

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2023

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 8 avril 2013)**

présentée et soutenue publiquement
le 20 juin 2023 à POITIERS
par **Madame DUJARDIN Jessica**

Prise en charge à l'officine du syndrome pseudo-parkinsonien chez le patient bipolaire traité par l'association lithium-neuroleptique.

Composition du jury :

Président :

Dr PAIN Stéphanie, Maître de Conférence des Universités

Membres :

Dr LACOMBE David, Pharmacien d'officine

Dr DAOUN Claude Tammam, Pharmacien d'officine

Directeur de thèse :

Dr LAFAY-CHEBASSIER Claire, Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier



LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2022 – 2023

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, santé publique, biostatistiques et épidémiologie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biotechnologies
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAUD Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAÏE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Remerciements :

À **Stéphanie Pain**, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury.

À **Claire Lafay-Chebassier**, merci d'avoir accepté de diriger mon travail, de m'avoir conseillé. Merci pour votre implication et votre temps.

À **David Lacombe**, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury, pour tous vos conseils depuis ces deux dernières années, pour votre investissement. Merci pour tout.

À **Claude Tammam DAOUN**, pour m'avoir fait l'honneur de faire partie de ce jury.

À l'ensemble de l'équipe officinale de la **pharmacie du coureau**, merci de m'avoir accueillie lors de ces deux saisons où j'ai tout appris. Merci pour votre patience et tous vos conseils. Pour m'avoir donné goût au métier.

À l'ensemble de l'équipe officinale de la **pharmacie de bonnemie**, merci de m'avoir accueillie dans votre équipe tout au long de ces deux dernières années. Merci pour votre patience, vos conseils et votre bienveillance.

À **mes parents**, pour votre soutien et vos encouragements permanents et sans failles, pour tout ce que vous m'avez apporté, pour m'avoir remonté le moral quand ça n'allait pas. Pour m'avoir soutenu dans mes rêves et m'avoir permis d'aller jusqu'au bout. J'espère vous rendre fière de moi.

À **mon frère**, pour ton soutien, pour ces discussions pour me remonter le moral et me changer les idées, pour nos balades à moto, pour tout ce que tu es et ce que tu représentes.

À **mon tonton Georges**, pour ton soutien et ta présence, merci pour tout.

À **mes grands-parents**, pour vos encouragements et votre présence.

À **toi mamie et tonton Laurent** qui me regardent de là-haut, j'espère que vous serez fière de moi.

À **ma famille**, pour votre soutien et votre bienveillance.

À **Fady, Gabriel et Andréa**, que dire si ce n'est merci, merci pour toutes ces soirées jeux, ces soirées révisions, ces vacances, ces soirées où on avait juste besoin de se parler, de se confier, de rire et de partager. Merci pour ces moments inoubliables qui resteront gravés. Merci pour votre soutien indéfectible, vos encouragements et votre amour. J'attends avec impatience d'assister à la soutenance de vos thèses.

À **Justine et Emma**, pour votre soutien et votre bienveillance.

À **Marie**, pour ton soutien que ce soit sur le plan professionnel ou personnel, merci pour tout.

À **Clothilde**, pour ton soutien indéfectible, pour tes encouragements, pour ces années d'amitié, pour ces heures passées au téléphone pour combler la distance, merci pour tout.

À **Manon**, pour ton soutien et tes encouragements permanents.

À **Raphaëlle**, merci pour tout ce que tu m'as apporté depuis toute ces années.

Table des matières

Liste des abréviations	7
Liste des figures et tableaux	8
Introduction :	9
Partie 1 : Généralités	10
I- Le trouble bipolaire	10
A-Définition	10
B-Epidémiologie	11
C-Retard de diagnostic	13
D-Conséquence de ce retard diagnostic	13
E-Etiologie	14
II- Traitements du trouble bipolaire	14
A-Stratégie thérapeutique.....	14
B-Carbonate de lithium	15
i. Historique	15
ii. Mode d'action.....	16
iii. Initiation du traitement	17
iv. Indications	1747
v. Effets indésirables.....	18
C- Les anticonvulsivants	19
D- Les anxiolytiques	19
E- Les antipsychotiques atypiques	19
i. Historique de la place des antipsychotiques dans le trouble bipolaire	19
ii. Initiation du traitement	20
iii. Mode d'action.....	20
iv. Indications	2020
v. Effets indésirables.....	21
III- Association lithium-neuroleptique	23
A-Intérêt de l'association	23
B-Epidémiologie du syndrome extrapyramidal médicamenteux.	24
C-Iatrogénie de cette association : étude de cas	25
Cas rapporté publié en 1996.....	25
Revue de cas publiée en 1999	26
Cas rapporté publié en 2005.....	27
D-Prise en charge du syndrome extrapyramidal sous lithium-neuroleptiques.....	29
IV- Rôle du pharmacien d'officine	30
V- Objectifs de l'enquête.....	32

Partie 2 : Matériel et méthode	33
I- Type d'enquête	33
II- Modalités de l'enquête	33
III- Saisie des données	34
IV- Analyse des données	34
Partie 3 : Résultats	35
I- Caractéristiques socio-démographiques	35
a. Les pharmacies	35
b. Les patients	36
II- Etat des lieux sur les patients bipolaires traités par l'association lithium-neuroleptique et présentant un syndrome pseudo-parkinsonien	37
III- Place du pharmacien dans la prise en charge de ce syndrome pseudo-parkinsonien chez ces patients traités par l'association lithium-neuroleptique	41
Partie 4 : Discussion	44
I- Caractéristiques socio-démographiques	44
II- Etat des lieux sur les patients bipolaires traités par l'association lithium-neuroleptique et présentant un syndrome pseudo-parkinsonien	44
III- Place du pharmacien dans la prise en charge de ce syndrome pseudo-parkinsonien chez ces patients traités par l'association lithium-neuroleptique	47
Conclusion	50
Annexes :	51
Annexe 1 : Questionnaire pour le témoignage d'un patient bipolaire sous lithium neuroleptique :	51
Annexe 2 : Questionnaire pharmacien :	52
Annexe 3 : Dictionnaire de variable de l'analyse des questionnaires :	56
Bibliographie :	57
RESUME	61

Liste des abréviations

AMPC : Adénosine monophosphate cyclique

AC : Adénylcyclase

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BDNF : Brain-derived-neutrophic-factor

CPK : créatine phosphokinase

CREB : CAMP response element bindint transcription factor

DP : Dossier Pharmaceutique

DSM : Diagnostic and Statistical Manual

ECG : Electrocardiogramme

EEG : Electroencéphalogramme

ETP: Equivalent temps plein

GABA : Acide Gamma-AminoButyrique

GSK-3 : Glycogène Synthétase Kinase 3

HAS : Haute Autorité de Santé

IMPase : Inositol-monophosphatase

IPPase : inositol polyphosphate 1-phosphatase

LB-2 : lymphocytes B2

MARCKS : Myristoylated alanine-rich C kinase substrate

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PKC: Protéine Kinase C

SMIT : transporteur du myo-inositol sodium dépendant

TSH : Thryoid Stimulating Hormone

URPS : Union Régionale des Professionnels de Santé

Liste des figures et tableaux

Figure 1 : Evolution des taux annuels standardisés de patients pris en charge pour troubles dépressifs et troubles bipolaires dans les établissements ayant une activité autorisée en psychiatrie selon le sexe pour 100 000 habitants, France métropolitaine, 2010-2014.¹⁰

Figure 2 : Taux de patients pris en charge pour troubles dépressifs et troubles bipolaires dans les établissements ayant une activité autorisée en psychiatrie selon la classe d'âge et le sexe pour 100 000 habitants, France métropolitaine, 2010-2014.¹⁰

Figure 3 : Recommandations formalisées : algorithme décisionnel des stratégies et séquences thérapeutiques concernant les manifestations du trouble bipolaire.²

Figure 4 : Principaux médicaments responsables de syndrome parkinsonien selon l'intensité de ce syndrome.⁴⁰

Figure 5 : Principaux médicaments responsables de syndrome parkinsonien selon la fréquence de ce syndrome.⁴⁰

Figure 6 : Répartition des pharmacies interrogées.

Figure 7 : Répartition du nombre de patients traités par l'association lithium-neuroleptique, n=32

Figure 8 : Estimation du nombre de patients souffrant d'un syndrome pseudo-parkinsonien en fonction du nombre de patients suivis par pharmacie.

Figure 9 : Fréquence de survenue de ce syndrome en fonction du sexe selon les pharmaciens, n=32

Figure 10 : Fréquence de survenue de ce syndrome de manière générale ou en rapport avec leurs patients, n=32

Figure 11 : Type de troubles moteurs les plus présents, n=29

Figure 12 : Fréquence des plaintes des patients concernant l'impact de ces troubles moteurs sur leur vie quotidienne, n=29

Figure 13 : Répartition des alternatives non médicamenteuses proposées par les pharmaciens, n=9

Tableau 1 : Mécanisme d'action du lithium.¹

Tableau 2 : Suivi cardio-métabolique des patients traités par neuroleptiques.²⁹

Tableau 3 : Nature, gravité et fréquence des effets indésirables des antipsychotiques.³⁴

Introduction :

Le trouble bipolaire, anciennement appelé « maladie maniaco-dépressive », est une pathologie psychiatrique invalidante ayant un impact non négligeable sur la qualité de vie du patient. Ce trouble est caractérisé par une fluctuation de l'humeur au cours du temps. Pour limiter ces fluctuations, la stratégie thérapeutique consiste à utiliser un thymorégulateur, aussi connu sous le nom de stabilisateur de l'humeur.¹

Le traitement de première intention est le lithium. C'est le sel de lithium qui est utilisé en thérapeutique et plus précisément sous forme de carbonate de lithium. Ce carbonate de lithium a pour avantage d'entraîner moins de rechute de phases maniaques chez le patient. Mais l'utilisation d'un thymorégulateur seul n'est pas toujours suffisant, le traitement de 2^{ème} intention repose ainsi sur l'association au thymorégulateur d'un neuroleptique de deuxième génération.² Les antipsychotiques sont très efficaces contre ces psychoses du fait de leurs effets anti-hallucination et anti-délire en revanche, ils possèdent de nombreux effets indésirables. Parmi eux, nous pouvons citer le trouble pseudo-parkinsonien lié à leur action antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2 au niveau mésolimbique et mésocorticale.³ Cet effet indésirable, fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) pour l'aripiprazole, la quétiapine, l'olanzapine et la rispéridone, peut être très handicapant pour le patient. Les sels de lithium sont également connus pour avoir comme effets secondaires des tremblements importants.

Le patient, en plus de sa pathologie qui impacte son quotidien, doit donc faire face à ces troubles moteurs. Ces patients ont donc besoin d'un accompagnement et d'un suivi thérapeutique multidisciplinaire, notamment de la part de leurs médecin et pharmacien.

Les missions du pharmacien d'officine ont évolué mais elles portent toujours sur la dispensation des médicaments, le conseil et l'accompagnement associé. Quand le patient a des questions, le pharmacien est la première personne vers laquelle il peut se tourner. En effet, l'accès facilité à la pharmacie permet la communication et la relation soignant-soigné. De plus, il n'est pas toujours facile pour le patient de parler de sa pathologie à son entourage et donc il est parfois plus facile de parler à un professionnel de santé qui est une personne extérieure. En pratique, quel est le rôle du pharmacien dans la prise en charge de ces effets indésirables ? Le patient est-il suivi par son pharmacien ?

Après avoir présenté le trouble bipolaire, ses traitements, et leurs effets indésirables, nous allons présenter les résultats d'une enquête sur la prise en charge à l'officine du syndrome pseudo-parkinsonien chez le patient bipolaire traité par l'association lithium-neuroleptique.

Partie 1 : Généralités

I- Le trouble bipolaire

A- Définition

Le trouble bipolaire est une maladie psychiatrique chronique caractérisée par une fluctuation très importante entre les deux pôles de l'humeur. Ces fluctuations varient autour de phases dites de rémissions où le patient a une humeur stabilisée. Cet état est appelé « euthymie ».⁴

Nous trouvons donc trois phases dans la manifestation du trouble bipolaire : la phase maniaque, la phase dépressive et enfin les épisodes mixtes.

La phase maniaque se caractérise par une excitation de la personne, une euphorie, une désinhibition (achats compulsifs) ou encore une baisse de la quantité de sommeil sans pour autant ressentir de fatigue.⁵

La phase dépressive se caractérise par des symptômes comme une tristesse, un désintérêt en ce qui concerne le monde extérieur, un renfermement sur soi pouvant même aller jusqu'à des pensées suicidaires.⁵

Il y existe également des épisodes mixtes combinant les deux premières phases décrites.

Son diagnostic repose sur le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM : Diagnostic and Statistical Manual). En effet, l'association américaine de psychiatrie propose un système de description et de classification spécifique des troubles mentaux qui prend en compte différents critères et des statistiques collectées dans les hôpitaux psychiatriques. Elle publie un manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) créé pour homogénéiser les diagnostics psychiatriques en utilisant une démarche scientifique pour regrouper des items les moins subjectifs possibles. L'évolution des connaissances épidémiologiques, pronostiques et thérapeutiques en psychiatrie a conduit à l'évolution des classifications nosographiques, ce qui a donné lieu à plusieurs éditions du DSM.

Des études ont montré que la phase de dépression est la phase la plus présente dans le trouble bipolaire (79,30% de l'échantillon contre 56,30% pour les épisodes mixtes et 2,30% pour les épisodes maniaques) ce qui explique la mortalité chez ces patients qui auront tendance à avoir des envies suicidaires voir même un passage à l'acte.^{6,7} En effet, il y a un taux

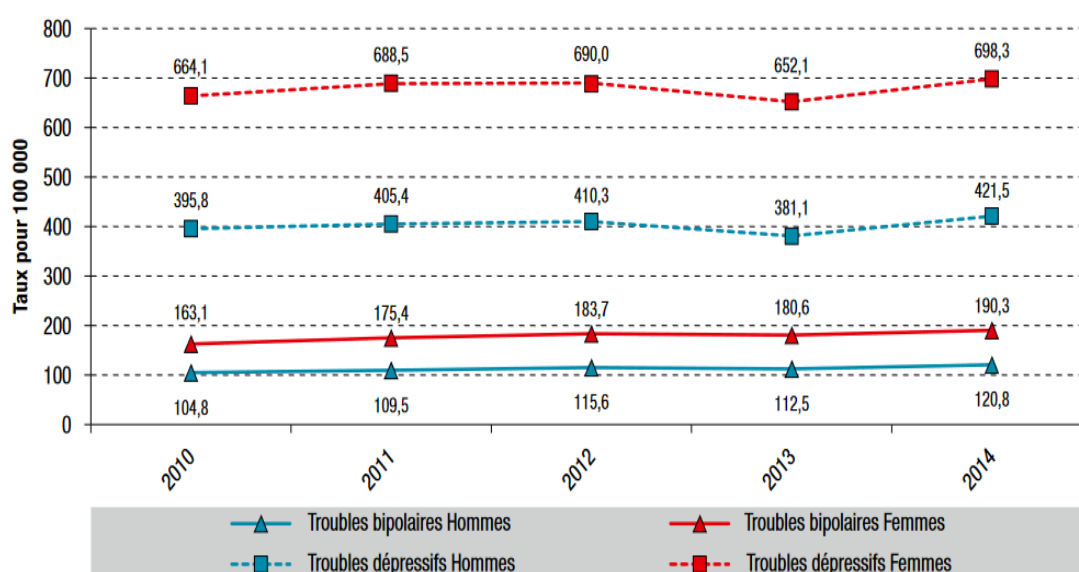
de suicide 15 à 30 fois supérieur chez ces patients : 20 à 56% feront une tentative de suicide et 6 à 15% décéderont d'une tentative de suicide.¹

B- Epidémiologie

Le trouble bipolaire est une pathologie psychiatrique qui est de plus en plus présente dans la population française. C'est une maladie qui handicape le quotidien des patients et qui est donc un problème de Santé publique. Ce trouble psychiatrique est au 6^{ème} rang parmi les maladies génératrices de handicap.⁸ C'est une maladie qui doit être considérée comme une maladie potentiellement récurrente. En effet, la récurrence est présente chez plus de 90% des patients.⁹

La maladie apparaît en général autour de 18 à 24 ans, et concerne donc plutôt le jeune adulte. Près de 50 à 66% des adultes souffrant de ce trouble indiquent que l'apparition des symptômes a commencé avant leurs 19 ans.⁸

D'après une étude de Santé publique France (Figure 1), nous assistons à une augmentation du nombre de patients bipolaires en France, avec entre 2010 et 2014, une augmentation annuelle de 2,6% chez les hommes et de 3,4% chez les femmes.¹⁰ De plus, l'étude recense 190,3 femmes bipolaires pour 100 000 contre 120,8 hommes pour 100 000.¹⁰ Ce trouble semble donc atteindre plus les femmes que les hommes et l'augmentation du nombre de patients traités pour ce trouble bipolaire évolue de la même manière.



