONNEMENT .....	71
IV - 5 PARAMETRES INFLUENÇANT L'OBSERVANCE .....	72
IV - 5 - 1 Observance évaluée par le psychiatre .....	72
IV - 5 - 2 Observance évaluée par les patients .....	72

V - DISCUSSION	.....	75
CONCLUSION	.....	84
ANNEXES	.....	87
BIBLIOGRAPHIE	.....	116
TABLE DES MATIERES	.....	125

## LISTE DES ANNEXES

---

- Annexe 1 : Modèle de la lettre d'acceptation des patients
- Annexe 2 : Questionnaire
- Annexe 3 : Détail des diagnostics
- Annexe 4 : Classes thérapeutiques des médicaments associés au lithium
- Annexe 5 : Concordance des diagnostics patient-psychiatre
- Annexe 6 : Description des effets secondaires
- Annexe 7 : Liste des variables étudiées en liaison avec l'observance
- Annexe 8 : Détail des traitements statistiques appliqués aux différentes variables
- Annexe 9 : Traitement statistique du nombre de comprimés pris par jour et du nombre de prises journalières
- Annexe 10 : Détail de l'observance sur 1 semaine, à T 0, T 3mois, T 6mois
- Annexe 11 : Tables statistiques des effets secondaires

---

GLOMOT-SENIMON Frédérique - Observance et tolérance du traitement par une forme à libération immédiate et une forme à libération prolongée de carbonate de lithium, chez des patients atteints de troubles bipolaires. 130 p - tabl. (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1997).

---

### **RÉSUMÉ :**

Cette enquête pragmatique étudie sur un échantillon de 44 patients, atteints de trouble bipolaire, non hospitalisés, la tolérance et l'observance du traitement par une forme à libération immédiate et une forme à libération prolongée de carbonate de lithium.

L'enquête, menée sur 6 mois, à partir d'un questionnaire téléphonique, s'adresse, en direct aux patients qui font une auto-évaluation de la qualité de leur observance et de leur tolérance vis à vis du traitement.

Ayant confirmé la corrélation entre l'observance et l'efficacité de la lithiothérapie, nous avons tenté de déterminer certains facteurs susceptibles d'influer sur cette observance.

La tolérance comparée entre les deux formes de carbonate de lithium suggère l'intérêt de la forme à libération prolongée qui tend à minimiser l'apparition d'effets secondaires.

Les analyses statistiques permettent de mettre en évidence un lien significatif entre le nombre de comprimés à prendre quotidiennement et la qualité de l'observance et entre l'observance et le nombre de rechutes.

Enfin l'importance de l'information du patient et de la qualité de la relation patient-psychiatre sont mises en évidence par nos résultats.

---

### **MOTS CLÉS :**

Lithium  
Trouble bipolaire  
Libération immédiate  
Libération prolongée  
Observance  
Tolérance

---

### **JURY :**

Président : Madame le Professeur CHULIA  
Juges : Monsieur le Docteur LAVANTES  
: Monsieur le Professeur BROSSARD

---