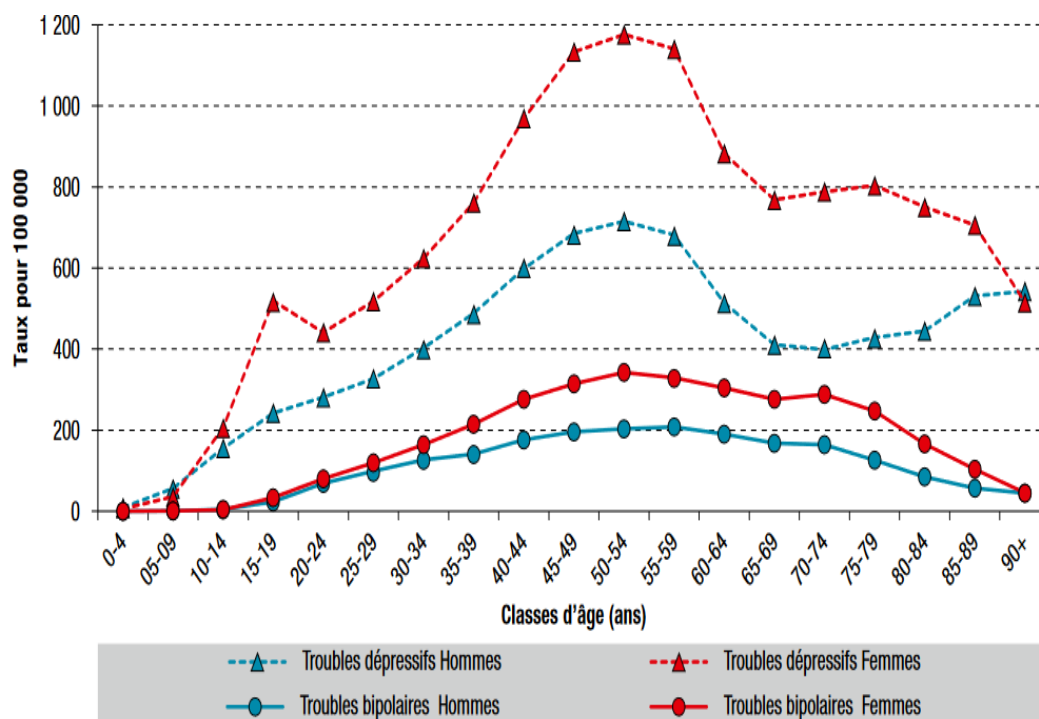
Source : RIM-P, analyses Santé publique France.

Taux standardisés sur âge par la méthode de standardisation directe. Population de référence : Europe 2010.

Figure 1 : Evolution des taux annuels standardisés de patients pris en charge pour troubles dépressifs et troubles bipolaires dans les établissements ayant une activité autorisée en psychiatrie selon le sexe pour 100 000 habitants, France métropolitaine, 2010-2014.¹⁰

L'étude révèle également que le taux de prise en charge du trouble bipolaire chez l'enfant de moins de 15 ans est rare.¹¹

En France, la prévalence du trouble bipolaire est estimée autour de 1 % à 2,5 % dans les études en population générale. Mais cette prévalence est certainement sous-estimée du fait de la complexité du diagnostic et donc du retard de diagnostic.⁸ En effet, il peut s'écouler un délai de 8 à 10 ans¹ entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic final et donc à la prescription d'un traitement adapté. Il en résulte donc, en plus d'une sous-estimation de la prévalence du trouble, un retard de prise en charge thérapeutique important ce qui explique que pour le trouble bipolaire, les taux les plus élevés soient retrouvés chez les hommes et les femmes âgés de 50 à 54 ans (Figure 2).¹⁰



Source : RIM-P, analyses Santé publique France.

Figure 2 : Taux de patients pris en charge pour troubles dépressifs et troubles bipolaires dans les établissements ayant une activité autorisée en psychiatrie selon la classe d'âge et le sexe pour 100 000 habitants, France métropolitaine, 2010-2014.¹⁰

C- Retard de diagnostic

Le retard de diagnostic du trouble bipolaire n'est pas lié à un problème d'accès aux soins.

Il peut s'expliquer par le fait qu'au début de la manifestation de ce trouble, les signes cliniques sont peu définis et peu spécifiques. De plus, comme précisé dans le paragraphe précédent, la bipolarité se manifeste tout d'abord chez le jeune adulte et notamment à l'âge de la puberté. Ces variations d'humeur sont donc souvent confondues avec les variations de l'humeur dû à la puberté ce qui rend d'autant plus difficile la pose de diagnostic.

Une autre raison de retard de diagnostic est le fait que la manifestation principale du trouble bipolaire soit la dépression.¹ Il est cependant difficile de savoir si le patient souffre de dépression parce qu'il est bipolaire ou parce qu'il souffre d'un trouble dépressif unipolaire.⁹ De plus, lors du diagnostic de dépression, les états d'exaltation ne sont pas systématiquement recherchés.¹¹ Il existe par ailleurs une variation importante des signes cliniques d'un patient à un autre ce qui rend d'autant plus difficile le diagnostic.¹²

Enfin, l'une des dernières raisons de ce retard diagnostic est le fait que ce syndrome soit souvent confondu avec le diagnostic de la schizophrénie.⁹

D- Conséquence de ce retard diagnostic

Le retard de diagnostic du trouble bipolaire a pour conséquence un retard de la mise en place d'une stratégie thérapeutique et donc de la prise en charge efficace du patient. Par ailleurs, il implique que, lorsque le diagnostic est posé, la pathologie se trouve à un stade plus avancé.¹³

Apparaissent également une intégration sociale plus faible, un ralentissement des tâches de développement spécifiques à la transition entre l'adolescence et l'âge adulte, un dysfonctionnement cognitif sévère, ou encore un risque de surdité augmenté (20 fois).¹⁴

D'autre part, le patient a pu être exposé à une thérapeutique inefficace pouvant entraîner des conséquences non négligeables sur son état de santé. En effet, le trouble bipolaire est souvent confondu avec une dépression unipolaire. Le patient peut donc subir des effets délétères du fait des traitements antidépresseurs mal utilisés.⁶

Cette absence de prise en charge médicamenteuse a non seulement des conséquences au niveau de la vie sociale du patient, que ce soit au niveau familial ou professionnel, mais

également des conséquences plus dramatiques, 19% des patients non traités décédant par suicide.¹⁵

E- Etiologie

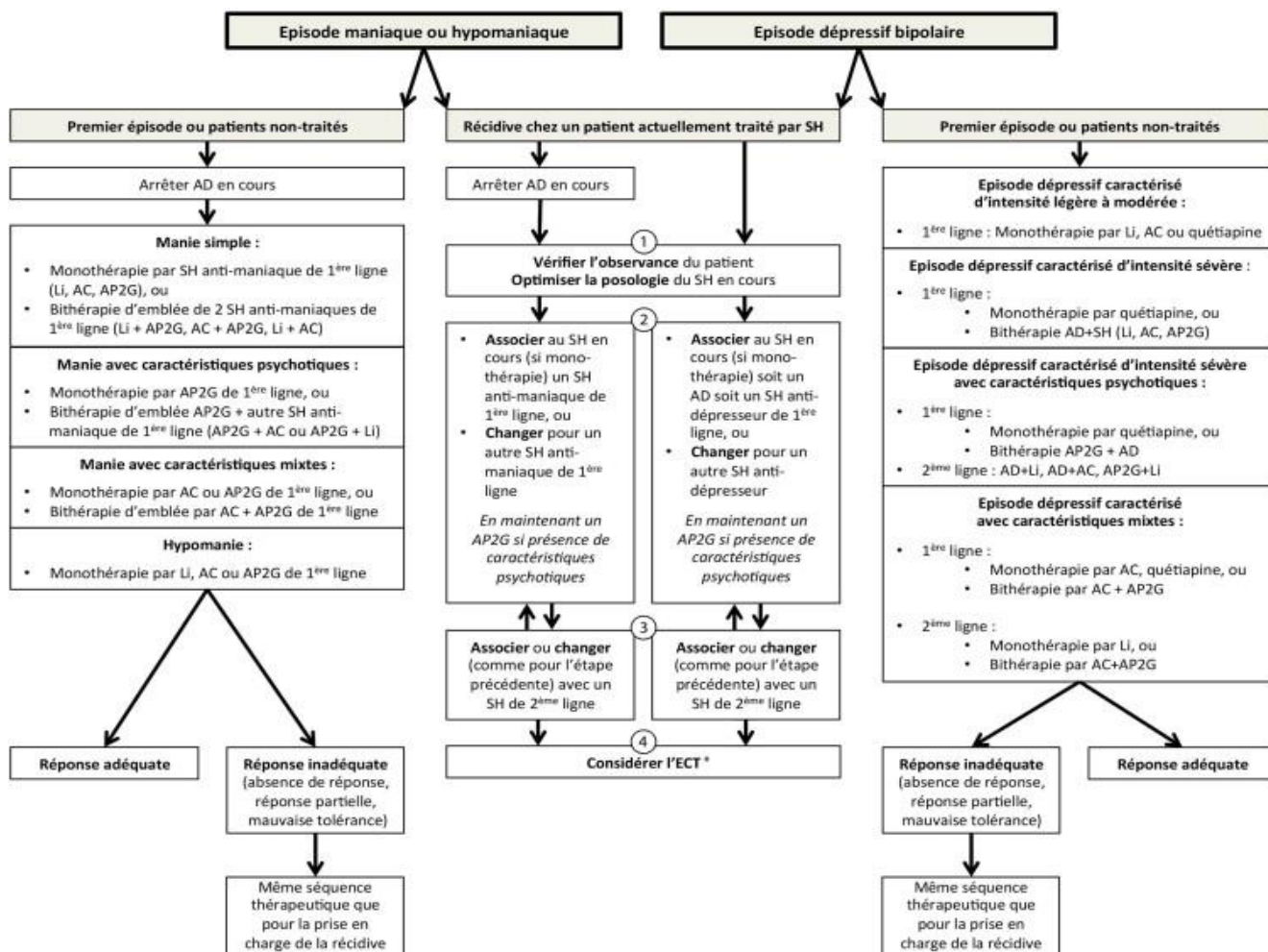
Le trouble bipolaire n'a pas une étiologie unique, c'est une maladie d'origine multifactorielle. Il existe une prédisposition génétique à ce trouble. Un enfant dont l'un des parents est bipolaire a une chance sur dix de développer ce trouble.¹⁶ Il a été démontré que chez des jumeaux monozygotes, ayant donc 100% des gènes identiques, qu'il y avait 65% de chance que les deux jumeaux développent le trouble bipolaire même en étant élevés séparément.⁸

La composante environnementale influence également la survenue de ce trouble et jouerait un rôle dans son déclenchement. Ainsi, des événements de vie stressants, une perturbation du rythme circadien, des variations de saisons ou encore un post-partum sont des événements jouant un rôle dans l'apparition du trouble.¹ Les individus ayant subi un événement traumatique précoce sont également plus à risque de développer un trouble de la bipolarité.¹⁵

II- Traitements du trouble bipolaire

A- Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique concernant la prise en charge du trouble bipolaire repose sur les recommandations présentées dans la Figure 3.



* : ECT en 1^{ère} intention si pronostic vital engagé (ex : manie furieuse, mélancolie délirante...) ou si antécédent de réponse. Si présence de cycles rapides ou si caractéristiques mixtes : AD contre-indiqués (même en association avec un SH).

AC : anti-convulsivant ; AD : anti-dépresseur ; AP2G : anti-psychotique de deuxième génération ; ECT : électro-convulsivo-thérapie ; Li : lithium ; SH : stabilisateur de l'humeur

Figure 3 : Recommandations formalisées : algorithme décisionnel des stratégies et séquences thérapeutiques concernant les manifestations du trouble bipolaire.²

B- Carbonate de lithium

i. Historique

Le lithium a été découvert en 1817 par Arfvedson. Il s'agit d'un métal blanc. Sa première apparition dans une publication portant sur son intérêt thérapeutique a eu lieu en 1859 dans l'ouvrage *The Nature and Treatment of Gout and Rheumatic Gout*.¹⁷ Dans cette publication, Garrod explique les intérêts du lithium dans le traitement contre la goutte. C'est John Cade qui montre en premier l'efficacité des sels de lithium sur les crises maniaques.¹⁸ Il est considéré comme le premier thymorégulateur¹.

Le lithium est aujourd'hui le traitement de référence dans la prise en charge du trouble bipolaire, utilisé en première intention. Il est d'ailleurs considéré comme le meilleur régulateur de l'humeur.¹⁹

ii. Mode d'action

Le mécanisme d'action précis du lithium est à ce jour mal connu. Il possède plusieurs mécanismes d'actions mais également plusieurs cibles au niveau des cellules excitables du système nerveux central (tableau 1).^{1,20}

Cibles du lithium	Rôles dans la transduction du signal intracellulaire	Perturbations dans le trouble bipolaire	Actions du lithium
Adénylcyclase (AC) et adénosine monophosphate cyclique (AMPc)	AC et AMPc sont activés par la transmission mono-aminergique → stimulation du 2 nd messenger qui régule la neurotransmission	Altération de la sensibilité du système en raison d'une modulation de la neurotransmission excitatrice	Modulation de la neurotransmission en augmentant les taux de bases d'AC et d'AMPc → minimise les fluctuations amples qui surviennent en réponse à la stimulation mono-aminergique
Transporteur du myo-inositol sodium dépendant (SMIT)	Responsable de l'entrée de l'inositol dans la cellule	Augmentation du flux entrant d'inositol dans la cellule, responsable de mécanisme d'autophagie	Inhibition de l'expression du SMIT → limite l'entrée de l'inositol dans la cellule et contribue à sa déplétion
Inositol-monophosphatase (IMPase) et inositol polyphosphate 1-phosphatase (IPPase)	Enzymes régulatrices du cycle du phospho-inositol, impliquées respectivement dans la transformation de l'inositol biphosphate en inositol phosphate puis en myo-inositol (inositol)	Augmentation dans la manie et dans la dépression	Inhibition directe de l'IMPase et l'IPPase → le cycle de production intracellulaire de l'inositol est ralenti → déplétion en inositol
Protéine kinase C (PKC)	Module la transmission pré et post-synaptique	Augmentation dans la manie	Inhibition de la PKC et réduction de la neurotransmission excitatrice
Myristoylated alanine-rich C kinase substrate (MARCKS)	Cible en aval de la PKC, impliquée dans l'excitabilité neuronale, la neurotransmission, les modifications de l'expression génique et la plasticité cellulaire	Augmentation dans la manie	Inhibition de MARCKS directe et indirecte (via son action sur la PKC)
Brain-derived-neutrophic-factor (BDNF) et lymphocytes B2 (LB-2)	Protéines neuroprotectrices activées par CREB (CAMP response element binding transcription factor) qui est une cible d'aval de l'AC et de l'AMPc	Diminution dans le trouble bipolaire	Augmentation des taux de BDNF et LB-2 par action sur CREB par via l'augmentation d'AMPc
Glycogène synthétase kinase 3 (GSK-3)	Régule la synthèse du glycogène, la transcription génique, la structure cellulaire et ses capacités de résilience	Dérégulation	Inhibition de la GSK-3 et activation du circuit neuroprotecteur de la protéine kinase B

Tableau 1 : Mécanisme d'action du lithium.¹

iii. Initiation du traitement

Le lithium est commercialisé sous deux formes : le carbonate de lithium à libération immédiate avec un dosage de 250mg et à libération prolongée avec un dosage de 400mg.¹ C'est un médicament à marge thérapeutique étroite, ce qui signifie que la limite entre la dose toxique et la dose inefficace est très proche. Le lithium est réabsorbé au niveau rénal à 75% et il peut être en compétition avec le sodium, ce qui explique les variations de la lithiémie. L'instauration du traitement se doit donc d'être progressive. Il faut environ quatre à cinq jours pour atteindre un état d'équilibre du fait de la longue demi-vie du lithium qui est de 24 heures.

Avant toute initiation, il est important de réaliser un bilan pré-thérapeutique.

Celui-ci comprend :

- un interrogatoire du patient pour connaître ses antécédents médicamenteux et déceler une éventuelle interaction possible avec le lithium,
- un examen clinique avec un contrôle cardiaque et thyroïdien, un examen paraclinique comprenant un ECG (électrocardiogramme), un bilan néphrologique avec la mesure de la créatinine, de la clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft et Gault, de la calcémie et de la recherche d'une protéinurie grâce à une analyse sanguine et urinaire. Un bilan thyroïdien avec un dosage des hormones thyroïdiennes T3 et T4 ainsi que de la TSH (Thyroid Stimulating Hormone), un hémogramme et un EEG (électroencéphalogramme). Un test de grossesse doit également être réalisé avec mise en place d'une contraception efficace avant la mise en place du traitement.

Pour éviter l'apparition d'effets liée à un surdosage ou un sous-dosage, une surveillance régulière de la lithiémie de ces patients doit s'effectuer tous les 2 à 6 mois.^{21,22} Pour la forme à libération immédiate, la concentration thérapeutique se situe entre 0,5 et 0,8 mmol/L et pour la forme à libération prolongée, entre 0,8 et 1,2 mmol/L. Ces valeurs sont à réévaluer en fonction de l'état de santé du patient.

iv. Indications

Le carbonate de lithium possède plusieurs indications ¹:

- traitement curatif des états d'excitation maniaque et hypomaniaque,

- prévention des rechutes des troubles bipolaires et des états schizo-affectifs intermittents.²¹

v. Effets indésirables

Il existe de nombreux effets indésirables liés aux sels de lithium¹. Ces effets indésirables sont le plus souvent bénins et transitoires mais peuvent être graves et/ou handicapants dans le quotidien des patients.²³ Dans la plupart des cas, ces effets indésirables sont doses-dépendants. Ils sont classés selon leurs niveaux de gravité.²²

Tout d'abord, nous avons les effets toxiques graves comme les tremblements. Ces tremblements sont qualifiés d'effet indésirable fréquent et notamment en début de traitement, par défaut d'ajustement de la posologie. Il est décrit également une sensation importante de soif ou encore des nausées ou diarrhées persistantes. Ces effets ont pour conséquence d'entraîner une déshydratation importante du patient. En cas de survenue de ces effets indésirables, il est recommandé de procéder à un arrêt du traitement et à un contrôle de la lithiémie pour éviter tout risque d'insuffisance rénale, de coma, de confusion ou même de décès du patient.

Il existe également des effets indésirables mineurs qui ne sont pas liés à la lithiémie, à type de douleurs abdominales ou nausées qui peuvent être limitées si la prise du lithium se fait au milieu du repas. Il peut également y avoir de légers tremblements.

Les effets indésirables peuvent survenir précocement mais peuvent également être tardifs. Ainsi, le patient peut souffrir de troubles endocriniens comme une hypothyroïdie ou un goitre. Le lithium exerce, en effet, une action directe sur la thyroïde en induisant une baisse de la sécrétion d'hormone thyroïdienne T3 et T4. Par ailleurs, il existe une toxicité hématologique à type d'hyperleucocytose ou encore des troubles métaboliques comme la prise de poids (liée à l'hypothyroïdie), une augmentation des apports hydriques causées par la sensation de soif. Les effets insuline-like du lithium vont avoir pour conséquence une augmentation de la pénétration du glucose dans les adipocytes associés à une stimulation de l'appétit.

Enfin, il existe un risque tératogène, en cas d'exposition in utero, comme des malformations cardiaques : la période à risque se situe entre le 21^{ème} jour et 50^{ème} jour post-conception donc s'il est décidé de maintenir le traitement, une surveillance importante de la patiente et de son fœtus doit être mise en place.

C- Les anticonvulsivants

Les anticonvulsivants stabilisateurs de l'humeur sont souvent prescrits pour traiter les états maniaques aigus et les états mixtes.²⁴ Le mécanisme d'action précis de ces anticonvulsivants dans la prise en charge du patient bipolaire est mal connu. Leur utilisation repose sur leur capacité à diminuer l'excitabilité neuronale, supposée être à l'origine de la récurrence des accès aigus au cours du trouble bipolaire. Le phénomène d'embrasement, ou kindling, peut sous-tendre, sur le plan neurobiologique, à la fois l'épilepsie et le trouble bipolaire, expliquant le double effet éventuel de certains anti-épileptiques.^{25,26} Parmi les anticonvulsivants commercialisés, seuls l'acide valproïque DEPAKOTE®, le valpromide DEPAMIDE®, la carbamazépine TEGRETOL® et la lamotrigine LAMICTAL® possèdent une autorisation de mise sur le marché dans le trouble bipolaire.

D- Les anxiolytiques

Le trouble bipolaire s'accompagne souvent d'anxiété et de troubles du sommeil. Les médicaments appartenant à la famille des benzodiazépines sont souvent prescrits²⁷ : le clonazépam (RIVOTRIL®), l'alprazolam (XANAX®) ou encore le lorazépam (TEMESTA®) pour les troubles anxieux et le nitrazépam (MOGADON®), l'oxazépam (SERESTA®) ... pour les troubles du sommeil. D'autres familles peuvent être utilisées comme les molécules apparentées aux benzodiazépines : zopiclone (IMOVANE®) ou encore le zolpidem (STILNOX®).

E- Les antipsychotiques atypiques

i. Historique de la place des antipsychotiques dans le trouble bipolaire

Dans les années 1990, les premières recommandations internationales concernant la prise en charge du trouble bipolaire placent les thymorégulateurs (lithium et anticonvulsivants) comme la première ligne de traitement. Les neuroleptiques de première génération étaient alors des traitements adjuvants. L'apparition des neuroleptiques de deuxième génération a fait basculer la prise en charge du trouble bipolaire et ils sont passés de molécules adjuvantes à molécules thymorégulatrices.¹

ii. Initiation du traitement

Avant la mise en place d'un traitement par neuroleptique, il est recommandé de rechercher les facteurs de risques du patient tel que les antécédents médicaux, les traitements en cours ou encore son hygiène de vie.²⁷

Ces recommandations sont résumées dans le tableau 2.

	Avant le traitement	1 mois après le début	3 mois après le début	Tous les 3 mois	Tous les ans	Tous les 5 ans
Poids et IMC	OUI	OUI		OUI		
Périmètre ombilicale	OUI		OUI			
Glycémie à jeun	OUI		OUI		OUI	
Bilan lipidique	OUI		OUI			OUI
Pression artérielle	OUI		OUI		OUI	

Tableau 2 : Suivi cardio-métabolique des patients traités par neuroleptiques.²⁹

iii. Mode d'action

Les antipsychotiques atypiques diffèrent des antipsychotiques de première génération de par leurs modes d'action. En effet, ils antagonisent les récepteurs dopaminergiques D2 et les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂. Grâce à leurs spécificités d'action, ils ont pour avantage de provoquer moins d'effets indésirables et ont une meilleure action sur les signes négatifs grâce à l'action sur les récepteurs sérotoninergiques.

Seuls certains d'entre eux ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le cadre du trouble bipolaire en tant que stabilisateur de l'humeur ²¹ (olanzapine (ZYPREXA®), rispéridone (RISPERDAL®), aripiprazole (ABILIFY®), quétiapine (XEROQUEL®)).

iv. Indications

L'olanzapine est indiquée dans³⁰ :

- « le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères
- la prévention des récives chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque. »

L'aripiprazole est indiqué dans³¹ :

- « le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I
- la prévention des récurrences d'épisodes maniaques chez des patients ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole. »

La rispéridone est indiquée dans³² :

- « le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires »

La quétiapine est indiquée dans³³ :

- « le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères et des épisodes dépressifs majeurs des troubles bipolaires
- la prévention des récurrences chez les patients ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif. »

v. Effets indésirables

Les effets indésirables des neuroleptiques atypiques sont classés en différentes catégories : une liée aux propriétés pharmacologiques (centraux et périphériques) et une sans lien avec les propriétés pharmacologiques.

Les effets indésirables en lien avec les propriétés pharmacologiques au niveau central sont essentiellement des effets extrapyramidaux. Ces effets sont liés au blocage des récepteurs dopaminergiques D2. Similairement, le blocage des récepteurs D2 dans les voies hypothalamo-hypophysaires dérégule la sécrétion de prolactine. Ces effets sont dose-dépendants et beaucoup moins fréquents avec les molécules de deuxième génération (clozapine < olanzapine < rispéridone). Ces effets indésirables sont présentés dans le tableau 3.³⁴

Nature de l'effet indésirable	Délai Gravité	Fréquence 1 ^{ère} G vs 2 ^{ème} G
Dystonie aiguë (spasmes musculaires involontaires, responsable de mouvements des yeux, mouvements involontaires du tronc, des membres...)	Délai d'apparition : quelques jours Grave	AP 1 ^{ère} G : +++ AP 2 ^{ème} G : +
Syndrome parkinsonien (bradykinésie, tremblement, rigidité)	Délai d'apparition : quelques jours à quelques semaines Grave	AP 1 ^{ère} G : +++ AP 2 ^{ème} G : +
Akathisie	Apparition en quelques jours Modérée	AP 1 ^{ère} G : +++ AP 2 ^{ème} G : +
Dyskinésie et dystonies tardives (mouvements involontaires lents à type de claquement de langue, postures anormales...)	Délai d'apparition : plusieurs années Très Grave (invalidants)	AP 1 ^{ère} G : +++ AP 2 ^{ème} G : +
Syndrome malin des neuroleptiques (rigidité musculaire, dystonie, fièvre, confusion, élévation des taux sériques des CPK (PhosphoCréatine Kinase))	Très grave (taux de mortalité >10%)	+++ Urgence vitale
Hyperprolactinémie, gynécomastie, galactorrhée, anovulation, trouble de la libido	Modérée	AP 1 ^{ère} G : +++ AP 2 ^{ème} G : ++
Sédation (liée au blocage des récepteurs alpha-1 et H1)	Faible	

Tableau 3 : Nature, gravité et fréquence des effets indésirables des antipsychotiques.³⁴

Des effets indésirables périphériques peuvent être également observés, parmi eux, la bouche sèche, des troubles mictionnels, une constipation, une mydriase ou encore une vision floue, effets atropiniques liés au blocage des récepteurs cholinergiques. Une hypotension orthostatique potentiellement grave liée au blocage des récepteurs alpha1-adrénergiques, ainsi qu'une tachycardie (blocage des récepteurs Muscariniques M2) peuvent être retrouvées.

Les effets indésirables sans rapport avec les propriétés pharmacologiques peuvent être des effets métaboliques avec une hyperglycémie, une hyperlipidémie ou encore une prise de poids. Au niveau cardiaque, les neuroleptiques vont provoquer un allongement de l'espace QT avec un risque de torsade de pointe et un risque de mort subite.

III- Association lithium-neuroleptique

A- Intérêt de l'association

Lorsqu'une maladie ne réagit pas malgré la mise en place d'un traitement approprié, on parle de résistance au traitement. La résistance au traitement touche 20 à 60% des patients souffrant de troubles psychiatriques comme la schizophrénie, le trouble bipolaire ou encore le trouble obsessionnel compulsif.³⁵

Ceci est associé à un surcroît de soins et à des coûts supplémentaires jusqu'à dix fois plus importants pour ces patients par rapport à la population générale.³⁵

Pour être qualifié de traitement résistant, il faut au moins avoir essayé deux stratégies thérapeutiques (stabilisateur de l'humeur/antipsychotique), pendant au moins 8 semaines et, à chaque fois, à dose thérapeutique adéquate avec une impossibilité d'atteindre une rémission soutenue.³⁶

Lorsque la prise en charge par lithium en monothérapie n'est pas suffisante, il a été montré un bénéfice à l'introduction d'un antipsychotique de 2^{ème} génération pour rechercher une synergie d'action (figure 3) ou améliorer la prise en charge des comorbidités associées.³⁷ L'olanzapine ou la rispéridone sont utilisés pour le traitement des phases aiguës mais également dans la prévention de la rechute.³⁷ L'association du lithium avec un antipsychotique est plus rapidement efficace qu'une monothérapie.³⁸

Une méta-analyse en réseau a évalué l'efficacité et la tolérance de différentes associations médicamenteuses à partir des essais en double aveugle menés dans la manie aiguë. Elle montre que l'association antipsychotique/stabilisateur d'humeur était significativement plus efficace que les stabilisateurs de l'humeur seuls sur les scores de manie et le taux de réponse.³⁹

L'utilisation d'une polythérapie fait donc partie des recommandations mais l'utilisation de cette association lithium-neuroleptiques expose le patient à la survenue d'effets indésirables qui doivent être connus et surveillés.

B- Épidémiologie du syndrome extrapyramidal médicamenteux.

L'incidence du syndrome parkinsonien iatrogène est d'environ 5 à 10%. Ce syndrome concerne 85% des patients admis en unités psychiatriques. Une étude a montré que parmi les patients hospitalisés en psychiatrie, plus de la moitié (55%) présentait un effet indésirable touchant le système nerveux avec des dyskinésies, dystonies ou syndromes parkinsoniens.⁴⁰

Il existe différents facteurs de risque de survenue de syndrome extrapyramidal médicamenteux comme l'âge, le sexe. L'âge moyen est de 65 à 68 ans. Pour le sexe, il semble y avoir une prédominance féminine sans réelle explication avec un sex-ratio retrouvé de 2 à 2,6. Un autre facteur retrouvé est le facteur génétique, avec par exemple, le gène HLA B44 qui serait sur-représenté chez les patients schizophrènes ayant un syndrome extrapyramidal sous neuroleptiques.

Les principaux médicaments responsables de ce syndrome parkinsonien sont représentés dans les figures 4 et 5 en fonction de leurs intensités et fréquences.

Classe pharmacologique	Médicament	Intensité du SP
Anti-adrénergiques		
Réserpine	Réserpine + diurétique thiazidique, Tensionorme® (arrêt de commercialisation)	+++
Neuroleptiques classiques		
Phénothiazines	Chlorpromazine, Largactil® ; lévopromazine, Nozinan® ; cyamémazine, Tercian®	++
Butyrophénones	Halopéridol, Haldol® ; dropéridol, Droleptan® ; pipampérone, Dipiperon®	+++
Thioxanthènes	Flupentixol, Fluanxol® ; zuclopenthixol, Clopixol®	++
Benzamides	Amisulpride, Solian® ; sulpiride, Dogmatil® ; sultopride, Barnetil® ; tiapride, Tiapridal®	+
Neuroleptiques de seconde génération		
Diazépines et oxazépines	Clozapine, Leponex® ; olanzapine, Zyprexa®	0 à +
	Loxapine, Loxapac®	++
Benzoxazoles	Risperidone, Risperidal®	+
Neuroleptiques « cachés »		
Anti-H1 (dérivés de la chlorpromazine)	Alimémazine, Théralène® ; prométhazine, Phenergan®	+ à +++
Anti-émétiques	Métoclopramide, Primperan® ; alizapride, Plitican® ; métopipazine, Vogalène® ; dompéridone, Motilium®	
Anti-vertigineux	Flunarizine, Sibelium®	
Prokinétique	Cisapride, Prepulsid®	
Traitement symptomatique de la ménopause	Véralpride, Agreal®	
0 = absent ; + = léger ; ++ = marqué ; +++ = très marqué.		

Figure 4 : Principaux médicaments responsables de syndrome parkinsonien selon l'intensité de ce syndrome.⁴⁰

Classe pharmacologique	Médicament	Fréquence du SPI
Inhibiteurs calciques	Cinnarizine, Surepti® ; flunarizine, Sibellium®	Nombreux cas
	Diltiazem, Tildiem® ; vérapamil, Isoptine® ; amlodipine, Amlor®	Cas isolés
Antidépresseurs sérotoninergiques	Fluoxétine, Prozac® ; paroxétine, Deroxat® ; sertraline, Zoloff®	Peu fréquents
Antidépresseurs imipraminiques	Amoxapine, Defanyl®	Cas isolés
Anti-épileptiques	Valproate, Depakine® ; phénytoïne, Dihydan®	Cas isolés
Normothymiques	Lithium	Cas isolés
Anti HTA	Méthildopa, Aldomet® ; captopril, Lopril®	Cas isolés
Antiarythmiques	Amiodarone, Cordarone®	Cas isolés
Cas isolés, d'imputabilité discutée		
Cytostatiques	Vincristine + adriamycine, cytosine-arabine, 5 FU	
Cholinergiques	Tacrine, pyridostigmine	
Divers	Sulindac, phénelzine, mépéridine, diéthylpropion, chlorphéniramine, xylométazoline, codéine, diphénhydramine, procaine, ciclosporine, interféron-α, disulfirame	
HTA = hypertension artérielle ; 5 FU = fluorouracile.		

Figure 5 : Principaux médicaments responsables de syndrome parkinsonien selon la fréquence de ce syndrome.⁴⁰

Le lithium ainsi que les neuroleptiques de deuxième génération sont ainsi des molécules pouvant induire un syndrome pseudo-parkinsonien dans des cas isolés avec une intensité plus ou moins modérée. Il a été rapporté que la neurotoxicité de l'association lithium-neuroleptique était persistante chez 10,5% des patients.⁴¹

C- Iatrogénie de cette association : étude de cas

Plus de 50% des patients sous lithium auront également un traitement à base de neuroleptiques.⁴¹ Les 1^{ers} cas de neurotoxicité incluant des symptômes extrapyramidaux ont été décrit en 1974 chez 4 patients bipolaires traités par l'association lithium et halopéridol.⁴² Depuis, d'autres cas ont été rapportés dont voici quelques exemples.

Cas rapporté publié en 1996

Le cas d'une femme de 24 ans a été publié pour alerter sur la présence de séquelles neurologiques prolongées après l'introduction d'un traitement à base de lithium et neuroleptique.⁴³

Cette femme a tout d'abord été traitée par du lithium 450mg/j pour des accès maniaques persistants. Devant une non-amélioration de ses phases maniaques, il est décidé d'augmenter la dose du lithium à 900mg/j puis 1050mg/j et d'ajouter l'halopéridol 20mg/j au bout de 7 jours de cette monothérapie pour avoir une action synergique. A J10, la patiente a présenté des tremblements légers des mains et diarrhées avec persistance des symptômes

psychiatriques. A J16, le traitement par lithium est modifié avec switch pour une forme à libération prolongée 1000mg/j, la dose d'halopéridol est augmentée à 30mg/j et la chlorpromazine est introduite à 100mg/j. C'est alors que la patiente a présenté une exacerbation des tremblements et diarrhées et l'apparition d'une léthargie, une instabilité et des vomissements. Les troubles moteurs ont persisté même à l'arrêt des traitements. En effet, tous les traitements ont été arrêtés à J22 et le 24^{ème} jour, elle était rigide avec une posture d'extenseur et les yeux déviés vers le haut. Elle a ensuite été transférée dans un service de psychiatrie, la patiente étant consciente mais ne répondant pas aux stimuli. Six jours après l'arrêt des traitements, la lithiémie était à 0,8ng/dL (normale à 0,5-1,5). Dix semaines après son hospitalisation, les mouvements volontaires sont réapparus au niveau de son visage mais une légère rigidité persistait et les tremblements fins de repos des membres sont apparus. Cinq mois plus tard, la patiente présentait toujours une dysarthrie et une ataxie prononcées. Un syndrome malin des neuroleptiques a été exclu devant l'absence de fièvre et d'augmentation de la créatine phosphokinase (CPK). La normalité du LCR et de l'IRM a exclu une encéphalite ou une maladie démyélinisante.

L'association de ces médicaments a donc induit, chez cette patiente, des troubles extrapyramidaux importants et persistants. Les auteurs précisent que leur patiente avait reçu du lithium antérieurement à 2 occasions, à une dose plus élevée sans complication. La seule différence cette fois-ci était l'ajout de médicaments antipsychotiques. Ils concluent qu'il est probable que l'halopéridol et autres bloqueurs des récepteurs dopaminergiques puissent augmenter la sensibilité au lithium chez certains patients, et entraîner une neurotoxicité.

Revue de cas publiée en 1999

Cette seconde étude⁴⁴ avait pour but de faire une revue des données de la littérature sur les séquelles neurologiques permanentes chez des patients traités avec du lithium soit en monothérapie soit en association avec des neuroleptiques, entre 1968 et 1997, à partir de la base Medline. Treize cas sont ainsi répertoriés sous monothérapie de lithium et 29 sous l'association lithium-neuroleptique. Ces 29 patients dont 11 hommes et 18 femmes, d'âge moyen 47 ans étaient traités pour un trouble bipolaire. Les lithiémies moyennes étaient de 1,96mmol/L (normale 0,6-1,2mmol/L), avec un dosage journalier moyen de 1 500mg/j en lithium, associé le plus souvent à l'halopéridol (15 patients avec une moyenne de 34mg/j) ou la chlorpromazine (9 patients avec une moyenne de 108mg/j). Quelques cas sont rapportés avec la lévomépromazine et la fluphénazine. L'ataxie constituait la manifestation initiale dans

8 cas et la dysarthrie dans 7 cas. Ces patients ont présenté comme séquelles permanentes : un syndrome cérébelleux, un syndrome extrapyramidal, des mouvements choréiformes, des neuropathies. Les auteurs montrent que la lithiémie des patients sous lithium seul était supérieure à celle des patients traités par l'association lithium-neuroleptique, 2,45mmol/L pour les patients sous lithium seul versus 1,96mmol/L pour les patients traités par lithium-neuroleptiques ce qui suggère une synergie au niveau de la toxicité.

Le cas rapporté et la revue de la littérature précédemment décrits traitaient des associations lithium-neuroleptiques avec des neuroleptiques de 1^{ère} génération, l'halopéridol et la chlorpromazine. Or aujourd'hui, ce sont les neuroleptiques de 2^{ème} génération qui ont une place clé dans la stratégie thérapeutique. Se pose donc la question de la iatrogénie extrapyramidal de ces associations.

Cas rapporté publié en 2005

Différents articles indiquent une augmentation des effets indésirables associés à une administration concomitante de lithium et d'un antipsychotique de 2^{ème} génération comme la quétiapine, la rispéridone ou encore l'olanzapine.⁴⁵⁻⁴⁸

Voici le cas rapporté d'une patiente de 62 ans souffrant de trouble bipolaire diagnostiqué à l'âge de 55 ans et qui a présenté un délire sévère et des symptômes extrapyramidaux après l'initiation d'un traitement par lithium et olanzapine.³⁶ Cette patiente a été en effet adressée aux urgences pour des symptômes d'altération de l'humeur, lenteur psychomotrice, difficulté à marcher et tremblements dans les membres.

Si l'on reprend l'historique de cette patiente, elle a été initialement traitée par lithium 900 mg/j et est restée asymptomatique pendant 7 ans. L'année précédente, l'ajout de chlorpromazine 200 mg/jour afin de réduire son insomnie soudaine a conduit 10 jours plus tard à une détérioration de son état mental avec hospitalisation aux urgences devant des signes de léthargie, confusion et hyperprexie. À l'examen, elle présentait une augmentation du tonus musculaire des membres supérieurs et une parésie des membres inférieurs. Les analyses de laboratoire étaient normales, y compris les taux plasmatiques de lithium (0,69 mM/L). L'arrêt de tous les médicaments a entraîné une rémission complète dans les 72 heures. Par la suite, le traitement au lithium a été réintroduit sans que les symptômes cliniques ne réapparaissent. Elle s'est vu prescrire quelque temps plus tard de l'olanzapine 5 mg/jour en raison de l'apparition possible d'hallucinations auditives sans plus de précision. Trois semaines

plus tard, elle était de nouveau admise à l'hôpital. Son médecin a indiqué qu'au cours des 12 derniers mois, la patiente n'avait eu ni symptômes positifs de trouble bipolaire ni symptômes de toxicité du lithium. La lithémie de contrôle était normale (0,81 mM/L) le mois précédent. L'examen physique lors de l'admission actuelle a révélé une femme afébrile et léthargique. La patiente réagissait bien aux ordres verbaux simples, mais une désorientation par rapport au lieu et au temps était évidente. L'examen neurologique a montré une paralysie du regard vers le haut, une bradykinésie sévère, une rigidité sévère des membres antérieurs avec une roue dentée et des tremblements au repos et posturaux de faible amplitude dans tous les membres, principalement du côté droit.

Tous les médicaments ont été arrêtés. Le taux plasmatique de lithium au moment de l'admission était de 3,0 mM/L. Le reste du bilan permettant d'écarter une autre cause non médicamenteuse était négatif. Environ 24 heures plus tard, la patiente est devenue plus alerte, mais l'hyperactivité psychomotrice et les symptômes extrapyramidaux anormaux persistaient. Deux jours plus tard, le taux de lithium de la patiente avait baissé à 1,81 mM/L et sa confusion s'était atténuée. À la fin du 4^{ème} jour, la lithémie était à 0,32 mM/L. Sa dysarthrie s'était considérablement améliorée, les mouvements involontaires des membres et la rigidité avaient diminué. Au 5^{ème} jour, la patiente est devenue mobile, les symptômes neurologiques, à l'exception de la dyskinésie péri-orale, avaient presque complètement disparu. Pour prévenir la récurrence du trouble bipolaire, la carbamazépine a été introduite avec une escalade lente de la dose. L'examen trois mois plus tard a montré que la patiente était euthymique avec absence d'hallucinations ou délires mais présence d'une dyskinésie péri-orale.

Bien que des symptômes extrapyramidaux aient été également décrits avec le lithium seul, les auteurs concluent au rôle de l'association lithium-neuroleptique dans la survenue de cette symptomatologie chez cette patiente, cette dernière ayant bien toléré un traitement chronique au lithium pendant 7 ans et les symptômes n'étant apparus qu'après l'instauration du traitement combiné lithium-olanzapine.

Ces auteurs ont envisagé des hypothèses pour expliquer la survenue de cette iatrogénie lors de l'association lithium-neuroleptique. Le comportement moteur résulte d'un équilibre relatif entre les systèmes dopaminergiques et cholinergiques. Les symptômes extrapyramidaux sont présents dès qu'il y a un déséquilibre entre ces 2 systèmes. Il a été montré chez le rat que le lithium avait pour conséquence de diminuer le taux de dopamine dans le striatum et dans le cerveau antérieur limbique.⁴⁹

D- Prise en charge du syndrome extrapyramidal sous lithium-neuroleptiques

Il existe trois spécialités de la famille des anticholinergiques qui sont indiquées dans les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques.⁵⁰

Il s'agit :

- du chlorydrate de biperidène, Akineton LP[®] 4 mg, comprimé enrobé à libération prolongée,
- du trihexyphénidyle ARTANE[®] 0,4 pour cent, solution buvable en goutte, ARTANE[®] 10mg/5ml, solution injectable en ampoule, ARTANE[®] 2mg et 5mg comprimé, PARKINANE[®] LP 15mg, 5mg ou 2mg, gélule à libération prolongée, TRIHEXY 2mg ou 5mg RICHARD, comprimé,
- de la tropatépine LEPTICUR[®] 10 mg, comprimé, LEPTICUR[®] 10 mg/2ml, solution injectable, LEPTICUR PARK[®] 5 mg, comprimé sécable.

Leur utilisation s'explique par le fait que la diminution de l'activité dopaminergique striatale lors de l'utilisation de neuroleptiques entraîne une levée de l'inhibition au niveau des neurones cholinergiques. Il en résulte une hyperactivité cholinergique du striatum. Les correcteurs anticholinergiques ont une action antagoniste compétitive des récepteurs muscariniques centraux au niveau de la synapse des interneurones cholinergiques du striatum.⁵¹ Ils ont un effet prédominant sur le tremblement et la rigidité. L'action sur l'akinésie est quasiment nulle.⁵²

Selon les recommandations de la HAS (Haute Autorité de Santé), les correcteurs anticholinergiques utilisés dans le cadre du traitement des syndromes extrapyramidaux induits par les neuroleptiques doivent être réévalués 2 semaines après la mise en place du traitement, une seconde réévaluation doit être réalisée tous les 3 à 4 mois. Le but de cette réévaluation est d'éviter l'usage prolongé des correcteurs anticholinergiques pouvant entraîner des effets indésirables.⁵²

IV- Rôle du pharmacien d'officine

L'augmentation de l'espérance de vie des français, du nombre de maladies chroniques et les inégalités territoriales d'accès aux soins ont conduit à mettre en place de nouvelles organisations de soins de santé. Dans ce cadre, les missions des pharmaciens d'officine ont évolué.

Elles portent toujours sur la dispensation des médicaments, le conseil et l'accompagnement qui vont avec. Mais elles se sont élargies et s'articulent aujourd'hui davantage avec les autres professionnels de santé, en incluant plus d'actions dans la prévention des maladies et le suivi des patients et de leur traitement. Ainsi, les pharmaciens d'officine⁵³ :

- « contribuent aux soins de premiers recours (dépistage, prévention, éducation à la santé, orientation dans le système de soins et le secteur médico-social...),
- participent à la coopération entre professionnels de santé (grâce au dossier pharmaceutique (DP)),
- concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé (rédaction de fiches d'intervention pharmaceutique, déclaration de potentiels d'effets indésirables),
- peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients,
- peuvent proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes. »

Il n'y a pas de données dans la littérature sur le rôle du pharmacien dans la prise en charge des patients sous lithium et neuroleptique. Un travail de thèse s'est intéressé aux tremblements associés aux psychotropes et à la place du pharmacien dans leur prise en charge.⁵⁴ Il montre que 59,3% des pharmaciens interrogés ont jugé que les tremblements causés par les médicaments sont fréquents et 77,5% d'entre eux pensent que les tremblements sont perçus comme handicapant par le patient.

C'est le témoignage d'une patiente recueilli lors d'un de mes stages hospitaliers qui m'a fait réfléchir à la nécessité de prise en charge de ces patients à l'officine. [Annexe 1]

Il s'agissait de Mme O, 25 ans, souffrant de trouble bipolaire de type 2 à tendance dépressive diagnostiqué par un psychiatre à ses 17 ans lors de sa dernière année de lycée. Cette jeune femme possède une licence en physique et a dû arrêter ses études à cause de sa pathologie qui était de plus en plus handicapante.

Son premier soutien a été sa mère et ses proches mais leur ressenti principal est l'impuissance. Ce trouble étant peu connu, les proches sont souvent démunis et la peur du jugement chez la patiente avait un impact assez important.

Cette patiente était traitée par du lithium en association avec de l'aripiprazole. Ses principales difficultés face à ses études furent les effets indésirables de son traitement avec des difficultés à se concentrer et des somnolences qui persistaient durant la journée ainsi que des tremblements qui surgissaient au cours de la journée ce qui rendait impossible certaines tâches : conduire ou encore tout simplement écrire.

Pour traiter ce syndrome extra-pyramidal, le médecin lui avait prescrit du LEPTICUR®, resté sans effet et la patiente a même indiqué que ce traitement avait aggravé ses tremblements. Il lui a été alors prescrit du PARKINANE®, qui a été efficace en partie seulement, avec des tremblements qui persistaient et handicapaient encore trop la patiente.

Cette patiente indique qu'elle aurait aimé avoir un soutien plus important de la part de son pharmacien. En effet, elle a eu du mal à se confier à lui, de peur d'être jugée, et aurait aimé que le pharmacien lui pose plus de questions et lui explique de manière plus précise ce traitement et le fait qu'il faut du temps pour qu'il agisse.

Elle a essayé des alternatives non médicamenteuses comme des activités manuelles : du coloriage ou encore des mandalas. Cette méthode avait plutôt bien marché. Elle indiquait également qu'elle aurait aimé essayer la phytothérapie pour limiter ses tremblements, comme elle avait pu avec des préparations à base de plantes et de mélatonine pour substituer son traitement hypnotique.

V- Objectifs de l'enquête

La survenue du syndrome extrapyramidal chez le patient bipolaire traité par l'association lithium-neuroleptique est un effet indésirable possible et contraignant dans le quotidien du patient. Ce syndrome est très handicapant et peut donc entraîner des répercussions sur la vie du patient voire sur le suivi du schéma thérapeutique.⁵⁵

Cette enquête a pour objectif de déterminer les connaissances et le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients traités par l'association lithium-neuroleptique et présentant un syndrome pseudo-parkinsonien.

Partie 2 : Matériel et méthode

I- Type d'enquête

Il s'agit d'une enquête observationnelle descriptive réalisée auprès de 32 pharmacies d'officine dans les régions de Nouvelle-Aquitaine, de Bretagne, du Centre-Val-de-Loire ou encore de Bourgogne-Franche-Comté.

Elle a été réalisée à l'aide d'un questionnaire anonyme en ligne et sous format papier constitué de questions ouvertes et fermées à choix simple ou multiples.

II- Modalités de l'enquête

Les personnes interrogées étaient les pharmaciens d'officine de différentes régions de France.

La période de distribution et de collecte a débuté le 30 juin 2022 et s'est achevée le 1^{er} décembre 2022.

La population ciblée était les patients bipolaires traités par l'association lithium-neuroleptique et présentant des troubles moteurs.

Le recueil de données s'est fait via un questionnaire [Annexe 2].

Nous avons diffusé ce questionnaire auprès des officines par l'intermédiaire des différents URPS (Union Régionale des Professionnels de Santé) des régions, qui ont été contactés par mail. Pour compléter, je me suis déplacée dans différentes officines pour augmenter le nombre de répondants.

Le questionnaire était composé de 3 parties :

- première partie : « Données concernant l'officine » : elle permet de caractériser les officines par leurs localisations, le nombre de personnel ainsi que le nombre de patients sous l'association lithium-neuroleptique.

- deuxième partie : « Etat des lieux sur les patients bipolaires traités par l'association lithium-neuroleptique et présentant un syndrome pseudo-parkinsonien » : elle s'intéresse au nombre de patients souffrant de cet effet indésirable, à la fréquence de prescriptions des

correcteurs anticholinergiques, et à caractériser ces troubles moteurs ainsi que de leur impact sur le quotidien des patients.

- troisième partie : « Place du pharmacien dans la prise en charge de ce syndrome pseudo-parkinsonien chez ces patients traités par l'association lithium-neuroleptique » : elle s'intéresse à l'action du pharmacien à l'officine face à ces effets indésirables, la mise en place d'alternatives non médicamenteuses, la réalisation ou non d'entretiens pharmaceutiques ainsi que la présence de freins à la prise en charge de ce syndrome pseudo-parkinsonien.

III- Saisie des données

Les réponses au questionnaire ont été saisies sur le logiciel Word Excel. Ce logiciel est un logiciel qui m'a permis de rentrer un dictionnaire de variables permettant de faciliter l'analyse des réponses en attribuant à chaque réponse une donnée chiffrée [Annexe 3] ainsi qu'un masque de saisie permettant de saisir les données questionnaire par questionnaire.

IV- Analyse des données

Les résultats sont exprimés en moyenne pour les données quantitatives et en pourcentage pour les données qualitatives.

Partie 3 : Résultats

Un total de 32 questionnaires a été collecté. Aucun questionnaire n'a été éliminé après analyse de ceux-ci.

Les résultats présentés correspondent à 32 officines interrogées possédant ou non des patients souffrant de syndrome pseudo-parkinsonien traités par l'association lithium-neuroleptique. Les résultats de l'enquête sont présentés en trois parties qui correspondent aux trois parties composant le questionnaire.

I- Caractéristiques socio-démographiques

a. Les pharmacies

Les 32 pharmacies d'officine interrogées étaient réparties dans les régions Nouvelle-Aquitaine, Bretagne, Centre-Val-de-Loire et Bourgogne-Franche-Comté avec une majorité des pharmacies (22) située en région Nouvelle-Aquitaine (figure 6).

Cela correspondait à 13 officines en Vienne (86), 1 en Charente (16), 1 dans le Lot-et-Garonne (47), 2 en Gironde (33), 7 en Charente-Maritime (17), 1 en Corrèze (19), 2 en Dordogne (24), 1 dans la Meuse (55), 1 dans les Deux-Sèvres (79), 1 dans l'Ille-et-Vilaine (35), 1 dans les Pyrénées-Atlantiques (64), 1 en Côte-d'Or (21).



Figure 6 : Répartition des pharmacies interrogées.

Les équipes officinales étaient composées en moyenne de $2,5 \pm 1,1$ équivalent temps plein (ETP) de pharmaciens (médiane 2,6, min-max : 0,5-5) et de $3,3 \pm 1,6$ ETP de préparateurs/trices (médiane 4, min-max : 0-5).

L'obtention du diplôme de pharmacien datait en moyenne de $15,3 \pm 10,9$ ans avec un minimum à 1 an d'expérience et un maximum à 35 ans d'expérience professionnelle (médiane 16,5).

b. Les patients

Les 32 officines interrogées suivaient un total de 96 patients traités par l'association lithium-neuroleptique, dont 53 femmes et 43 hommes.

La répartition du nombre de patients par officine était variable (figure 7). Trois officines n'avaient pas de patients traités par cette association.

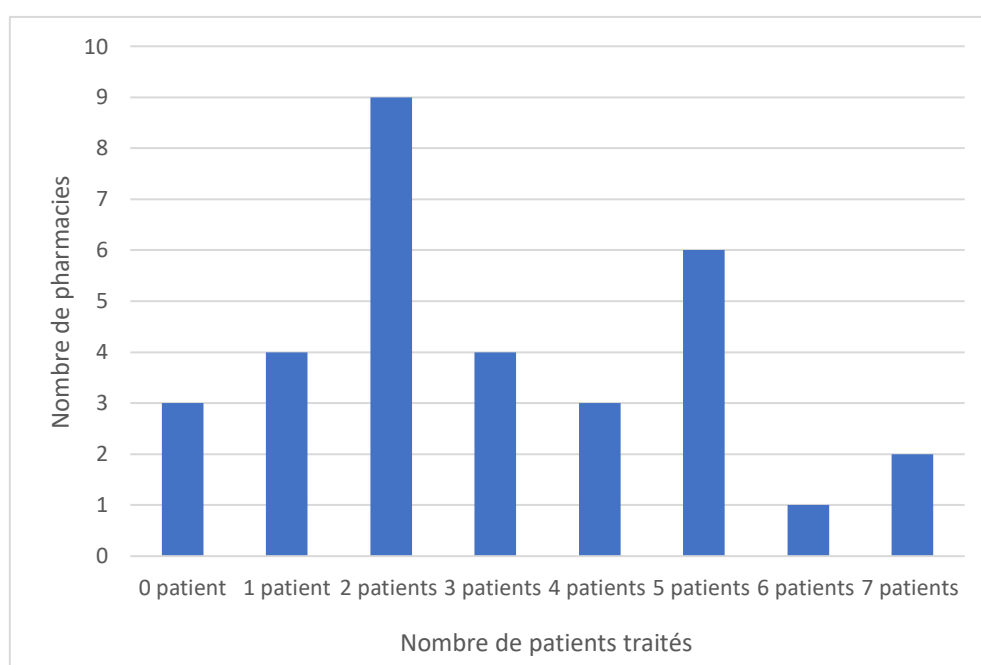


Figure 7 : Répartition du nombre de patients traités par l'association lithium-neuroleptique, n=32

II- Etat des lieux sur les patients bipolaires traités par l'association lithium-neuroleptique et présentant un syndrome pseudo-parkinsonien

Interrogées sur la présence d'un syndrome pseudo-parkinsonien chez leurs patients traités par l'association lithium-neuroleptique (29 officines au total), 10 officines (34,5%) indiquaient avoir des patients souffrant de cet effet indésirable parmi les 34 patients qu'ils suivent, 6 (20,7%) indiquaient ne pas en avoir (14 patients suivis) et 13 (44,8%) ne savaient pas répondre (48 patients suivis).

Parmi les 10 pharmacies ayant indiqué avoir des patients souffrant de ce syndrome, la plupart (90%) ont estimé avoir entre 1 et 3 patients, une officine indiquant entre 4 et 6 patients. L'estimation par les pharmaciens du nombre de patients souffrant de ce syndrome est représentée dans la figure 8 en fonction du nombre de patients qu'ils ont déclaré suivre. Au total, sur les 34 patients suivis pour lesquels nous avons l'information, il y a entre 13 (38%) et 25 (74%) patients qui souffrent d'effets indésirables liés à l'association lithium-neuroleptique.

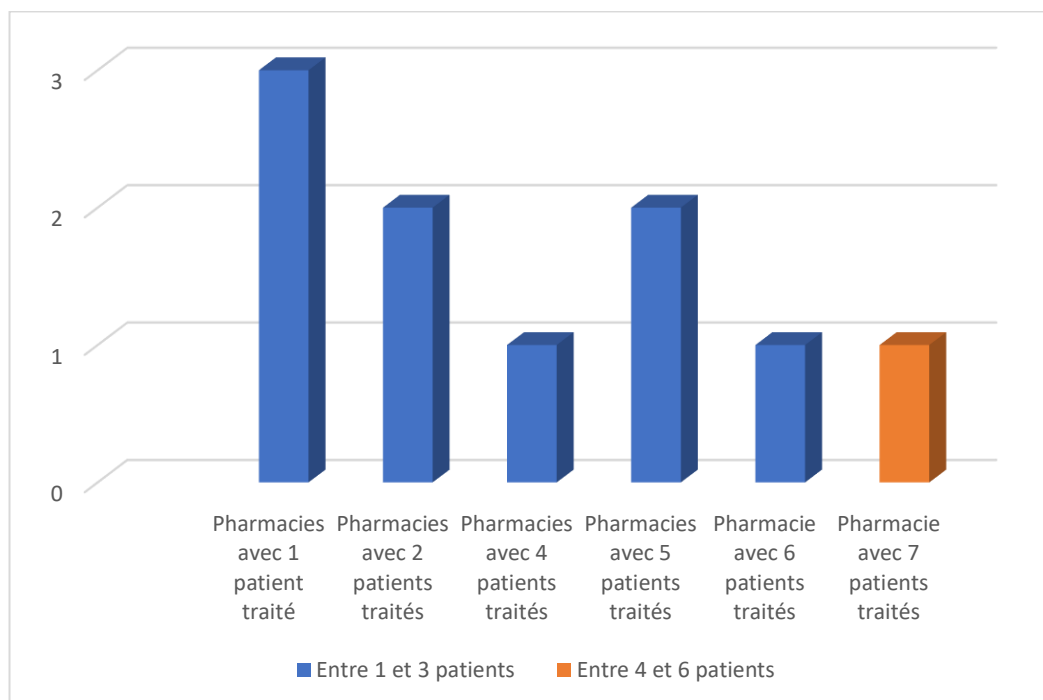


Figure 8 : Estimation du nombre de patients souffrant d'un syndrome pseudo-parkinsonien en fonction du nombre de patients suivis par pharmacie.

Parmi ces 10 pharmacies, 6 ont indiqué que ces patients étaient également traités par un correcteur anticholinergique : 5 patients sous trihexyphénidyle (Parkinane®), 4 sous tropatépine (Lepticur®) et 2 sous bipéridène (Akinéton®).

A la question : « Dans quel contexte ou comment avez-vous identifié la présence d'un syndrome pseudo-parkinsonien chez vos patients ? », les pharmaciens ont répondu :

- sur l'attitude du patient au comptoir pour 5 d'entre eux (difficulté des patients à introduire la carte vitale dans le lecteur, symptômes visibles comme les tremblements),
- par la prescription de correcteurs anticholinergiques ou de traitement à base de Lévodopa pour 4 d'entre eux .

Interrogés de manière générale et/ou par rapport à leurs patients quant à la fréquence de survenue de ce syndrome en fonction du sexe, les 32 pharmaciens sont assez partagés comme montré dans la figure 9. En effet, 9 (28,1%) pensent que la proportion de patients atteints est identique chez les hommes et chez les femmes, 4 (12,5%) que ce syndrome est plus fréquent chez les femmes alors que 5 (15,6%) pensent que ce sont les hommes qui sont les plus touchés. Quatorze officines (43,8%) indiquent ne pas savoir.

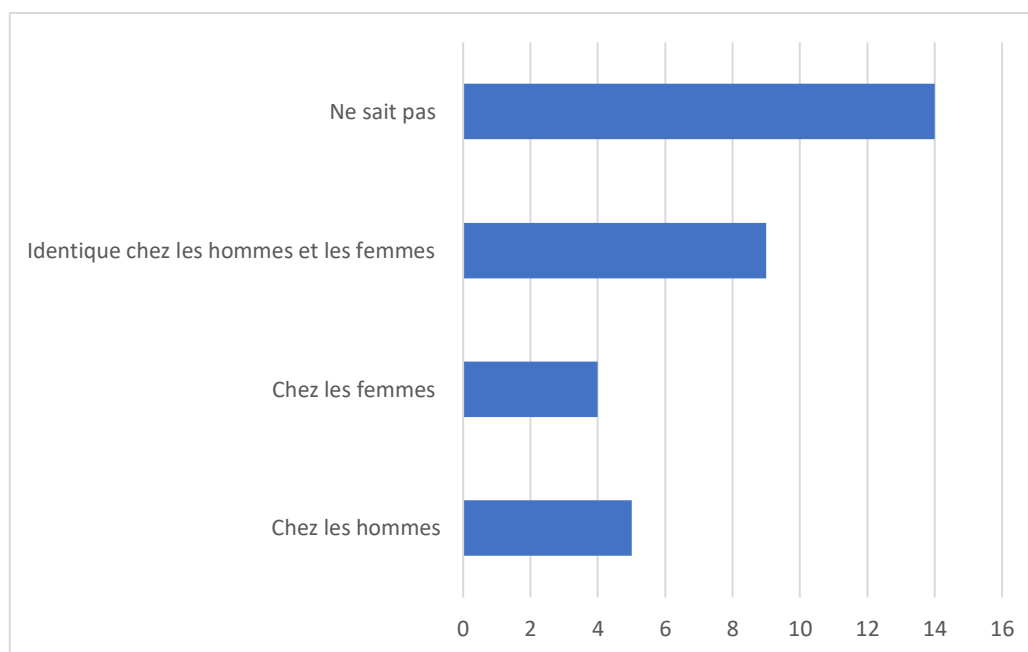


Figure 9 : Fréquence de survenue de ce syndrome en fonction du sexe selon les pharmaciens, n=32

Concernant la fréquence de survenue de ces troubles moteurs (figure 10), 15 officines (46,9%) estiment qu'il est fréquent que les patients traités par l'association lithium-neuroleptique développent un syndrome pseudo-parkinsonien. Huit officines (25%) indiquent que ce syndrome est peu fréquent, 2 officines (6,3%) pensent qu'il est rare et 1 officine (3,1%) pense que ce syndrome est très fréquent. Par ailleurs, 6 officines (18,8%) indiquent ne pas savoir.

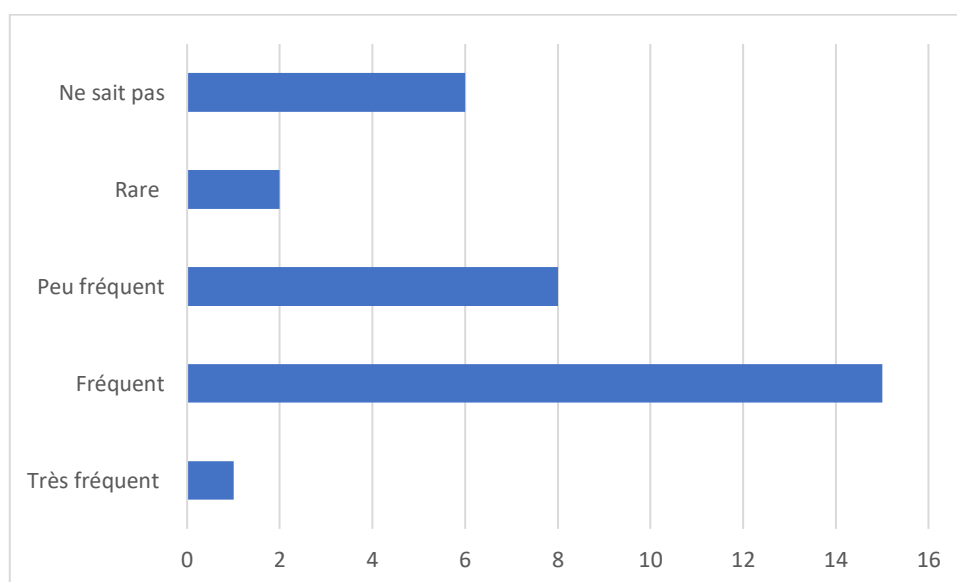


Figure 10 : Fréquence de survenue de ce syndrome de manière générale ou en rapport avec leurs patients, n=32

Si nous analysons les résultats en tenant compte uniquement des 10 pharmacies ayant déclaré suivre des patients avec un syndrome pseudo-parkinsonien, 7 (70%) pharmacies considèrent que ce syndrome est très fréquent (1) ou fréquent (6), 1 peu fréquent et 2 ne savent pas. Si l'on analyse les résultats en tenant compte cette fois-ci des 22 pharmacies ayant déclaré ne pas avoir de patients avec un syndrome pseudo-parkinsonien, 9 (41%) pharmacies considèrent que ce syndrome est fréquent, 7 (32%) peu fréquent, 2 (9%) rare et 4 (18%) ne savent pas.

Les types de troubles moteurs les plus souvent rencontrés sont indiqués dans la figure 11.

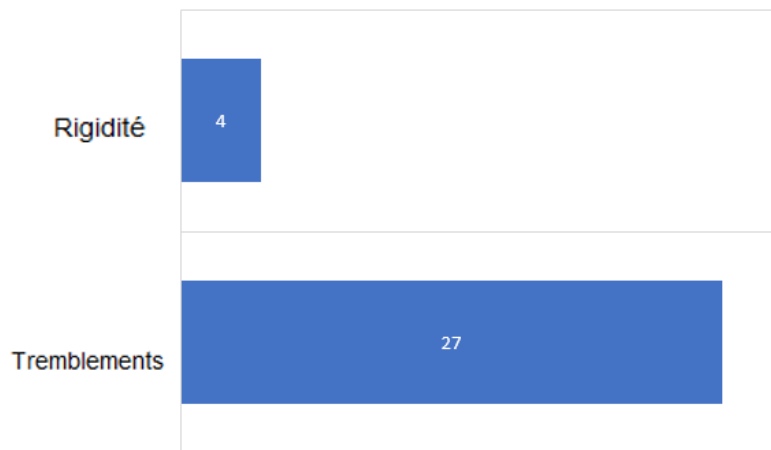


Figure 11 : Type de troubles moteurs les plus présents, n=29

La manifestation motrice rapportée comme la plus fréquente du syndrome pseudo-parkinsonien est le tremblement seul (25 réponses) ou associé à la rigidité (2 réponses).

Vingt-deux officines (75,9%) indiquent que les patients ne leur ont pas fait part de la présence de ces troubles moteurs et 5 (17,2%) ont recueilli leurs plaintes.

La fréquence avec laquelle les patients se plaignent de l'impact de ces troubles moteurs sur leur vie quotidienne est présentée dans la figure 12.

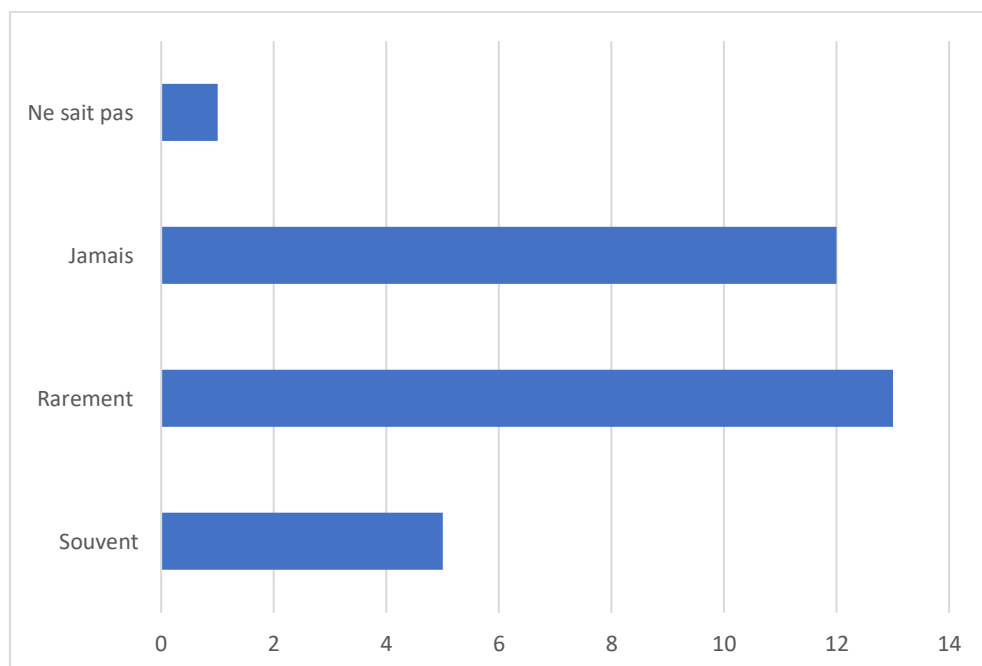


Figure 12 : Fréquence des plaintes des patients concernant l'impact de ces troubles moteurs sur leur vie quotidienne, n=29

La majorité des officines (26/29) indiquent que les patients ne se plaignent que rarement voire jamais de l'impact sur leur vie quotidienne. Si l'on analyse les résultats en tenant compte uniquement des 10 pharmacies ayant déclaré suivre des patients avec un syndrome pseudo-parkinsonien, elles rapportent que les patients se plaignent souvent pour 3 d'entre elles, rarement pour 3 autres et jamais pour 4.

Pour les 12 pharmacies indiquant que les patients ne se plaignent jamais de cet effet, 10 d'entre elles (83,3%) pensent pour autant que cela impacte leur quotidien mais qu'ils n'osent pas leur dire.

III- Place du pharmacien dans la prise en charge de ce syndrome pseudo-parkinsonien chez ces patients traités par l'association lithium-neuroleptique

Dix-sept pharmacies interrogées (58,6%) pensent apporter une aide pour améliorer la qualité de vie de ces patients, majoritairement par une orientation vers un médecin (11 réponses) et une écoute (8 réponses). Deux pharmaciens évoquent le fait de proposer des entretiens personnalisés pour évoquer l'impact des effets indésirables et proposer une éventuelle redirection vers le médecin (1 réponse) et l'élaboration d'un bilan partagé de médication (1 réponse). Si l'on analyse les résultats en tenant compte uniquement des 10 pharmacies ayant déclaré suivre des patients avec un syndrome pseudo-parkinsonien, ils sont 6 à penser apporter une aide pour améliorer la qualité de vie de ces patients (orientation vers un médecin pour 3 d'entre eux, écoute pour 2 et bilan partagé de médication pour 1).

Seules neuf pharmacies interrogées (31%) conseillent des alternatives à base de plante, activités physiques, relaxation, homéopathie, CBD pour améliorer la qualité de vie de ces patients.

Le type d'alternatives non médicamenteuses conseillées et la fréquence de conseil sont présentés dans la figure 13.

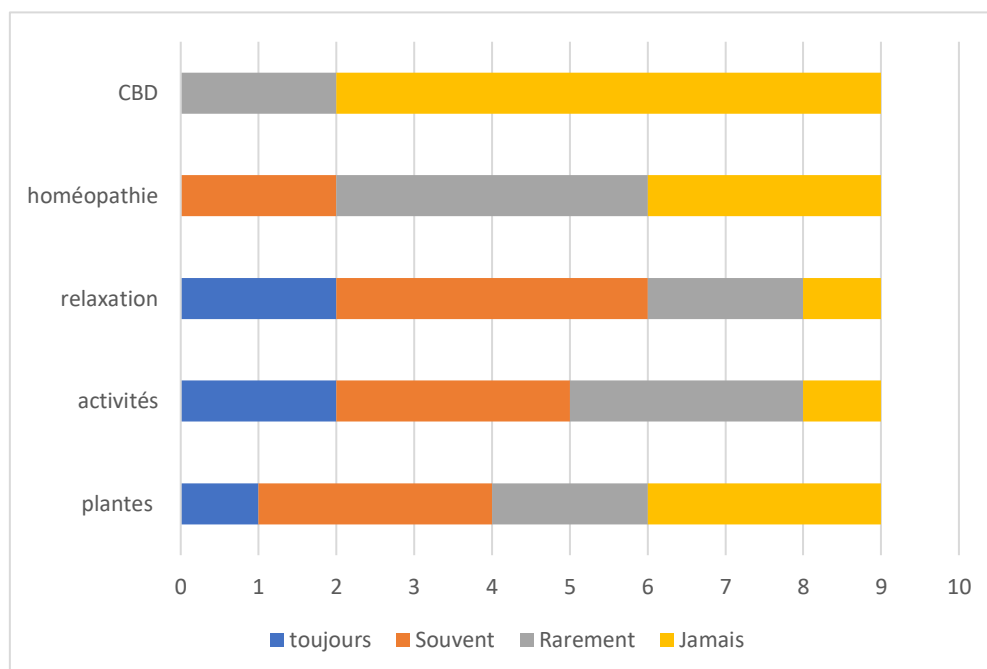


Figure 13 : Répartition des alternatives non médicamenteuses proposées par les pharmaciens, n=9

Nous voyons que les alternatives non médicamenteuses conseillées systématiquement ou souvent sont la relaxation, les activités, la phytothérapie, et enfin l'homéopathie. Le CBD n'est quant à lui quasiment jamais conseillé.

A l'unanimité, les 9 pharmacies qui conseillent des alternatives pensent que cela soulage leurs patients.

A la question « Pensez-vous que le patient a le temps de se confier au pharmacien », la majorité des pharmaciens (87,5%) répondent par l'affirmatif, 7 étant totalement d'accord et 21 d'accord.

Neuf (28,1%) pharmacies proposent des entretiens pharmaceutiques à leurs patients et ciblent les thèmes suivants : anticancéreux (8 pharmacies), anti-coagulants (7 pharmacies), asthme (4 pharmacies), diabète (2 pharmacies), bilans de médicaments (4 pharmacies). Aucune d'entre elles ne propose des entretiens pharmaceutiques spécifiques aux troubles bipolaires mais seules 5 sont concernées par ces patients. En effet, parmi les 10 pharmacies ayant déclaré suivre des patients avec un syndrome pseudo-parkinsonien, 4 réalisent des entretiens pharmaceutiques, essentiellement en oncologie.

Seules 4 officines pensent que tout est fait pour améliorer la prise en charge de ce syndrome chez les patients traités par l'association lithium-neuroleptique. Pour les 28 pharmacies ayant répondu non, les pharmaciens évoquent majoritairement comme raisons/freins : le manque de connaissances et de formations (14 réponses) et le manque de temps (9 réponses). Sont cités également, le fait que les alternatives non médicamenteuses ne sont pas envisagées (1 réponse), et le fait que la psychiatrie soit un domaine qui est peu ouvert hors centre spécialisé, avec une marge de manœuvre faible « il ne faut surtout pas que le patiente cesse son traitement, le substitue par autre chose, d'où l'intérêt de rapporter au spécialiste dans ce domaine-là ». Certains pharmaciens (3) évoquent également un gros souci de compréhension de la part des patients et des difficultés de communication avec eux à ce sujet. Un autre frein évoqué est le manque d'un suivi global et de soin de support. Enfin, certaines officines indiquent que les patients n'osent pas en parler et savent que c'est une conséquence de leur traitement avec l'une d'entre elle qui souligne : « Les patients pensent que ces EI sont normaux et qu'ils doivent faire avec, pour certains patients, le souci n'a pas été abordé avec le médecin. »

Partie 4 : Discussion

I- Caractéristiques socio-démographiques

Ce sont 32 pharmacies qui ont répondu aux questionnaires dont 3 qui n'étaient pas confrontées à notre problématique qu'est la prise en charge à l'officine du syndrome pseudo-parkinsonien chez le patient bipolaire traité par l'association lithium-neuroleptique puisque ne suivant pas de patient traité par cette association médicamenteuse. Par ailleurs, ces pharmacies se situent majoritairement dans la région Nouvelle-Aquitaine. Cette répartition localisée est liée à la méthode de diffusion puisque je me suis déplacée dans la majorité des officines qui ont répondu.

Il a été difficile d'obtenir plus de réponses, car la diffusion du questionnaire auprès des URPS pharmaciens des différentes régions n'a pas été suffisante et certains ont même refusé sa diffusion du fait du trop grand nombre de demandes de la part des étudiants. La solution pour limiter ce biais de recrutement a donc été de me déplacer moi-même dans les officines et de déposer des questionnaires sous format papier puis de revenir les chercher la semaine suivante.

En revanche, les pharmaciens ayant répondu avaient en moyenne obtenu leur diplôme depuis au moins 15 ans, et avaient donc de l'expérience au comptoir, sous-tendant une capacité à identifier certains effets indésirables et à les prendre en charge.

Ces officines nous ont indiqués avoir 96 patients traités par l'association lithium-neuroleptique, soit là encore un nombre limité de patients avec une variabilité dans le nombre de patients suivis dans chaque officine (de 0 patient à 7 patients) et par conséquent également une différence dans le nombre de patients souffrant potentiellement d'un syndrome moteur iatrogène, ce qui rend difficile l'exploitation de nos résultats.

II- Etat des lieux sur les patients bipolaires traités par l'association lithium-neuroleptique et présentant un syndrome pseudo-parkinsonien

Sur les 96 patients traités, entre 13 (38%) et 25 (74%) d'entre eux souffriraient d'un syndrome pseudo-parkinsonien lié à l'association lithium-neuroleptique. Ces estimations pointent la limite de notre questionnaire qui ne demandait pas un chiffre exact mais une fourchette de patients atteints de cet effet indésirable mais surtout mettent en avant la

difficulté des pharmaciens à pouvoir identifier cet effet. En effet, seulement 34,5% des pharmaciens interrogés avaient repéré cet effet indésirable. C'est face à au comportement des patients au comptoir qu'ils s'en sont aperçus, et notamment lors de l'introduction de la carte vitale dans le lecteur où il est facile de constater les tremblements des patients. Il semble donc en théorie facile pour le pharmacien d'identifier des effets indésirables moteurs puisqu'ils sont au contact direct de ces patients. D'autres études ont d'ailleurs montré que chez les patients souffrant de tremblements à cause de leur traitement à base de neuroleptique seul, la signature d'un document ou encore le fait que le patient tende au pharmacien un objet, sont des situations fréquentes qui emmènent à la détection d'une iatrogénie médicamenteuse.⁵⁴ Pourtant, dans notre étude, 44,8% des pharmaciens indiquent ne pas savoir s'ils possèdent des patients sous lithium-neuroleptiques avec un syndrome pseudo-parkinsonien. Plusieurs hypothèses peuvent être proposées pour expliquer ce taux élevé : les pharmaciens n'ont pas forcément fait attention à cet effet indésirable, les effets indésirables sont quelques fois plus ou moins marqués selon les patients, et donc plus difficiles à repérer. Les pharmaciens évoquent par ailleurs lorsqu'on les interroge sur l'optimisation de la prise en charge de ces patients le manque de temps et le manque de connaissances et de formations.

Les effets indésirables de type moteur sont connus avec ce type de traitement, et peuvent conduire à la prescription d'un correcteur anticholinergique même si cela n'est pas systématique.¹ C'est ce que nous constatons puisque seulement 6 officines parmi les 10 ayant indiqué avoir des patients souffrant de ce syndrome retrouvaient chez leurs patients une coprescription par trihexyphénidyle ou tropatépine soit 11 patients traités. Des recensements sont réalisés dans certains établissements de santé mentale afin d'évaluer la prescription des correcteurs anticholinergiques. Dans un recensement réalisé à Lille en 2014, il était montré que c'était le Lepticur® (Tropatépine) qui était le correcteur anticholinergique le plus prescrit.⁵⁶

Quand ils sont interrogés sur la fréquence de survenue de ce syndrome, et notamment en fonction du sexe, les avis des pharmaciens sont partagés puisque 43,8% ne savent pas répondre quant au sexe-ratio, 28,1% pensent que les hommes et les femmes sont touchés de manière identique et enfin 12,5% pensent que ce syndrome est plus fréquent chez les femmes et 15,6% chez les hommes. La différence d'incidence entre les deux sexes n'est donc pas perceptible au comptoir. Ces résultats concordent avec ceux d'une autre étude menée également à l'officine chez les patients souffrant de tremblements liés aux neuroleptiques

seuls et sur un échantillon plus important. En effet, les pharmaciens interrogés avaient également des difficultés à déterminer l'incidence entre les 2 sexes de cet effet indésirable avec 20,9% de réponses pour les hommes, 18,7% de réponses pour les femmes et 60,4% pour « autant les femmes que les hommes ». ⁵⁴ Dans la littérature, nous voyons que les hommes sont plus susceptibles d'avoir des troubles moteurs d'origine iatrogène que les femmes. ⁵⁷ D'après les données de la base de données de pharmacovigilance de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) entre 2000 et 2017, le risque de développer un syndrome pseudo-parkinsonien suite à un traitement à base de neuroleptiques de 1^{ère} ou 2^{nde} génération est plus important chez l'homme et les patients de 75 ans, avec notamment parmi les molécules retrouvées comme les plus à risque : rispéridone, aripiprazole, olanzapine et quétiapine. ⁵⁷

Les pharmaciens semblent avoir conscience du risque d'apparition de troubles moteurs chez ces patients. La moitié d'entre eux pensent que ces effets indésirables sont fréquents voire très fréquents. En effet, de nombreux cas de syndrome pseudo-parkinsonien ont été mis en évidence lors d'un traitement à base de lithium ou encore de neuroleptiques. L'incidence des syndromes parkinsoniens iatrogènes est variable selon les études mais reste importante avec 5-10 % des syndromes parkinsoniens, pourcentage pouvant atteindre 85 % des malades hospitalisés dans un service de psychiatrie. ⁴⁰ Les tremblements sont également très fréquents sous lithium, affectant environ 40 % des patients traités. ⁴⁰ L'association des 2 traitements constituent d'autant plus un facteur favorisant.

Cette fréquence élevée montre la vigilance à apporter lors de l'accueil du patient au comptoir. En effet, lors de cet accueil, il est facile de voir des tremblements de leur part, les mains étant les premières choses que nous voyons chez le patient. De plus, l'examen de l'historique du patient doit interpeller le pharmacien sur le risque éventuel d'effets indésirables.

Pour autant, l'estimation de la fréquence de survenue de ce syndrome semble différente selon les pharmaciens interrogés et notamment des fréquences plus faibles chez ceux ne suivant pas dans leur officine ces patients.

Il est cependant difficile d'aborder le sujet avec le patient. La majorité des patients ne font pas part de la présence de troubles moteurs au pharmacien et celui-ci doit adapter son attitude en fonction de la disponibilité émotionnelle du patient. ⁵⁸ Même si les patients ne s'en plaignent pas, les pharmaciens pensent que ces effets indésirables ont malgré tout un impact dans leur quotidien mais que pour certains d'entre eux, ce sont des effets, certes indésirables mais considérés comme « normaux » par les patients. Une étude a ainsi montré que la peur

de la pathologie ou encore la peur d'un jugement de la part de leurs médecins ou pharmaciens justifiait le fait de ne pas informer le professionnel de santé de l'apparition d'effets indésirables.⁵⁹

L'un des freins est donc la communication, les pharmaciens indiquant que la discussion avec des patients souffrant de troubles bipolaires est souvent difficile et que pour eux, cet effet indésirable est normal.

III- Place du pharmacien dans la prise en charge de ce syndrome pseudo-parkinsonien chez ces patients traités par l'association lithium-neuroleptique.

Le pharmacien d'officine possède un rôle dans l'accompagnement du patient. Au contact direct de ce dernier, il est amené à apporter une aide concernant la qualité de vie des patients. La majorité des officines interrogées pensent apporter cette aide pour améliorer la qualité de vie de leurs patients. L'orientation vers le médecin reste la solution privilégiée par les pharmaciens. En effet, lors de l'apparition d'effets indésirables handicapants, les alternatives non médicamenteuses sont souvent limitées et le médecin reste souvent la seule personne vers qui les pharmaciens peuvent réorienter les patients, notamment dans ce contexte spécialisé de psychiatrie.

D'après les réponses des pharmaciens, la proposition d'instauration d'alternatives non médicamenteuses n'est pas systématiquement mise en place. C'est le cas pour 31% des pharmacies interrogées et ayant des patients traités par l'association lithium-neuroleptique. Peu d'études ont fait la preuve de l'efficacité des alternatives non médicamenteuses dans la prise en charge des tremblements induits par le lithium ou encore les neuroleptiques. Par ailleurs, même quand il existe des données montrant l'intérêt thérapeutique de ces alternatives dans la prise en charge d'une pathologie, elles ne sont pas toujours mises en place en pratique clinique courante. Pour exemple, l'asthme, comme toute maladie chronique, nécessite une prise en charge globale du patient qui inclut la mise en place de mesures non médicamenteuses parallèlement au traitement pharmacologique. Malgré de nombreuses études évaluant leur intérêt, la place de certaines mesures non pharmacologiques reste mal connue et donc non proposées aux patients asthmatiques.⁶⁰

Ce manque de connaissance est effectivement une réponse donnée par les pharmaciens interrogés concernant la mise en place des alternatives non médicamenteuses. Lors de la formation initiale des pharmaciens, ces alternatives ne sont pas enseignées en tant que solution pour contrer les effets indésirables provoqués par l'association lithium-neuroleptique. Comme dit par certains d'entre eux, ce type d'effet indésirable est assez spécifique ce qui explique que les alternatives non médicamenteuses soient mal connues.

Lorsque des alternatives sont proposées, la relaxation, l'activité physique et la phytothérapie sont les plus souvent proposées. Il est logique de retrouver l'activité physique dans les principales alternatives mises en place puisqu'il est connu que pour lutter contre les troubles moteurs de la maladie de Parkinson, la pratique d'activité physique est bénéfique.⁶¹ En revanche, le CBD n'est quasiment jamais proposé. Cela s'explique probablement par sa commercialisation récente (25 janvier 2022). Cette alternative est donc mal connue par les pharmaciens.

Le fait que les alternatives non médicamenteuses soient mal connues et qu'il est donc difficile de les mettre en place est confirmé par les pharmaciens : sept (35%) d'entre eux ont indiqué qu'ils ne savaient pas si ces traitements étaient efficaces pour soulager le patient.

Les entretiens pharmaceutiques sont un moyen de faire un point sur les connaissances du patient sur leurs traitements, sur la survenue et la prise en charge éventuelle des effets indésirables ou encore de permettre une amélioration de la qualité de vie du patient en réduisant la iatrogénie. Même si ces entretiens font maintenant parti des missions du pharmacien, ils ne sont pas encore systématiquement mis en place dans toutes les pharmacies, comme le montre notre étude puisque 23 (71,9%) officines interrogées ne pratiquent pas d'entretiens pharmaceutiques. C'est donc un aspect qui constitue une piste à développer pour aider les patients pour lutter contre les effets indésirables ou encore d'avoir les bons réflexes face à ces effets indésirables. Il est en effet important d'avoir une bonne observance de son traitement mais également de son suivi et notamment la surveillance de la lithiémie pour prévenir tout surdosage qui peut se traduire par un syndrome pseudo-parkinsonien. Une étude a montré que les pharmaciens trouveraient pertinent de mettre en place des entretiens pharmaceutiques avec les patients souffrant de tremblements induits par les neuroleptiques ou d'autres substances médicamenteuses.⁵⁴

Le syndrome pseudo-parkinsonien s'observe au comptoir chez les patients, mais quelques fois, il peut être difficile de les voir si, par exemple, le patient ne reste pas longtemps

ou s'il n'a pas de mouvement particulier à réaliser comme l'introduction dans le lecteur de la carte vitale. La communication est donc primordiale pour prendre connaissance de ces effets indésirables. Les pharmaciens sont d'accord sur le fait que les patients ont le temps de se confier à eux. C'est ici l'avis des pharmaciens, il aurait été intéressant de connaître l'avis des patients pour en faire une comparaison. Cependant, comme précédemment évoqué, les patients souffrant de troubles psychiatriques sont une population particulière où la mise en place d'un dialogue peut être difficile comme en témoigne la réponse des pharmaciens quand nous leur avons demandé si tout est fait pour améliorer la prise en charge du syndrome pseudo-parkinsonien.

Conclusion

La mise en place de l'association lithium-neuroleptique pour la prise en charge du trouble bipolaire est une stratégie thérapeutique recommandée en cas de non-réponse à une monothérapie par lithium. Bien que la fréquence et le caractère handicapant des effets indésirables moteurs liés à cette association soient connus par les pharmaciens, ils n'en demeurent pas moins non négligeables et ils doivent être une préoccupation pour les professionnels de santé.

Les patients souffrant de ce syndrome pseudo-parkinsonien sont peu nombreux ce qui complique le rôle du pharmacien à l'officine dans leur prise en charge du fait du peu de contact des pharmaciens avec ces patients, de la difficulté de communiquer avec les patients souffrant de trouble bipolaire et enfin du manque de temps et de connaissance sur les alternatives non médicamenteuses possibles, expliquant que peu de choses soient finalement faites en officine pour améliorer la prise en charge de ce syndrome.

Cependant, il est important de rester vigilant au comptoir pour détecter les signes d'un syndrome pseudo-parkinsonien. La communication avec le patient reste primordiale afin d'identifier ce type d'effets et de proposer des alternatives non médicamenteuses pour permettre de soulager ces symptômes ou encore réorienter vers le médecin.

Le pharmacien joue un rôle d'accompagnement du patient, d'écoute et de soutien. L'élargissement des entretiens pharmaceutiques amènera sans doute à une amélioration de la prise en charge iatrogène du trouble bipolaire.

Annexes :

Annexe 1 : Questionnaire pour le témoignage d'un patient bipolaire sous lithium neuroleptique :

- Depuis quand avez-vous été diagnostiqué ?
- Comment cette pathologie impacte-elle votre quotidien ?
- Recevez-vous un soutien de vos proches ?
- En avez-vous parler à vos proches ?
- Avez-vous eu en même temps un traitement lithium + neuroleptiques ?
- Avez-vous ressenti des troubles moteurs ? (Tremblement, dystonies...)
- Avez-vous eu des traitements correcteurs ? (Parkinane®, Leptisure®, Akinéton®) ?
- Votre pharmacien a-t-il un rôle de soutien dans votre pathologie ?
- Aimerez-vous que votre pharmacien soit plus présent pour vous ?

Annexe 2 : Questionnaire pharmacien :

Syndrome pseudo-parkinsonien chez le patient bipolaire traité par lithium et neuroleptiques :

Questionnaire pharmacien

Bonjour, dans le cadre de ma thèse en pharmacie, je réalise un questionnaire visant à évaluer la prise en charge à l'officine du syndrome pseudo-parkinsonien chez le patient bipolaire traité par lithium et neuroleptiques. Le questionnaire sera divisé en trois parties : une partie concernant l'officine, une partie sur l'état des lieux des patients concernés par l'enquête et enfin une partie sur la place du pharmacien dans la prise en charge de ce syndrome pseudo-parkinsonien chez ces patients. Le questionnaire dure une vingtaine de minutes.

Il s'adresse à tous les pharmaciens exerçant en officine. Je vous remercie de l'attention que vous porterez à mon travail en m'accordant un peu de votre temps. Si vous avez des questions, merci de contacter :

Jessica DUJARDIN, faculté de médecine et pharmacie de Poitiers : jessica.dujardin@etu.univ-poitiers.fr

1^{ère} partie : Données concernant votre officine et les patients de votre officine traités par l'association lithium-neuroleptiques.

- Localisation de l'officine (code postal et nom de la ville) : _ _ _ _ _

- Nombre de pharmacien en équivalent temps plein : _____
- Nombre de préparateurs en équivalent temps plein : _____
- Date d'obtention de votre diplôme : _____
- Nombre de patients traités par l'association lithium-neuroleptiques ? _____

- Nombre de patients de sexe féminin : _____
- Nombre de patients de sexe masculin : _____

2^{ème} partie : Etat des lieux sur les patients bipolaires traités par l'association lithium-neuroleptiques et présentant un syndrome pseudo-parkinsonien dans votre officine.

- Avez-vous des patients traités par l'association lithium-neuroleptiques et présentant un syndrome pseudo-parkinsonien (de type tremblements, rigidité...) ?
☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas

Si vous avez répondu « oui » à la question précédente, veuillez répondre aux questions :

- Quelle en est l'estimation de ce nombre de patients traités par l'association lithium-neuroleptiques et présentant un syndrome pseudo-parkinsonien (une seule réponse possible) :
 - ☐ Entre 1 et 3 patients
 - ☐ Entre 4 et 6 patients
 - ☐ Entre 7 à 9 patients
 - ☐ Plus de 10 patients
 - ☐ Ne sait pas
- Certains de ces patients sont-ils également traités par un traitement anticholinergique ?
 - ☐ Oui
 - ☐ Non

Si la réponse est oui, préciser le nombre de patients traités par un médicament anticholinergique selon les spécialités suivantes :

- Lepticur® (tropatépine) : _____
- Parkinane®, Artane® (trihéxyphénidyle) : _____
- Akinéton® (bipéridène) : _____

- Dans quel contexte ou comment avez-vous identifié la présence d'un syndrome pseudo-parkinsonien chez vos patients ?

- De manière générale et/ou par rapport à vos patients, pensez-vous que la survenue de ce syndrome est plus fréquente (une réponse possible) :
 - ☐ Chez les hommes
 - ☐ Chez les femmes
 - ☐ Identique chez les hommes et les femmes
 - ☐ Ne sait pas
- Selon-vous, de manière générale et/ou par rapport à vos patients, quelle est la fréquence des troubles moteurs chez ces patients ? (Une réponse possible)
 - ☐ Très fréquent
 - ☐ Fréquent
 - ☐ Peu fréquent
 - ☐ Rare
 - ☐ Ne sait pas
- Quels types de troubles moteur rencontrez-vous le plus souvent ? (Plusieurs réponses possibles)
 - ☐ Tremblements
 - ☐ Rigidité
 - ☐ Autre : _____
- Est-ce que les patients vous font part de la présence de troubles moteurs ?
 - ☐ Oui
 - ☐ Non
 - ☐ Ne sait pas

- Les patients se plaignent-ils de l'impact de ces troubles moteurs sur leur vie quotidienne ?
 - ☐ Souvent ☐ Jamais
 - ☐ Rarement ☐ Ne sait pas

- Si vous avez répondu « jamais » à la question précédente, pensez-vous pour autant que cela impacte leurs quotidiens mais qu'ils n'osent pas vous le dire ?
 - ☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas

3^{ème} partie : Place du pharmacien dans la prise en charge de ce syndrome pseudo-parkinsonien chez ces patients traités par l'association lithium-neuroleptiques.

- Pensez-vous apporter actuellement une aide pour améliorer la qualité de vie de ces patients ? (Orientation vers un médecin si besoin, soutien psychologique par l'écoute, propositions d'alternatives non médicamenteuses...)
 - ☐ Oui ☐ Non
 - Si oui, par quels moyens ? _____

- Vous arrive-t-il de conseiller des plantes, activités, relaxation, homéopathie, CBD pour améliorer la qualité de vie de ces patients ?
 - ☐ Oui ☐ Non

Si la réponse à la question précédente est « oui », que conseillez-vous et avec quelle fréquence ?
(Une réponse possible -> faire une croix dans les cases pour répondre)

	Toujours	Souvent	Rarement	Jamais
Plantes				
Activités				
Relaxation				
Homéopathie				
CBD				
Autre :				

- Pensez-vous que cela soulage le patient ?
 - ☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas

- Pensez-vous que le patient a le temps de se confier à vous ? (Une réponse possible)
 - ☐ Totalement d'accord ☐ Pas tout à fait d'accord
 - ☐ D'accord ☐ Pas du tout d'accord

- Proposez-vous des entretiens pharmaceutiques à vos patients ?
 - ☐ Oui ☐ Non

Si vous avez répondu « oui » à la question précédente, quels sont les thèmes que vous abordez ?

- Pensez-vous que tout est fait pour améliorer la prise en charge de ces syndromes ?

☐ Oui

☐ Non

Si non : quels sont les raisons/freins majeures que vous ressentez ? (Manque de connaissances, temps...)

Annexe 3 : Dictionnaire de variable de l'analyse des questionnaires :

Données concernant l'officine	
Q1	Localisation de l'officine (code postale + ville)
Q2	Nombre de pharmaciens en équivalent temps plein
Q3	Nombre de préparateurs en équivalent temps plein
Q4	Date d'obtention de votre diplôme
Q5	Combien avez-vous de patients au total traité par l'association lithium-neuroleptique?
Q6	Nombre de femmes traitées par l'association lithium-neuroleptique Nombre d'hommes traités par l'association lithium-neuroleptique
Etat des lieux sur les patients bipolaires traités par l'association lithium neuroleptiques et présentant un syndrome pseudo-parkinsonien dans votre officine.	
Q1	Avez-vous des patients traités par l'association lithium-neuroleptique et présentant un syndrome pseudo-parkinsonien (de type tremblements, rigidité...)? (1: oui, 2: non, 3: NSP)
Q2	Si oui : Quelle en est l'estimation de ce nombre de patients traités par l'association lithium-neuroleptique et présentant un syndrome pseudo parkinsonien : (1 : entre 1 et 3, 2: entre 4 et 6, 3: entre 7 et 9, 4: plus de 10 5: NSP)
Q3	Certains de ces patients sont-ils également traités par un traitement anticholinergique? (1: oui, 2: non)
Q4	Nombre de patients sous lépteur
Q5	Nombre de patients sous parkinane
Q6	Nombre de patient sous akinéon
Q7	Dans quel contexte ou comment avez-vous identifié la présence d'un syndrome pseudoparkinsonien chez vos patients ?
Q8	De manière générale et/ou par rapport à vos patients, pensez-vous que la survenue de ce syndrome est plus fréquente ? (1: Chez les hommes, 2: chez les femmes, 3: Identique H et F, 4: NSP)
Q9	De manière générale et/ou par rapport à vos patients, quelle est la fréquence des troubles moteur chez ces patients? (1: très fréquent, 2: fréquent, 3: peu fréquent, 4: rare, 5: NSP)
Q10	Quels types de trouble moteur rencontrez-vous le plus souvent? 1: tremblement, 2: rigidité, 3: Autre
Q11	Est-ce que les patients vous font part de la présence de troubles moteurs? (1: oui, 2: non, 3: NSP)
Q12	Les patients se plaignent-ils de l'impact de ces troubles moteurs sur leur vie quotidien? (1: souvent, 2: rarement, 3: jamais, 4: NSP)
Q13	Si jamais, pensez-vous pour autant que cela impacte leurs quotidiens mais qu'ils n'osent pas vous le dire? (1: oui, 2: non, 3: NSP)
Place du pharmacien dans la prise en charge de ce syndrome pseudo-parkinsonien chez ces patients traités par l'association lithium-neuroleptiques.	
Q1	Pensez-vous apporter actuellement une aide pour améliorer la qualité de vie de ces patients ? (Orientation vers un médecin si besoin, soutien psychologique par l'écoute, propositions d'alternatives non médicamenteuses...) (1: oui, 2: non)
Q2	si oui : par quels moyens?
Q3	Vous arrive-t-il de conseiller des plantes, activités, relaxation, homéopathie, CBD pour améliorer la
Q4	qualité de vie de ces patients? (1: oui, 2: non)
Q5	Plantes (1: toujours, 2: souvent, 3: rarement, 4: jamais)
Q6	Activités (1: toujours, 2: souvent, 3: rarement, 4: jamais)
Q7	Relaxation (1: toujours, 2: souvent, 3: rarement, 4: jamais)
Q8	Homéopathie (1: toujours, 2: souvent, 3: rarement, 4: jamais)
Q9	CBD (1: toujours, 2: souvent, 3: rarement, 4: jamais)
Q10	Pensez-vous que cela soulage le patient? (1: oui, 2: non, 3: NSP)
Q11	Pensez-vous que le patient a le temps de se consacrer à vous? (1: totalement d'accord, 2: d'accord, 3: pas tout à fait d'accord, 4: pas du tout d'accord)
Q12	Proposez-vous des entretiens pharmaceutiques à vos patients? (1: oui, 2: non)
Q13	Si oui, dans quels sont les thèmes que vous abordez?
Q14	Pensez-vous que tout est fait pour améliorer la prise en charge de ces symptômes? (1: oui, 2: non)
Q15	Si non, quels sont les raisons/freins majeures que vous ressentez? (manque de connaissances, temps...)

Bibliographie :

1. Bourgeois, M.-L. *Les troubles bipolaires*, Lavoisier, collection psychiatrie, 620p, (2014).
2. Samalin, L. et al. *Recommandations Formalisées d'Experts de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie sur le dépistage et prise en charge du trouble bipolaire* : mise à jour 2014. *L'Encéphale* **41**, 93–102,(2015).
3. Franck, N. & Thibaut, F. *Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques*. EMC - Psychiatr. **2**, 282–299, (2005).
4. CAMH *Le trouble bipolaire* | . Disponible sur : <https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-et-la-dependance/le-trouble-bipolaire>, consulté le 7 janvier 2022.
5. Maamouri, R., Ellini, S., Znaïdi, F., Cheour, M. & Dammak, R. *Les conduites suicidaires dans le trouble bipolaire de type 1*. *L'Encéphale*, volume 48, issue 6, 632-637 (2021).
6. P, thomas. *Lettre de psychiatrie*, Edimark (2011).
7. Kupka, R. W. et al. *Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder*. *Bipolar Disord.* **9**, 531–535, (2007).
8. Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC), *Les troubles bipolaires*. Disponible sur: <https://www.frcneurodon.org/les-troubles-bipolaires/>, consulté le 20 mars 2022.
9. HAS : Favre-Bonté Joëlle, *Troubles bipolaires : repérage et diagnostic en premier recours* HAS, fiche mémo, disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-06/troubles_bipolaires_reperage_et_diagnostic_en_premier_recours_-_note_de_cadrage_2014-06-13_10-53-16_714.pdf (2014).
10. Badjadj, L. *Prise en charge des troubles de l'humeur dans les établissements ayant une activité autorisée en psychiatrie en 2010 et 2014 en France métropolitain*, Santé Publique France, BEH, (2017).
11. *Troubles bipolaires, Troubles bipolaires, pas tous égaux !* Disponible sur : <https://www.troubles-bipolaires.com/troubles-bipolaires-egalite/> (2017), consulté le 20 mars 2022.
12. Gay, C. *Hétérogénéité des troubles bipolaires*. *Fig. Psychanal.* **26**, 109–123, (2013).
13. Conus Ph. *Premier épisode thymique : cas particulier de l'intervention dans la phase précoce des troubles bipolaires*. *L'Encéphale*; 36:S71-6. (2010)
14. Cambon Amandine, Conus Philippe, Krebs Marie-Odile, Daigneault Andrée, Abdel-Baki Amal, *Détection et intervention précoce auprès des jeunes avec trouble bipolaire émergent: où en sommes-nous?* | Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. 180(9):839-48, (2022).
15. ORPHANET 2004, *Maladie maniaco-dépressive ou troubles bipolaires* - (7 pages - 147 ko).pdf., Disponible sur: [https://www.psychanalyse.com/pdf/MALADIE%20MANIACO-DEPRESSIVE%20OU%20TROUBLES%20BIPOLAIRES%20-%20ORPHANET%202004%20\(7%20pages%20-%20147%20ko\).pdf](https://www.psychanalyse.com/pdf/MALADIE%20MANIACO-DEPRESSIVE%20OU%20TROUBLES%20BIPOLAIRES%20-%20ORPHANET%202004%20(7%20pages%20-%20147%20ko).pdf), consulté le 20 mars 2022.
16. W. Pitchot, G. Scantamburlo, M. Ansseau, D. Souery, *Le Trouble bipolaire, une affection bien complexe*, Rev Med,67,5.6.pdf., (2012).
17. Garrod, S. A. B. *The nature and treatment of gout, and rheumatic gout*, Longmans&Company, 622p, (1876).

18. Cade, J. F. J. *Lithium salts in the treatment of psychotic excitement*. *Med. J. Aust.* **2**, 349–352, (1949).
19. Troubles bipolaires, *Troubles bipolaires, du nouveau sur le mécanisme d'action du lithium*. Disponible sur : <https://www.troubles-bipolaires.com/troubles-bipolaires-lithium/> (2020). consulté le 30 octobre 2022.
20. Gaillard, A. *Lithium : de nouvelles perspectives thérapeutiques ?* *Ann. Méd.-Psychol. Rev. Psychiatr.* **172**, 189–191, (2014).
21. BCB - L'expertise thérapeutique. Disponible sur: <https://www.bcb.fr/v2/app/recherche.jsp>, consulté le 3 avril 2022.
22. Pharmacomédicale, *Lithium*. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/lithium>, consulté le 3 avril 2022.
23. Adida, M. et al. *Profil toxique du lithium : revue exhaustive de la littérature avec méta-analyse des résultats*. *Ann. Méd.-Psychol. Rev. Psychiatr.* **172**, 212–218, (2014).
24. Coryell W., *Traitement pharmacologique des troubles bipolaires* - Troubles psychiatriques. *Édition professionnelle du Manuel MSD*, Consulte le 1^{er} février 2023.
25. R. Bordet et P. Thomas - Quelles sont les approches pharmacologiques du trouble bipolaire?, *La Lettre du pharmacologue*, (2015).
26. SAAD-BAKHOUCHE Yasmine, *stratégies thérapeutiques et suivi à l'officine des patients atteints de troubles bipolaires*, [Thèse d'exercice], Dijon, France, UFR Science de Santé Dijon, (2017).
27. Clinique du trouble bipolaire de CAMH, *Le trouble bipolaire, guide d'information*, Disponible sur: <https://www.camh.ca/-/media/files/guides-and-publications-french/bipolar-guide-fr.pdf> (2014), consulté le 21 janvier 2023.
28. ANSM, *Actualité - Antipsychotiques : rappel des mesures de suivi cardio-métabolique* - ANSM. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/antipsychotiques-rappel-des-mesures-de-suivi-cardio-metabolique>., consulté le 3 février 2023.
29. AFSSAPS, *mise au point, suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques*, Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/11/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf> (2010), consulté le 16 janvier 2023.
30. HAS, *commission de transparence, zyprexa_11042012_avis_ct11921.pdf*, Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/zyprexa_11042012_avis_ct11921.pdf consulté le 17 janvier 2023.
31. HAS, *commission de transparence, abilify_14032012_avis_ct9034.pdf*, Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/abilify_14032012_avis_ct9034.pdf, consulté le 17 janvier 2023.
32. HAS, *Commission de transparence, CT-15002_RISPERDAL-RISPERDALCONSTA_PIS_RI_Avis1_CT15002.pdf*, Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15002_RISPERDAL-RISPERDALCONSTA_PIS_RI_Avis1_CT15002.pdf, consulté le 17 janvier 2023.

33. HAS, commission de transparence, xeroquel_-_ct-9399.pdf, Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-07/xeroquel_-_ct-9399.pdf, consulté le 17 janvier 2023.
34. Pharmacomédicale, *Antipsychotiques : Les points essentiels*. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antipsychotiques-les-points-essentiels>, consulté le 17 janvier 2023.
35. Howes, O. D., Thase, M. E. & Pillinger, T. *Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions*. *Mol. Psychiatry* **27**, 58–72,(2022).
36. Fountoulakis, K. N. et al. *The CINP Guidelines on the Definition and Evidence-Based Interventions for Treatment-Resistant Bipolar Disorder*. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **23**, 230–256, (2019).
37. Del Cul, A. *Le lithium : monothérapie ou associations*. *Ann. Méd.-Psychol. Rev. Psychiatr.* **172**, 207–211, (2014).
38. Bobo, W. V. *The Diagnosis and Management of Bipolar I and II Disorders: Clinical Practice Update*. *Mayo Clin. Proc.* **92**, 1532–1551, (2017).
39. Glue, P. & Herbison, P. *Comparative efficacy and acceptability of combined antipsychotics and mood stabilizers versus individual drug classes for acute mania: Network meta-analysis*. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* **49**, 1215–1220, (2015).
40. N. Nguyen, V. Pradel, J. Micallef, J-L. Montastruc, O. Blin, *Les syndromes parkinsoniens médicamenteux | Therapies ;59(1):105-12*. (2004).
41. Cengiz Tuglu, Esin Erdogan, Ercan Abay, *Déire et symptômes extrapyramidaux dus à une association lithium-olanzapine : à propos d'un cas. J Coréen Med Sci*, 20(4):691-4. (2005).
42. Wendy J. Cohen, MD, Norman H. Cohen, MD, *Lithium Carbonate, Haloperidol, and Irreversible Brain Damage | JAMA | JAMA Network*, 230(9):1283-7 (1974).
43. Mani, J., Tandel, S. V., Shah, P. U. & Karnad, D. R. *Prolonged neurological sequelae after combination treatment with lithium and antipsychotic drugs*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **60**, 350–351, (1996).
44. Roy, M., Stip, E., Black, D. N., Lew, V. & Langlois, R. *Séquelles neurologiques secondaires à une intoxication aiguë au lithium*. *Can. J. Psychiatry* **44**, 671–679, (1999).
45. Chen, P. S., Yang, Y. K., Yeh, T. L., Lo, Y. C. & Wang, Y. T. *Nonketotic hyperosmolar syndrome from olanzapine, lithium, and valproic acid cotreatment*. *Ann. Pharmacother.* **37**, 919–920, (2003).
46. Rosebraugh, C. J., Flockhart, D. A., Yasuda, S. U. & Woosley, R. L. *Olanzapine-induced rhabdomyolysis*. *Ann. Pharmacother.* **35**, 1020–1023, (2001).
47. S. Nassir Ghaemi, MD, *Quetiapine-Related Tardive Dyskinesia | American Journal of Psychiatry*;158(10):1737-1737. (2001).
48. Bourgeois, James A. *Neuroleptic Malignant Syndrome Following Administration of R...* : *Journal of Clinical Psychopharmacology* 23 (3) :p315-317 (2003).
49. Engel, J. & Berggren, U. *Effects of Lithium on Behaviour and Central Monoamines*. *Acta Psychiatr. Scand.* **61**, 133–143, (1980).
50. ANSM, *SMR et ASMR*. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=66238671>., consulté le 17 janvier 2023.

51. Pharmacomédicale, *Anticholinergiques*. Disponible sur:<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticholinergiques-2>, consulté le 6 février 2022.
52. AVRIL, J. *Evaluation de la conformité de la prescription et de la dispensation des correcteurs anticholinergiques prescrits dans les syndromes extrapyramidaux induits par les neuroleptiques*, [Thèse d'exercice], Angers, France, Université d'Angers, (2019).
53. CPCMS, *Les autres missions du pharmacien d'officine – Guide de stage de pratique professionnelle en officine*. <https://cpcms.fr/guide-stage/knowledge-base/les-autres-missions-du-pharmacien-dofficine/>, consulté le 3 janvier 2023.
54. IMBERT, T., *Les tremblements associés aux psychotropes et la place du pharmacien dans leur prise en charge ; étude de cas cliniques et de la littérature*, [Thèse d'exercice], Rouen, France, Université de Rouen Normandie (2021).
55. La revue du praticien : *Syndrome parkinsonien dû aux médicaments*. Disponible sur:<https://www.larevuedupraticien.fr/article/syndrome-parkinsonien-du-aux-medicaments>, consulté le 3 février 2023.
56. J.Courtin, C.Paumier, A.Pilliez, C.Pollet, *Evalutation de la prescription des correcteurs anticholinergiques dans un établissement de santé mentale, EPSM Lille Métropole*, (2014).
57. de Gernay, S., Montastruc, F., Carvajal, A., Lapeyre-Mestre, M. & Montastruc, J.-L. *Drug-induced parkinsonism: Revisiting the epidemiology using the WHO pharmacovigilance database. Parkinsonism Relat. Disord.* **70**, 55–59, (2020).
58. CADDEO Bérangère, *Communication pharmacien patient à l'officine : situation actuelle et édition d'un guide pratique*, [Thèse d'exercice], Grenoble, France, Université Grenoble Alpes, UFR de pharmacie de Grenoble, (2017).
59. MARTINS Stélie, *Perception par les patients des effets indésirables médicamenteux*, [Thèse d'exercice], Saint- Etienne, France, Université de Saint-Etienne, (2014)
60. Bousso A, Chenivresse C, Barnig C, *Place des interventions non médicamenteuses dans l'asthme*, Presse Médicale; 48(3, Part 1):282-92. (2019).
- 61.Turc, J. D. *Activités physiques et maladie de Parkinson. Prat. Neurol. - FMC* **12**, 261–266, (2021).

RESUME

Contexte : Le trouble bipolaire est une pathologie psychiatrique handicapante ayant un impact non négligeable sur la qualité de vie du patient. Le lithium associé aux neuroleptiques est alors une des stratégies thérapeutiques proposée. Le syndrome pseudo-parkinsonien induit par cette association est un effet indésirable fréquent et facilement visible au comptoir. Les missions du pharmacien d'officine portent sur la dispensation des médicaments, le conseil et l'accompagnement associé. La vigilance au comptoir afin de détecter les signes d'un syndrome pseudo-parkinsonien est primordiale pour assurer l'accompagnement des patients. La communication avec ces derniers est également indispensable à l'identification des effets indésirables afin de proposer une alternative non médicamenteuse ou une orientation vers le médecin.

Objectif : Cette enquête a pour objectif de déterminer les connaissances et le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients traités par l'association lithium-neuroleptique et présentant un syndrome pseudo-parkinsonien.

Matériel et méthodes : Cette enquête observationnelle descriptive a été réalisée auprès de 32 pharmacies d'officine dans les régions de Nouvelle-Aquitaine, Bretagne, Centre-Val-de-Loire et Bourgogne-Franche-Comté. Le recueil des données s'est déroulé du 30 juin 2022 au 1^{er} décembre 2022 à l'aide d'un questionnaire anonyme en ligne et en format papier.

Résultats : Sur les 32 officines interrogées, 29 suivaient un total de 96 patients traités par l'association lithium-neuroleptique. Seules 10 officines (34,5%) indiquaient avoir des patients souffrant d'un syndrome pseudo-parkinsonien sous ces traitements (sur 34 patients suivis) soit une estimation entre 13 (38%) et 25 (74%) patients dont 11 patients traités par un correcteur anticholinergique. Treize pharmaciens (44,8%) ne savaient pas répondre (48 patients suivis). La manifestation motrice rapportée comme la plus fréquente du syndrome pseudo-parkinsonien était le tremblement seul (25 réponses) ou associé à la rigidité (2 réponses), identifié notamment sur l'attitude du patient au comptoir. La moitié des pharmaciens pensent que ces effets sont fréquents voir très fréquents et que même si les patients ne s'en plaignent pas, ils ont malgré tout un impact dans leur quotidien. Dix-sept pharmacies (58,6%) pensent apporter une aide pour améliorer la qualité de vie de ces patients majoritairement par une orientation vers un médecin (11 réponses) et une écoute (8 réponses) et 9 conseillent des alternatives non médicamenteuses type relaxation, activités physiques ou phytothérapie. Aucun entretien pharmaceutique sur cet aspect n'est proposé. Parmi les freins évoqués par les pharmaciens pour améliorer la prise en charge de ces patients, on retrouve majoritairement : le manque de connaissances et de formations (14 réponses) et le manque de temps (9 réponses) ainsi que des difficultés de communication avec les patients.

Conclusion : Les patients souffrant du syndrome pseudo-parkinsonien induit par l'association lithium-neuroleptique sont peu nombreux ce qui complique le rôle du pharmacien d'officine pour améliorer leur prise en charge du fait de difficultés de communiquer avec les patients souffrant de trouble bipolaire ou encore du manque de temps et de connaissance sur les alternatives non médicamenteuses possibles. La vigilance du pharmacien au comptoir reste indispensable à cette prise en charge. La mise en place d'entretiens pharmaceutiques semble être une alternative qui pourrait sans doute améliorer la prise en charge iatrogène du trouble bipolaire.

Mots-clés : Lithium-neuroleptique – Syndrome pseudo-parkinsonien – Prise en charge - Officine

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :