Neuroleptiques chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune : évaluation pharmaco-épidémiologique de l'utilisation et des risques associés

François Montastruc

▶ **To cite this version:**

François Montastruc. Neuroleptiques chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune : évaluation pharmaco-épidémiologique de l'utilisation et des risques associés. Pharmacologie. Université de Bordeaux, 2017. Français. NNT : 2017BORD0621 . tel-01589673

HAL Id: tel-01589673
https://theses.hal.science/tel-01589673

Submitted on 18 Sep 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

université de BORDEAUX

Année 2017

THÈSE PRÉSENTÉE POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

École doctorale : Sociétés, Politique, Santé Publique (SP2)

Spécialité Pharmacologie option Pharmaco-épidémiologie, Pharmacovigilance

Par **François MONTASTRUC**

Neuroleptiques chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune : évaluation pharmaco-épidémiologique de l'utilisation et des risques associés

Sous la direction de : **Monsieur le Professeur Bernard Bégaud**

Co-directeur : **Monsieur le Professeur Antoine Pariente**

Soutenue le 16 Juin 2017 à Bordeaux

Membres du jury

Madame le Professeur Joëlle Micaleff-Roll	Rapporteur
Monsieur le Professeur Régis Bordet	Rapporteur
Monsieur le Professeur Olivier Blin	Examinateur
Monsieur le Professeur Nicholas Moore	Examinateur
Monsieur le Professeur Antoine Pariente	Codirecteur
Monsieur le Professeur Bernard Bégaud	Directeur

A Jeanne : merci de m'avoir soutenu pendant ces années de thèse, sois assuré de mon Amour immense et de mon admiration, vraiment toi aussi

« You make my life a better dance… » !

A mes trésors de ma vie, à mon grand Théodore, à ma douce Camille et à toi que j'ai hâte de rencontrer en Juin

Dédicace particulière de la thèse

A mon père et mon grand-père Papaul, pour tout ce que vous m'avez transmis comme pistes de vie. Cette thèse s'inscrit, je crois, dans le chemin que vous avez tracé en pharmacologie à Toulouse. Je vous remercie de m'avoir donné le goût de cette belle discipline. J'espère pouvoir continuer à appliquer et à poursuivre ce que vous m'avez donnez pour ma vie de famille et de médecin pharmacologue.

Remerciements

À madame le Professeur Joëlle Micaleff-Roll, rapporteur

Chère Joëlle, je suis très honoré que tu aies accepté d'être rapporteur de ce travail. Ton expérience en pharmacoépidémiologie et en neuropsychopharmacologie enrichira la réflexion de ce travail de thèse. Accepte mes plus sincères remerciements.

À monsieur le Professeur Régis Bordet, rapporteur

Cher Maître, je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant d'être rapporteur de mon travail. Votre savoir en pharmacologie clinique et en particulier en neuropsychopharmacologie ajoutera indéniablement des éléments aux réflexions de la thèse, et plus largement à la question de l'utilisation des médicaments psychotropes. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.

À monsieur le Professeur Nicholas Moore, examinateur

Cher Maître, je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury. Votre très grande expertise sur le médicament et en particulier en pharmaco-épidémiologie fournira assurément des éléments de discussion à cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.

À monsieur le Professeur Olivier Blin, examinateur

Monsieur, je vous remercie d'avoir accepté spontanément de participer à ce jury. Votre approche de la pharmacologie clinique et de la neuro-psychiatrie apportera à ce travail de thèse un complément enrichissant. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.

À monsieur le Professeur Antoine Pariente, Co-Directeur

Cher Antoine, je te remercie de m'avoir accompagné avec patience et soutenu pendant cette thèse. Je souhaite bien-sûr continuer à collaborer avec toi et je crois que les occasions ne manqueront pas ! Un grand merci.

À monsieur le Professeur Bernard BÉGAUD, Directeur

Cher Maître, je veux vous remercier pour votre soutien et bienveillance au cours de ces années de thèse. J'ai eu le plaisir et la chance d'être votre élève, de recevoir votre enseignement et vos conseils de qualité qui au-delà des travaux de thèse, assure une transmission des savoirs en pharmacologie. Je vous en suis très reconnaissant.

A tous les membres du Service de Pharmacologie Médicale et Clinique de Toulouse, Professeurs, Maitres de Conférences, Assistants, Praticiens Hospitaliers, Praticiens Attachés, Internes, Statisticiens, Techniciens et Secrétaires pour le bonheur de travailler et progresser avec vous tous les jours. Merci.

Table des matières

Remerciements ____ *4*

Table des matières ____ *7*

Abréviations ____ *12*

1. Introduction générale ____ *13*

1.1 Identification du problème ____ **13**

1.2 Intérêt et originalité du problème ____ **14**

1.2.1 Evaluation chez l'enfant et l'adolescent ____ 14

1.2.2 Effets indésirables et évaluation des mécanismes d'action ____ 14

1.2.3 Evaluation chez la femme enceinte ____ 15

1.3 Objectif du travail ____ **15**

1.4 Enjeux, questions posées ____ **15**

2. Contexte ____ *16*

2.1 Etat de l'art ____ **16**

2.1.1 Histoire et définition des neuroleptiques ____ 16

2.1.2 Pharmacologie des neuroleptiques ____ 18

2.1.3 Indications des neuroleptiques ____ 19

2.1.4 Effets indésirables sous neuroleptiques ____ 21

2.1.5 Particularités des neuroleptiques chez l'enfant et l'adolescent ____ 28

2.1.6 Particularités des neuroleptiques chez la femme enceinte ____ 31

2.2 Travaux précédents ____ **32**

2.2.1 Chez l'enfant et l'adolescent, adulte jeune ____ 32

2.2.2 Chez la femme enceinte ____ 33

2.2.3 Le concept d'étude de PharmacoEpidémiologie – PharmacoDynamie (PE-PD) ____ 35

2.3 Objectifs ____ **35**

Publication 1: Antipsychotics use: 2006-2013 trends in prevalence and incidence and characterization of users ____ *37*

2.4 Résumé détaillé en français ____ **37**

2.5 Article soumis à European Journal of Clinical Pharmacology ____ **39**

2.5.1 Introduction 39
2.5.2 Methods 39
2.5.3 Results 42
2.5.4 Discussion 44
2.5.5 References 48
2.5.6 Tables / Figures 51
2.5.7 Supplemental Data 56

2.6 Remarques complémentaires sur l'article 64

2.6.1 La distinction entre les neuroleptiques de première et deuxième génération a-t-elle une réalité ? 64
2.6.2 Des neuroleptiques à distinguer au niveau psychopharmacologique 64
2.6.3 La propriété latérale atropinique des neuroleptiques a-t-elle un intérêt clinique ? 66
2.6.4 Perspectives 67

3. Publication 2: Atropinic (Anticholinergic) Burden in Patients taking antipsychotic(s) 69

3.1 Résumé détaillé en français 69

3.2 Article soumis à Fundamental and Clinical Pharmacology 70

3.2.1 Introduction 70
3.2.2 Methods 71
3.2.3 Results 72
3.2.4 Discussion 74
3.2.5 Conclusion 76
3.2.6 References 77
3.2.7 Tables/Figures 79

3.3 Remarques complémentaires sur l'article 81

3.3.1 Similitudes et différences des résultats avec l'étude DRUG-SAFE sur l'utilisation des neuroleptiques (Publication 1) 81
3.3.2 La base régionale de pharmacovigilance peut-elle être considérée comme une base de prescription médicamenteuse ? 82
3.3.3 Perspectives 84

4. Publication 3: Signal of Gastrointestinal Congenital Malformations with Antipsychotics after Minimising Competition Bias: A Disproportionality Analysis Using Data from Vigibase ® 85

4.1 Résumé détaillé en français 85

4.2 Article publié dans Drug Safety 86

4.2.1 Introduction 86
4.2.2 Methods 88
4.2.3 Results 89
4.2.4 Discussion 91
4.2.5 Conclusion 94
4.2.6 References 95
4.2.7 Tables/figures 99
Authors' contributions 102
Compliance with Ethics Standards 102
Acknowledgements 102
4.2.8 Annexes 103

4.3 Remarques complémentaires sur l'article 104

4.3.1 Les bases de pharmacovigilance ont-t-elle un intérêt pour évaluer le risque de malformations au cours de la grossesse ? 104
4.3.2 Les points forts de l'étude 104
4.3.3 La question de l'évaluation des risques médicamenteux « faibles » avec les bases de pharmacovigilance 105
4.3.4 Deux niveaux de pertinence dans l'évaluation du risque malformatif 106

5. Publication 4: Antipsychotic use in pregnancy: Is Reproductive Safety different depending on the indication? 107

5.1 Résumé détaillé en français 107

5.2 Article soumis à *Schizophrenia Research* 108

5.2.1 Introduction 109
5.2.2 Materials and methods 110
5.2.3 Results 112
5.2.4 Discussion 115
Contributors 119
Competing interests 119
5.2.5 References 120
5.2.6 Tables/Figures 124
5.2.7 Annexes 128

5.3 Remarques complémentaires sur l'article 136

5.3.1 Complémentarité de l'utilisation de la base de pharmacovigilance VigiBase et de la base de données EFEMERIS. 136
5.3.2 Une importante utilisation des neuroleptiques antiémétiques ? 136

5.3.3 La question des médicaments nouvellement commercialisés et de leurs prescriptions chez la femme en âge de procréer : l'exemple de l'aripiprazole ____ 137

6. Publication 5: An original pharmacoepidemiologic – pharmacodynamic method: application to antipsychotic-induced movement disorders ____ 139

6.1 Résumé détaillé en français ____ 139

6.2 Article publié dans le British Journal of Clinical Pharmacology ____ 140

6.2.1 Introduction ____ 141

6.2.2 Methods ____ 142

6.2.3 Results ____ 145

6.2.4 Discussion ____ 147

6.2.5 Conclusion ____ 150

6.2.6 References ____ 151

6.2.7 Tables/Figures ____ 155

6.2.8 Supplemental data ____ 162

6.3 Remarques complémentaire sur l'article : ____ 167

6.3.1 A l'origine de la pharmacologie, le mécanisme d'action ____ 168

6.3.2 Position ambiguë de la pharmacologie clinique vis-à-vis du mécanisme d'action ____ 169

6.3.3 Une position ambivalente vis-à-vis du mécanisme d'action dans la décision de mise sur le marché du médicament ____ 172

6.3.4 La place du mécanisme d'action en pharmaco-épidémiologie ____ 173

6.3.5 Conclusion ____ 174

6.3.6 Références ____ 176

7. Conclusion ____ 177

8. Références de la thèse ____ 179

9. Annexes ____ 185

Annexe 1 : Publications de la thèse ____ 185

Articles Publiés ____ 185

Articles en revue ____ 185

Communications congrés ____ 185

Annexes 2 : Publications satellites de la thèse ____ 186

Articles Publiés ____ 186

Communications satellites de la thèse ____ 187

Abréviations

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists
ADR: Adverse Drug Reaction
ALD : Affections de Longue Durée
AMM : Autorisation de mise sur le marché
BMPPV : Base Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance
CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CPRD: Clinical Practice Research Datalink
DT : Dyskinésie tardive
EFEMERIS : Evaluation chez la Femme Enceinte des MEdicaments et de leurs RISques
EGB : Echantillons Généraliste des Bénéficiaires
EUROCAT : European Surveillance of Congenital Anomalies
HLGT: High-Level Groups Terms
HLT: High-Level Terms
IMC: Indice de Masse Corporelle
LLT: Lowest Level Terms
MedDRA: The Medical Dictionary for Regulatory Activities
MGEN : Mutuelle Générale de l'Education Nationale
NICE: National Institute for Health and Care Excellence
NL1G : Neuroleptique de première génération
NL2G : Neuroleptique de deuxième génération
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OPEPS : Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé
PE-PD : PharmacoEpidémiologie-PharmacoDynamie
PRR: Proportional Reporting Ratio
PT: Preferred Terms
ROR: Reporting Odds Ratio
SNIIRAM : Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie
SOC: System Organ Class
UMC: the Uppsala Monitoring Center
VMAT: Vesicule MonoAmine Transporter
VigiBase®: World Health Organization (WHO) Global Individual Case Safety Report (ICSR) database
WHO-ART: the WHO Adverse Reaction Terminology

1. Introduction générale

1.1 Identification du problème

En 2006, le rapport de l'OPEPS (Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé) sur le bon usage des médicaments psychotropes, soulignait l'importance de l'utilisation des psychotropes en France par rapport aux autres pays Européens. Les anxiolytiques/hypnotiques et les antidépresseurs étaient les deux classes médicamenteuses les plus consommées, mais le rapport insistait également sur la surveillance de l'usage des neuroleptiques à visée antipsychotiques (1).

Le terme de neuroleptiques désigne les médicaments psycholeptiques, c'est-à-dire des dépresseurs du psychisme actifs dans le traitement des psychoses. Ils possèdent des effets centraux, diminuant les symptômes de la psychose. Ils agissent sur les symptômes déficitaires (pauvreté du discours et de l'expression, indifférence, incurie, asocialité) et les symptômes dits productifs (délire, hallucinations, bizarreries, désorganisations du discours, agitation). Dans la classe des neuroleptiques, on distingue ceux dits de première génération, découverts et utilisés en thérapeutique à partir des années 1950 et ceux dits de deuxième génération, commercialisés à partir des années 90 (à l'exception de la clozapine qui a été découverte avant, mais remise sur le marché au début des années 90). Au niveau pharmacologique, les neuroleptiques de première génération agissent principalement comme antagonistes dopaminergique D2, alors que les deuxièmes générations se distinguent, par leur action sérotoninergique plus marquée.

Si leur prévalence vie entière d'utilisation est estimée autour de 1,3% en population générale, il semble que l'utilisation des neuroleptiques se modifie. L'étude la plus récente avait mis en évidence une augmentation de la consommation des neuroleptiques de deuxième génération en France entre 1998 et 2008 au détriment de ceux de première génération (2). Pour expliquer cette évolution, certaines études internationales suggèrent notamment une augmentation de la prescription des neuroleptiques aux âges extrêmes de la vie (3,4). En France, chez la personne âgée cette hypothèse se confirme (5,6). En revanche, les données chez l'enfant et l'adolescent (0 à 18 ans) sont plus rares. De même, dans la population des femmes en âge de procréer et des femmes enceintes, l'évaluation de l'utilisation et des

risques associés à ces médicaments psychotropes reste très limitée, que ce soit en France ou au niveau international.

1.2 Intérêt et originalité du problème

1.2.1 Evaluation chez l'enfant et l'adolescent

En France, chez l'enfant et l'adolescent (0-18 ans), les deux études les plus récentes avaient estimé la prévalence d'utilisation à 1‰ en 2003 (7) et à 3‰ en 2005 (8). Ces résultats méritaient d'être réactualisés, notamment par rapport aux récentes descriptions de l'accroissement de la prescription de neuroleptiques dans cette population dans les autres pays Européens (9,10).

1.2.2 Effets indésirables et évaluation des mécanismes d'action

Par ailleurs, la question des risques associés à cette utilisation mérite d'être posée. En effet, les neuroleptiques chez l'adulte possèdent un profil d'effets indésirables assez lourd (11,12). On peut citer les effets indésirables neurologiques (dystonie, syndrome extrapyramidal), métaboliques et endocriniens (prise de poids, diabète), cardiovasculaire (trouble du rythme, embolie pulmonaire) et le risque de décès. Ces effets indésirables sont susceptibles de se manifester également chez l'enfant et chez l'adulte jeune débutant un traitement par neuroleptique.

Afin de mieux comprendre ces effets indésirables, il existe un enjeu important dans l'évaluation des mécanismes d'action. Si le mécanisme des effets indésirables neurologiques semble plutôt bien documenté (action antagoniste dopaminergique D2 sur les voies extrapyramidales nigro-striées), les autres effets indésirables ne bénéficient pas du même consensus. Au cours de notre master 2, nous avons évalué à partir d'une méthode originale dite de Pharmaco-Epidémiologie-PharmacoDynamie (PE-PD), l'implication des récepteurs sérotoninergiques 5-HT2C et histaminergiques H1 dans l'apparition d'un diabète sous neuroleptiques. Ce premier travail nécessitait un développement afin d'affiner la méthode, Pharmaco-Epidémiologie-PharmacoDynamie (PE-PD) et de proposer une nouvelle approche dans l'évaluation du médicament.

1.2.3 Evaluation chez la femme enceinte

Dans la population des femmes enceintes, les données concernant l'utilisation et les risques associés sont également peu nombreuses. Une évaluation était donc nécessaire d'autant plus que la prescription des médicaments neuroleptiques dans ce contexte reste encore controversée. S'il est couramment admis qu'il y existe un intérêt clinique à poursuivre la prescription pour éviter une décompensation psychiatrique dans cette population, la question du risque associé sur l'issue de la grossesse (prématurité, tératogénicité) est débattue dans la littérature. L'hypothèse d'un risque malformatif sous neuroleptiques nécessitait en particulier d'être explorée. En plus de ce questionnement de « santé publique » sur ces médicaments psychotropes, ce sujet fait actuellement l'objet d'une interrogation sociale forte. Les récentes discussions et décisions des agences sanitaires du médicament, concernant les risques associés à la prise des médicaments neuropsychotropes pendant la grossesse (en particulier sur l'acide valproïque, ou les antidépresseurs) imposent une évaluation des risques pour les médicaments neuroleptiques.

1.3 Objectif du travail

Nous avons caractérisé la prévalence et les spécificités de l'utilisation des neuroleptiques en population générale, en détaillant les données chez l'enfant des médicaments neuroleptiques.

Nous avons également analysé l'utilisation des neuroleptiques chez la femme enceinte ainsi que les risques malformatifs associés à cette utilisation.

Par ailleurs, nous avons voulu développer la méthode Pharmaco-Epidémiologie-PharmacoDynamie (PE-PD) sur un effet indésirable bien décrit avec les médicaments neuroleptiques, que sont les mouvements anormaux.

1.4 Enjeux, questions posées

Après une augmentation, d'abord de la consommation des anxiolytiques/hypnotiques jusqu'au milieu des années 1990, puis de celle des antidépresseurs au milieu des années 2000, l'usage des neuroleptiques pourrait se banaliser dans la population d'enfant et d'adolescent (1) mais aussi chez la femme enceinte. En effet, les troubles psychiatriques lourds et

invalidants chez l'enfant et l'adulte jeune font l'objet d'une reconnaissance accrue par la société et l'industrie pharmaceutique (13). En parallèle, une tendance à la banalisation des indications pour cette classe de médicaments apparait nettement. Les neuroleptiques ont vu leurs indications s'étendre aux troubles de l'humeur (troubles bipolaires) et aux troubles du comportement (14). Cette extension des indications a possiblement un impact sur l'accroissement de la prescription chez les femmes en âge de procréer, et donc chez les femmes enceintes.

Dès lors, plusieurs interrogations apparaissent :

- L'usage des neuroleptiques augmente-t-il en France ? en particulier chez l'enfant et l'adulte jeune, à l'instar des autres pays Européens ou des Etats-Unis ? et chez la femme enceinte ? Existe-t-il des spécificités de cette utilisation dans ces populations particulières et quelles sont-elles ?
- Comment mieux comprendre les effets indésirables de ces médicaments ? Quelle est la place de la connaissance du mécanisme d'action dans l'approche du risque médicamenteux ?

2. Contexte

2.1 Etat de l'art

2.1.1 Histoire et définition des neuroleptiques

L'origine des neuroleptiques remontent aux travaux de Paul Ehrlich sur le bleu de méthylène, un dérivé phénothiazinique utilisé comme antipaludéen [1]. Dans les années 1930, la poursuite des recherches sur les antipaludéens, conduit à l'élaboration d'un précurseur de la phénothiazine la prométhazine douée de propriétés antihistaminiques. Par la suite, les travaux de Daniel Bovet sur la chimiothérapie antihistaminergique (élaboration du premier antihistaminique 1571 F) conduisent son collaborateur, Bernard Halpern à essayer ces médicaments chez l'homme. En collaboration avec le laboratoire Rhône-Poulenc, Bernard Halpern décrit en 1942 les propriétés antiallergiques et sédatives des antihistaminiques chez l'homme, et notamment de la prométhazine (Phenergan®) [2]. Parallèlement, le chirurgien Henri Laborit et l'anesthésiste Huguenard utilisent dans le cadre de leur méthode de « l'anesthésie potentialisée » et de « l'hibernation artificielle » la prométhazine pour prévenir

le choc opératoire. Henri Laborit décrit alors le « désintéressement » de ses patients lors d'une anesthésie sous prométhazine. En 1950, riche de son expérience sur les antihistaminiques, le laboratoire Rhône-Poulenc et son chercheur Pierre Koetschet mettent au point une substance particulièrement efficace sur l'animal, le composé 4560 RP, baptisé chlorpromazine, afin d'être utilisé par Henri Laborit en pré-anesthésie [3]. Très vite, le chirurgien envisage son utilisation en psychiatrie, le premier neuroleptique est né.

La chlorpromazine Largactil® est testée seule pour la première fois en psychiatrie par le Professeur Jean Delay et son assistant à l'Hôpital Saint-Anne, Pierre Deniker chez les patients atteints de psychose [4]. L'effet recherché est un effet antipsychotique. Delay et Deniker décrivent alors un effet de *neurolepsie* des patients après administration en cures continues de chlorpromazine [5]. Cette neurolepsie se caractérise par une indifférence apparente, un retard de la réponse aux stimulations extérieures, une neutralité émotionnelle et affective, une diminution de l'initiative et des préoccupations sans altération de la conscience vigile ni des facultés intellectuelles. La révolution de la chlorpromazine est suivie rapidement par la commercialisation d'autres neuroleptiques de la même famille (les phénothiazines) ou d'autres familles comme les butyrophénones, thioxanthènes, et benzamides. Delay et Deniker classent cette nouvelle famille de médicaments au sein des médicaments psycholeptiques, c'est-à-dire qui abaissent l'activité psychique du patient. En effet, les neuroleptiques diminuent l'agitation et l'agressivité, réduisent les hallucinations et les idées délirantes et créent un état d'indifférence psychomotrice. Par ailleurs, Delay et Deniker caractérisent aussi ces médicaments par leurs effets neurologiques et végétatifs extrapyramidaux, tels que le syndrome parkinsonien, la dystonie ou l'akathisie [6].

La poursuite du développement des neuroleptiques aboutit à la commercialisation en 1971 de la clozapine Leponex®. Ce médicament est retiré du marché en 1975 par le laboratoire Novartis® à cause de ses effets hématologiques sévères, à type d'agranulocytose. Mais en 1988, l'étude de Kane et al. conduit à le remettre sur le marché sous surveillance hématologique, en 1989 aux Etats-Unis et en 1991 en France [7]. Cette étude révolutionne deux dogmes sur les neuroleptiques. D'abord, celui de l'équivalence en termes d'efficacité des neuroleptiques entre eux n'existe plus (l'essai clinique montre une supériorité de la clozapine). Puis, la définition de Delay et Deniker sur les effets indésirables extrapyramidaux des neuroleptiques est remise en question (la clozapine possèderait un fort effet antipsychotique sans induire un parkinsonisme franc). On parle alors de neuroleptique

« atypique » pour la clozapine [8]. Cet argument d'atypicité sera repris pour les commercialisations, plus récents, de l'olanzapine (Zyprexa®), la rispéridone (Risperdal®), la quétiapine (Xeroquel®) et de l'aripiprazole (Abilify®). Le risque de syndrome extrapyramidal pourrait être plus faible avec ces neuroleptiques dits de « deuxième » génération, mais les effets indésirables endocriniens (prise de poids et diabète) sont majorés par rapport aux neuroleptiques de « première » génération.

2.1.2 Pharmacologie des neuroleptiques

Si la découverte du premier neuroleptique (la chlorpromazine) date de 1950, il faut attendre les années 1960 et les travaux du suédois Arvid Carlsson sur la dopamine pour expliquer l'action pharmacologique de ces médicaments [9]. Ceux-ci montrent une transmission dopaminergique nigro-striée altérée dans la maladie de Parkinson. Cette maladie neurologique est caractérisée par un syndrome extrapyramidal, se manifestant par la triade : akinésie, hypertonie et tremblements. Ce syndrome, aussi appelé syndrome parkinsonien, est reproduit par l'administration de réserpine. En réalité, la réserpine inhibe de façon irréversible les transporteurs VMAT-1 et 2 (Vesicule Monoamine transporter) et empêche ainsi le stockage vésiculaire des monoamines dont la dopamine. En conséquence, les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques ne sont alors plus stimulés et un syndrome parkinsonien survient. L'observation de ces mêmes troubles avec les neuroleptiques (étymologiquement « qui affaiblit le nerf ») oriente les pistes de recherche sur une altération de la transmission dopaminergique. Finalement, les travaux successifs mettent en évidence que les neuroleptiques agissent en bloquant les récepteurs dopaminergiques D2 post-synaptiques.

Expérimentalement chez le rat, l'administration d'un neuroleptique se traduit par la catalepsie. L'animal accepte de prendre et conserve activement une attitude inhabituelle et inconfortable, imposé par l'expérimentateur. L'état d'indifférence psychomotrice et la catalepsie caractérisent expérimentalement la propriété « neuroleptique ». Ainsi, sans exception connue, les composés induisant une catalepsie chez le rat, sont doués de propriétés antipsychotiques chez l'homme.

Une autre propriété pharmacologique, le blocage des récepteurs 5-HT2, a permis de consolider l'effet antipsychotique tout en réduisant le syndrome parkinsonien associé. La transmission sérotoninergique, de façon indirecte, exerce une action inhibitrice sur l'activité des neurones dopaminergiques nigro-striataux et méso-corticaux. La suppression de cette

action inhibitrice, par antagonisme 5-HT2, conduit à une augmentation de la libération de dopamine dans le striatum. Par compétition, cette action atténue l'effet antagoniste dopaminergique D2 des neuroleptiques. De même, l'activité antagoniste 5-HT2 conduit à une intensification de l'activité dopaminergique méso-corticale pouvant palier la symptomatologie déficitaire de la schizophrénie (indifférence, retrait). Les neuroleptiques dits de deuxième génération partagent cette propriété antagoniste 5-HT2 (rispéridone, olanzapine, clozapine, quétiapine). Un autre mécanisme permet de réduire les troubles extrapyramidaux liés au blocage des récepteurs D2 striataux. Il consiste à bloquer préférentiellement les récepteurs dopaminergiques D3 (autorécepteurs). L'antagonisme D3 intensifie la transmission striatale et relativise le blocage D2 post-synaptique. A faible dose, la transmission mésocorticale est accrue, et corrige donc en partie les expressions déficitaires. Le principal neuroleptique présentant cette propriété est l'amisulpride.

Enfin, une autre stratégie pharmacologique récente développée pour limiter ces effets extrapyramidaux est l'utilisation d'un agoniste partiel dopaminergique. L'agoniste partiel va développer une activité intrinsèque intermédiaire entre celle de l'agoniste complet (dopamine) et celle d'un antagoniste (les neuroleptiques de première génération). La transmission dopaminergique est alors réduite mais n'est pas bloquée. Aujourd'hui, un seul neuroleptique commercialisé, l'aripiprazole, utilise cette stratégie.

2.1.3 Indications des neuroleptiques

Les premières utilisations de la chlorpromazine ont concerné la prise en charge des états d'agitation et des troubles psychotiques chez l'adulte. La première indication des neuroleptiques est donc la prise en charge des états psychotiques aigus ou chroniques de l'adulte. Parmi les états psychotiques chroniques, on distingue les schizophrénies, les délires chroniques non schizophréniques, les délires paranoïaques et les psychoses hallucinatoires chroniques.

Le terme de schizophrénie désigne un groupe de psychoses ayant un noyau sémiologique commun, la dissociation. Elle marque la dislocation de la vie psychique dans les différents secteurs de l'intelligence, de la pensée, de l'affectivité, du dynamisme vital, de la vie relationnelle et de l'appréhension du réel [10]. Parmi les principales manifestations de la schizophrénie, dans sa forme typique, on note, outre le syndrome dissociatif, un syndrome délirant et un syndrome autistique. Le patient peut présenter une pensée désorganisée

(impossibilité de tenir un discours suivi et cohérent) ; un comportement désorganisé (rigidité catatoniques, excitation extrême…) ; des idées délirantes (persécution, mégalomanie, pensées volées ou intrusives) ; des hallucinations (auditives, mais aussi visuelles, olfactives, tactiles ou gustatives) et un ensemble de symptômes dits "négatifs" (émoussement progressif de l'émotivité, de la communication verbale et de la volonté). Associés à ces symptômes, on peut retrouver des troubles cognitifs plus ou moins marqués.

La schizophrénie s'observe dans tous les pays et toutes les ethnies et est la plus répandue des psychoses chez l'adulte. La prévalence du trouble schizophrénique en population générale est estimé à 180/10 000 [11]. Le taux d'incidence annuelle varie entre 0,16 et 0,42 pour 1000 [12]. Les schizophrènes représentent, en France, 20 % des hospitalisations psychiatriques à temps complet et 1 % des dépenses totales de santé. L'incidence de la schizophrénie est à peu près équivalente dans les deux sexes, mais la maladie débute en moyenne 3 à 5 ans plus tôt chez l'homme que chez la femme. L'âge du premier diagnostic de schizophrénie se situe en moyenne entre 15 et 30 ans. Il s'agit donc d'un trouble mental caractéristique des jeunes adultes, mais pouvant aussi frapper les adolescents, et les enfants [13]. Nous choisirons donc dans notre travail d'évaluer préférentiellement l'utilisation des neuroleptiques et le risque lié à cette utilisation (effets indésirables) dans la tranche d'âge des 0 - 30 ans (enfants et adultes jeunes).

Dans 35 % à 40 % des cas, la schizophrénie se manifeste par un début aigu, avec bouffées délirantes. L'utilisation d'un neuroleptique (plutôt de deuxième génération) constitue alors la prise en charge pharmacologique de première intention. En dehors des troubles schizophréniques et de la bouffée délirante aiguë, les neuroleptiques possèdent comme indications chez l'adulte, la prise en charge des épisodes maniaques dans la maladie bipolaire (halopéridol par exemple) ou des troubles anxieux (cyamémazine par exemple).

Plus récemment, les neuroleptiques de deuxième génération ont fait l'objet d'un élargissement de leurs indications. On peut citer l'olanzapine, l'aripiprazole et la quétiapine présentant une indication dans la prévention des récidives chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement médicamenteux lors d'un épisode maniaque. La quétiapine est également indiquée dans la prise en charge des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires et comme traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un trouble dépressif majeur.

En plus de leurs indications, plusieurs études [14,15] montrent que les neuroleptiques sont aussi prescrits hors Autorisation de Mise sur le Marché (hors-AMM) ; par exemple dans les troubles du sommeil, la prise en charge de l'alcoolisme, les troubles alimentaires ou les troubles de la personnalité de type *borderline*. Chez la femme enceinte, même si les neuroleptiques n'ont pas une indication spécifique, leur prescription reste acceptée en fonction de la situation clinique de la patiente.

Au niveau international, un consensus se dégage sur l'utilisation des neuroleptiques dans la prise en charge des troubles psychotiques chez l'adulte [16]. D'abord, les neuroleptiques dits de deuxième génération (NL2G) apparaissent au moins aussi efficaces que les neuroleptiques dits de première génération (NL1G). Les NL2G n'ont pas démontré leur supériorité d'efficacité par rapport au NL1G (à l'exception de la clozapine). Ensuite, en termes d'effets indésirables, les NL2G semblent plus acceptables. Troisièmement, il est retenu que les NL2G devraient faire partie des options de traitement médicamenteux de première intention des troubles psychotiques de l'adulte. Enfin, ces consensus internationaux soulignent l'insuffisance d'informations ou de preuves sur l'efficacité et les effets indésirables pour certains groupes de patients et, notamment, chez l'enfant et la femme enceinte.

2.1.4 Effets indésirables sous neuroleptiques

Selon l'Organisation Mondiale de la santé (OMS), un effet indésirable est défini comme une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique.

Comme souligné précédemment, les neuroleptiques (NL1G et NL2G) ont un profil d'effets indésirables lourd ; certains de ces effets étant extrêmement fréquents [17]. Leur symptomatologie d'expression et leur risque de survenue sont en partie liés à la structure chimique du neuroleptique. On distingue donc plusieurs familles chimiques dont les principales sont : les phénothiazines (dérivés de la chlorpromazine Largactil°), les thioxanthènes (flupentixol Fluanxol° et zuclopenthixol Clopixol°), les butyrophénones (halopéridol, Haldol°), les benzamides (dérivés du sulpiride Dogmatil°), les diazépines, oxazépines et dibenzothiazépines (clozapine, loxapine, olanzapine, quétiapine, asénapine) et une classe hétérogène regroupant l'aripiprazole, le pimozide, le sertindole et la rispéridone. La palipéridone est, elle, un métabolite de la rispéridone.

- ***Mouvements anormaux***

Comme souligné plus haut, les premiers effets indésirables des neuroleptiques ayant été décrits sont de type neurologique, avec les mouvements anormaux. On en distingue principalement quatre catégories. Les ***dystonies aiguës*** surviennent dès les premières prises, et se caractérisent par la survenue de spasmes musculaires, intermittents ou soutenus, ce qui provoque des mouvements ou des postures anormaux lors de contractions prolongées Les mouvements peuvent devenir brefs, avoir des caractéristiques de la chorée et évoquer les dyskinésies aiguës qui sont des manifestations moins typiques. Les dystonies aiguës se localisent avec prédilection sur l'extrémité céphalique, mais peuvent s'étendre aussi à la musculature du tronc et des membres (torticolis spasmodiques, crises oculogyres, trismus…). [18]. La prévalence est estimée à environ 10% des patients et serait plus forte aves les neuroleptiques les moins atropiniques, tant chez l'homme que chez l'enfant [19]. Les dystonies aiguës sont cliniquement plus sévères, plus généralisées chez l'enfant et l'adolescent, alors que chez l'adulte, l'atteinte est plus focalisée à l'extrémité céphalique. Cet effet indésirable cède à la suggestion ou à l'administration d'un antiparkinsonien atropinique par voie parentérale. Le mécanisme physiopathologique des dystonies aiguës, n'est pas clairement établi chez l'homme. L'hypothèse classique avance un déséquilibre striatal dopamino-cholinergique dans le sens d'une activité paradoxale hyperdopaminergique et hypercholinergique. Cette activité paradoxale en présence d'antagoniste dopaminergique D2 s'expliquerait par le fait qu'une partie des récepteurs dopaminergiques est bloquée et provoque une hypercholinergie, alors qu'une autre partie des récepteurs, hyperactivés par la dopamine libérée en plus grande quantité (mécanisme de compensation), est responsable des dystonies aiguës.

Le ***parkinsonisme ou syndrome parkinsonien*** s'observe surtout dans les premières semaines ou les premiers mois de traitement neuroleptique. Il se caractérise par la triade du syndrome parkinsonien, l'akinésie, la rigidité et le tremblement. L'akinésie est la manifestation la plus précoce et la plus commune (parfois la seule marque du syndrome parkinsonien). Elle se caractérise par une attitude figée, un faciès immobile, une démarche sans balancement des bras. La rigidité suit généralement l'akinésie, elle est dite plastique, atteint les extrémités, le cou, le tronc et s'accompagne ou non du phénomène de la roue dentée. Enfin, le tremblement sous neuroleptique est habituellement un tremblement d'attitude proche du tremblement essentiel d'attitude (fréquence modérée 6-10 Hz). Parfois,

seule une akinésie discrète et isolée est présente comme manifestation du syndrome parkinsonien sous neuroleptique [20]. L'akinésie est à relier à l'indifférence psychique décrite par DELAY et DENIKER sous chlorpromazine.

Syndrome d'imprégnation neuroleptique et le faciès « Largactilien » par REVOL 1956 [21]
« L'activité psychomotrice des malades demeure ralentie ; ils sont économes en gestes, avares en paroles (…). Les sujets présentent une lassitude, une fatigue généralisée qui limitent leurs déplacements et leurs initiatives »

La topographie des troubles est plutôt bilatérale contrairement à la maladie de Parkinson. On estime que la prévalence est autour de 20% avec les neuroleptiques de première génération [22]. Concernant les neuroleptiques de deuxième génération, les premiers résultats montraient une fréquence de survenue plus faible de parkinsonisme [23], mais les données actuelles semblent modérer cette distinction entre première et deuxième génération [24]. En réalité, la distinction (première *versus* deuxième génération) n'est pas cliniquement pertinente, du fait des variations, parfois très marquées, existant entre les différents neuroleptiques en fonction de leurs profils pharmacologiques. Le parkinsonisme s'expliquerait principalement par l'action antagoniste dopaminergique D2 au niveau des voies nigro-striées. Ces effets pourraient être modulés par les activités sérotoninergiques 5-$HT_{2A/C}$ et atropiniques (anti-muscariniques) de certains neuroleptiques [25]. La prise en charge de ces syndromes parkinsoniens se fait soit par réduction de doses de neuroleptiques mais cèdent aussi partiellement avec les antiparkinsoniens atropiniques.

Les dyskinésies tardives (DT) sont observées lors d'expositions prolongées (au moins trois mois). Ils se caractérisent par l'existence de mouvements anormaux involontaires de type choréo-athétosique atteignant la face, (à l'exception de la partie supérieure), surtout la langue, mais également d'autres parties du corps (membres, tronc). Les DT surviennent au cours ou à l'arrêt des traitements par neuroleptiques et peuvent persister plusieurs mois ou années après l'arrêt des neuroleptiques. On distingue trois expressions cliniques du syndrome : *la dyskinésie oro-faciale*, *les mouvements choréo-athétosiques des membres* et du tronc et les *mouvements anormaux dystoniques*. La prévalence est estimée à 30% des patients avec les neuroleptiques de première génération et à 20% avec ceux de deuxième génération [26], ces chiffres sont évidemment plus faibles pour les dyskinésies sévères. Au niveau

physiopathologique, les DT seraient en lien avec une hyperdopaminergie et un hypofonctionnement cholinergique. Le blocage chronique des récepteurs dopaminergiques D2 par les neuroleptiques serait à l'origine d'une hypersensibilisation de ces récepteurs post-synaptiques, notamment au niveau striatal. Parallèlement, ce blocage chronique va induire un mécanisme de rétrocontrôle et une augmentation de l'activité dopaminergique pré-synaptique, à l'origine de ces DT. Les antiparkinsoniens atropiniques en renforçant l'hyperdopaminergie/hypofonctionnement cholinergique sont sans action ou peuvent aggraver ces DT. La prise en charge pharmacologique la plus efficace reste la prescription d'un antagoniste D2 puissant (ou « incisif », type lévomépromazine NOZINAN) mais cette option renforce l'hypersensibilisation dopaminergique D2. La prescription s'oriente plutôt actuellement vers la tétrabénazine XENAZINE°, médicament aux propriétés proches de la réserpine. Les benzodiazépines ou les bêtabloquants ont une efficacité très modeste dans les DT.

L'akathisie est une incapacité à rester quelque temps dans la même position, assise ou débout. L'akathisie fait référence à un besoin subjectif de bouger, de type compulsif. Parfois le besoin de marcher est permanent et ne s'accompagne d'aucun repos, on parle de ***tasikinésie.*** L'appartenance de l'akathisie aux autres mouvements anormaux extrapyramidaux est encore discutée, mais elle est plausible du fait de l'existence d'une akathisie dans la maladie de Parkinson. L'expression motrice volontaire procure un soulagement provisoire de la sensation de malaise intérieur [18]. L'apparition se fait précocement après l'introduction du neuroleptique, mais peut survenir tardivement en cas de sevrage d'un médicament atropinique antiparkinsonien. Un syndrome parkinsonien est souvent associé. La prévalence serait plus forte avec les neuroleptiques de première génération (25%) [27], qu'avec ceux de deuxième génération. Cependant, certains neuroleptiques récemment commercialisés, comme l'aripiprazole, l'asenapine ou la lurasidone, semblent induire d'avantage d'akathisie [28]. La physiopathologie de ce symptôme est moins bien connue que celle des autres mouvements anormaux. L'hypodopaminergie striatale est actuellement avancée pour expliquer ce symptôme. La prise en charge médicamenteuse repose également sur la prescription de médicaments antiparkinsoniens de type atropinique.

- ***Effets indésirables endocriniens et métaboliques***

Les neuroleptiques sont aussi à l'origine d'effets indésirables de type endocrinien et métabolique. Les premiers sont liés indirectement à une **hyperprolactinémie** transitoire et réversible à l'arrêt du traitement. Cette hyperprolactinémie, secondaire à l'antagonisme dopaminergique D2, est à l'origine d'un effet antigonadotrope (baisse de la testostérone plasmatique). Il en résulte de façon plus ou moins marquée une dysménorrhée, une galactorrhée, une gynécomastie, une impuissance ou une frigidité. L'hypogonadisme chronique peut être à l'origine de déminéralisation osseuse et d'ostéoporose. Cet effet s'explique par la levée de l'inhibition dopaminergique des antagonistes dopaminergiques D2au niveau de la voie tubéro-infundibulaire. L'halopéridol et son dérivé de deuxième génération la rispéridone sont les neuroleptiques les plus pourvoyeurs d'hyperprolactinémie [29].

Les neuroleptiques exposent également à des **prises de poids** (parfois largement supérieures à 10 Kg), à des **hyperglycémies et à la survenue de diabète**. Ce risque métabolique est supérieur avec les deuxièmes générations, et, notamment, par ordre décroissant avec l'olanzapine, la clozapine, la rispéridone et la quétiapine. L'apparition d'un surpoids ou d'une obésité pourrait s'expliquer par l'activité antagoniste histaminergique H1, une hyperprolactinémie et une hyperleptinémie. Chez l'adulte, plusieurs études estiment qu'à dix semaines de traitement, un tiers des patients ont une prise de poids entre 7 et 10% du poids initial sous clozapine et olanzapine [30].

Concernant le risque de diabète sous neuroleptiques, notre travail de master 2 de type PE-PD (PharmacoEpidémiologie-PharmacoDynamie) dans la base mondiale de PharmacoVigilance Vigibase® a permis de mettre en évidence une association entre le niveau d'occupation des récepteurs 5-HT2C et H1, et le risque de diabète induit. Il semblerait que, pour un neuroleptique, plus le niveau d'occupation pour les récepteurs 5-HT2C et H1 est important, plus le risque de diabète induit est lui-même important. On estime qu'au bout de cinq ans, un tiers des patients adultes traités par clozapine développent un diabète. Les facteurs de risque de diabète chez un patient adulte schizophrène traité par neuroleptique seraient : un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m^2 avant l'instauration du traitement, une prise de poids de plus de 10 % du poids initial au cours du traitement, un antécédent personnel d'intolérance au glucose et/ou d'hypertension artérielle et un antécédent familial de diabète.

- ***Effets atropiniques***

Les neuroleptiques possèdent tous des propriétés latérales atropiniques, plus ou moins marquées, à l'origine d'effets périphériques et/ou centraux. Au niveau des fibres musculaires lisses, les neuroleptiques peuvent ainsi induire : une diminution du péristaltisme pouvant déclencher au niveau intestinal une constipation pouvant se compliquer d'une occlusion intestinale ; une rétention urinaire pouvant se compliquer d'infections urinaires ; une broncho-dilatation ; une mydriase pouvant induire une photophobie, voire un glaucome aigu. Ils peuvent aussi être à l'origine d'hyperthermie et d'une diminution des sécrétions exocrines (diminution de la transpiration et xérostomie). Au niveau central, ces propriétés atropiniques peuvent être à l'origine de confusion, de désorientations, d'hallucinations, d'agitation et de délire. Au niveau cognitif, des troubles mnésiques, notamment une altération de la mémoire verbale et des perturbations attentionnelles peuvent aussi apparaitre [31].

- ***Neutropénie/agranulocytose sous clozapine***

La clozapine nécessite une surveillance hématologique particulière du fait du risque de neutropénie (polynucléaires neutrophiles <1,5G/l), voire d'agranulocytose (polynucléaires neutrophiles <0,3G/l) pouvant être parfois d'évolution fatale. Environ 2,7% des patients sous clozapine développent une neutropénie. La moitié de ces neutropénies surviennent lors des 18 premières semaines, et les trois-quarts au cours de la première année [32]. Environ 0,8% des patients sous clozapine présentent une agranulocytose. Le mécanisme de cet effet indésirable potentiellement « grave » est mixte. Les neutropénies/agranulocytoses acquises sont induites pour une partie par un mécanisme de cytotoxicité directe (en lien avec les métabolites de la clozapine) et pour une autre par médiation immunitaire. Il semble que le mécanisme dominant pour la clozapine soit plutôt immuno-allergique, ce qui expliquerait pourquoi les neutropénies/agranulocytoses sont souvent qualifiés d'effets indésirables « non-dose dépendants ». La formation du complexe médicament-anticorps sur les granulocytes entraîne la destruction de ces cellules. Ce mécanisme nécessite une sensibilisation antérieure et met en jeu le système immunitaire HLA [33]. Il existe un déterminisme génétique par rapport au système HLA, les patients présentant les allèles des sous-types HLA B16- B38 – DQB1-DR4 –DRW3 étaient plus susceptibles de développer une agranulocytose sous clozapine. Par exemple, les ashkénazes ont une probabilité plus forte de développer cet effet indésirable du fait de la prévalence relativement élevé de l'allèle HLA-B38 (environ 16% de la

population des ashkénazes) [34]. Le risque de décès suite à cet effet indésirable a été considérablement réduit suite à la mise en place d'une surveillance clinique et biologique (Numération formule sanguine) systématique lors des premiers mois de prise en charge par clozapine. En Angleterre, le risque de décès est actuellement de moins de 1 pour 10 000 patients exposés [35]. D'autres neuroleptiques peuvent également être à l'origine de neutropénies/agranulocytoses, en particulier les phénothiazines (chlorpromazine), mais de façon moins fréquentes. Le mécanisme est là aussi mixte, mais la cytotoxicité acquise serait prédominante.

- ***Autres effets indésirables***

Parmi les autres effets indésirables, on décrit un **effet sédatif**, plus intense avec certains neuroleptiques, comme les phénothiazines (chlorpromazine ou lévomépromazine).
Les effets cardiovasculaires sont également non négligeables. Les neuroleptiques peuvent être à l'origine **d'hypotensions artérielles** (par effet alphabloquant), surtout lors d'utilisation par voie injectable chez les patients agités, **d'allongement de l'intervalle QT** de l'électrocardiogramme et troubles du rythme cardiaque ventriculaire graves (torsades de pointes). Les neuroleptiques exposent aussi à un **risque de myocardite et d'accident thromboembolique veineux.** Les neuroleptiques augmentent le risque **d'accident vasculaire ischémique,** en particulier chez la personne âgée souffrant de démence**.** Ce risque semble similaire entre les premières et deuxièmes générations même si ce risque a d'abord été décrit avec les deuxièmes générations [36,37].

Chez la personne âgée notamment, les neuroleptiques peuvent entrainer des **troubles de la déglutition** exposant à une perte de poids ou à un risque des fausses routes et de **pneumopathie.**

Le profil d'effets indésirables est complété par des **atteintes muscul**aires (pouvant aller jusqu'à une rhabdomyolyse), des **hypothermies, des cataractes précoces, des hypothyroïdies** et des **réactions d'hypersensibilités** (surtout avec les phénothiazines).

Enfin, ces médicaments exposent également, mais très rarement au **syndrome malin des neuroleptiques**. Ce syndrome rarissime associe une hyperthermie (souvent à plus de 40°C), une rigidité extrapyramidale très importante, avec ou non des dyskinésies associées, des sueurs profuses, des troubles tensionnels, cardiaques, respiratoires et une altération de la conscience.

2.1.5 Particularités des neuroleptiques chez l'enfant et l'adolescent

L'enfant (2-11 ans), l'adolescent (12-18 ans) constituent, notamment au plan neuropsychologique, des individus en développement. Les risques que font courir les médicaments dans cette population peuvent de ce fait, différer de ceux observés chez l'adulte. Pour cette raison, la règle en pédopsychiatrie, est de limiter la prescription des psychotropes aux seuls patients ne répondant pas à la prise en charge non médicamenteuse, et toujours en complément de celle-ci [38]. Les situations de menace sur la vie sociale de l'enfant, un symptôme très handicapant ou une pathologie majeure invalidante peuvent justifier l'usage de neuroleptiques. La monothérapie est, de plus, la règle. La prescription doit être réalisée avec précaution (posologie progressive et durée limitée) et sous encadrement. La balance bénéfice-risque étant différente entre l'enfant et l'adulte, l'usage des neuroleptiques doit être réévalué dans cette population régulièrement, au regard de l'AMM et des données de pharmacologie les plus récentes.

En dépit de cette règle d'économie maximale de prescription, l'utilisation des médicaments psychotropes en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent a récemment augmenté de façon importante, en Amérique du Nord et en Europe [39] ; elle concerne en particulier les médicaments neuroleptiques.

En France, de nombreux NL1G et quelques NL2G ont une indication en psychiatrie infantile (Tableau 2). On distingue des indications purement symptomatiques et transitoires, comme les états d'agitation non spécifique, et des indications de traitements plus prolongés dans le cas de comportements agressifs ou de troubles des conduites (halopéridol et rispéridone). Il existe des indications spécifiques reposant sur des études comparatives *versus* placebo. Ainsi, les tics chroniques et le syndrome de Gilles de la Tourette ont fait l'objet d'une AMM pour l'halopéridol ou le sulpiride par exemple. Les troubles autistiques avec comportements d'automutilations, d'agitation et d'agressivité ont été l'une des premières indications des NL1G. La schizophrénie à début précoce ou la schizophrénie résistante n'ont pas d'AMM particulière chez l'enfant. Concernant la schizophrénie à début précoce, on estime que sur l'ensemble des patients présentant une schizophrénie, 1% vont la développer avant l'âge de 10 ans, 4% avant 15 ans et 43% des hommes et 28% des femmes, avant 19 ans [40]. L'halopéridol, la loxapine et la rispéridone ont été étudiés dans cette indication avec des

résultats positifs. La clozapine a montré sa supériorité dans les schizophrénies résistantes malgré son profil d'effet indésirable très lourd (agranulocytose).

Si l'on retrouve dans les notifications d'effets indésirables sous neuroleptiques chez l'enfant, globalement les mêmes types d'effets que chez l'adulte, il semble qu'il existe des spécificités. Ainsi, parmi les effets indésirables extrapyramidaux, la présence de dystonies précoces pourrait être plus fréquente chez l'enfant [41]. De même, l'effet sédatif, tant des NL1G que des NL2G, semble plus marqué chez l'enfant [42]. Au niveau des données de la littérature, les effets indésirables des neuroleptiques chez l'enfant sont les mieux décrits pour les NL2G. En ce qui concerne la prise de poids, on retrouve un risque supérieur avec l'olanzapine, suivie de la clozapine, et de la rispéridone et de l'aripiprazole. Sous olanzapine, la prise de poids chez l'enfant se situe autour de 0,4 à 0,7 Kg par semaine [43,44]. Une étude chez 119 enfants et adolescents âgés de 8 à 19 ans traités par olanzapine, montre une variation à huit semaines de 20% des triglycérides, peu de variation pour le cholestérol et un doublement de l'insulinémie à jeun. Pour la rispéridone, des auteurs ont seulement retrouvé une variation de 10% des triglycérides [45]. Parmi les autres effets indésirables des neuroleptiques, on retrouve des hyperprolactinémies chez l'enfant et surtout l'adolescent, se manifestant par une galactorrhée chez la fille et une gynécomastie chez le garçon [46]. Certaines données suggèrent l'existence d'un risque d'ostéoporose précoce sous neuroleptique chez l'adolescent [47], le déficit en vitamine D étant supérieur dans cette population à celui de la population générale [48].

Finalement, à notre connaissance une seule étude montre une surreprésentation de certains effets indésirables sous olanzapine, comme la prise de poids, les effets sédatifs et les dyskinésies tardives chez l'enfant et/ou l'adolescent par rapport à l'adulte [42].

Au total, la prescription des neuroleptiques chez l'enfant et l'adolescent semble présenter plusieurs spécificités. Ne serait-ce que parce que dans cette population, les neuroleptiques font l'objet d'indications particulières. De plus, les données suggèrent l'existence chez l'enfant ou l'adolescent d'une plus grande sensibilité aux effets indésirables de type syndromes extrapyramidaux, prise de poids, diabète et risque d'ostéoporose.

Tableau 1 : Indications des neuroleptiques chez l'enfant et l'adolescent (0-18 ans)

Neuroleptiques	Indications AMM
Phénothiazines	
Chlorpromazine	> 3 ans : troubles graves du comportement avec agitation et agressivité
Cyamémazine	> 3 ans : troubles graves du comportement avec agitation et agressivité
Lévomépromazine	> 3 ans : troubles graves du comportement avec agitation et agressivité
Propériciazine	> 3 ans : troubles graves du comportement avec agitation et agressivité
Butyrophénones	
Halopéridol	Troubles graves du comportement (agitation, automutilation, stéréotypie), notamment dans le cadre des syndromes autistiques > 3 ans : Chorées (mouvements anormaux), maladie des tics de Gilles de la Tourette.
Pipampérone	> 5 ans : Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies ; délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).
Pimozide	> 6 ans : Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies), notamment dans le cadre des syndromes autistiques.
Benzamides	
Sulpiride	> 6 ans : Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) (gélule), notamment dans le cadre des syndromes autistiques
Amisulpride	Pas d'AMM chez < 18 ans ; contre-indication chez < 15 ans
Tiapride	> 3 ans : Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette > 3 ans : Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité
Thioxanthènes	
Zuclopenthixol AP	Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité.
Dibenzodiazépines et dibenzo-oxazépines	
Clozapine	> 16 ans : Patients schizophrènes résistant au traitement et patients schizophrènes qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger.
Olanzapine	Pas d'AMM
Loxapine	> 15 ans : États psychotiques aigus.et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) > 15 ans : États d'agitation, d'agressivité, et anxiété associée à des troubles psychotiques ou à certains troubles de la personnalité.
Quétiapine	Pas d'AMM
Asénapine	Pas d'AMM
Benzisoxazoles	
Rispéridone	> 5 ans : Traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique.
Quinolinones	
Aripiprazole	> 15 ans : Traitement de la schizophrénie > 13 ans : Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent pour une durée allant jusqu'à 12 semaines

2.1.6 Particularités des neuroleptiques chez la femme enceinte

Le choix de la prescription des neuroleptiques au cours de la grossesse reste encore débattu puisqu'il faut considérer à la fois la balance bénéfice/risque de ces médicaments chez la femme mais aussi chez l'enfant à naître. Le risque de rechute de la maladie en cas d'interruption du neuroleptique et celui lié à la maladie d'une part, et le risque tératogène et foeto-toxique inhérent au médicament d'autre part nécessitent une discussion multidisciplinaire pour décider de la prescription dans ces situations complexes.

Chez les femmes prenant des neuroleptiques de façon chroniques, il est traditionnellement recommandé de préparer la grossesse afin de limiter les risques. Cependant, les grossesses non planifiées surviennent plus fréquemment dans cette population qu'en population générale [49]. Il faut alors considérer la situation clinique dans son ensemble pour gérer au mieux les différents risques.

Pendant la grossesse, les troubles psychiatriques ne sont pas améliorés et la période périnatale reste une situation clinique à risque de décompensation. Il semblerait par ailleurs que la schizophrénie en elle-même puisse participer à augmenter le risque de malformation, notamment neurologique, de bas poids de naissance et de retard de croissance [50]. Dans les troubles bipolaires (autre indication des neuroleptiques), les données montrent une augmentation des complications obstétricales [51]. La période périnatale est particulièrement à risque, puisque une décompensation psychiatrique chez la mère peut avoir des conséquences sur la capacité de s'occuper de l'enfant, les interactions précoces parents-enfants.

En plus de ces risques associés à la maladie psychiatrique de la mère, la prise de neuroleptique a potentiellement une influence chez l'enfant. Le risque est différent en fonction de la période d'exposition, « embryonnaire » ou « fœtale ». Le risque malformatif se situe principalement lors du premier trimestre de grossesse, c'est la période de l'organogénèse « embryonnaire ». Le risque « fœtal » sur l'évolution de la grossesse et le développement du fœtus est classiquement rattaché à l'exposition pendant les deuxièmes et troisièmes trimestres de grossesse. Ainsi l'attitude et la prise en charge de la grossesse vont être différentes en fonction de la période d'exposition. Une exposition importante aux neuroleptiques au cours du troisième trimestre de grossesse peut-être responsable d'effets

indésirables périnataux chez l'enfant (imprégnation neuroleptique avec dystonie aiguë, sédation, problèmes de succion, hyperglycémie) potentiellement graves.

Concernant la prescription des neuroleptiques pendant la grossesse, il faut aussi évoquer la prescription à visée antiémétique. En effet, les nausées et vomissements sont des symptômes typiques de la grossesse, surtout au cours du premier trimestre. Parfois, les vomissements sont très fréquents et invalidants (*hyperemesis gravidarum* ou vomissements gravidiques incoercibles), et nécessitent une prise en charge particulière avec parfois la prescription de neuroleptique. On estime que ces vomissements compliquent entre 0,3 à 1% des grossesses et représentent la première cause d'hospitalisation lors du premier trimestre de la grossesse. Ils peuvent être responsables d'une perte de poids, d'une déshydratation ou de troubles hydroélectrolytiques (type hypokaliémie). Si la prise en charge non-médicamenteuse (repos, gingembre, acupuncture) ne suffit pas, les alternatives pharmacologiques sont en première intention la doxylamine, un antihistaminique H1 et en deuxième intention le neuroleptiques dits « cachés » comme la métoclopramine ou la métopimazine ou des neuroleptiques antipsychotiques comme la chlorpromazine ou le sulpiride.

Que ce soit à visée antipsychotique ou antiémétique, le risque malformatif associé à l'utilisation des neuroleptiques reste cependant controversé et les données manquent pour l'évaluer en détail : quels neuroleptiques seraient le plus à risque ? Existe-t-il un effet de classe ? Quel est le type de malformation congénitale le plus à redouter sous neuroleptiques ? Dans notre travail, nous avons fait le choix de ne pas étudier les effets périnataux de l'exposition aux neuroleptiques.

2.2 Travaux précédents

2.2.1 Chez l'enfant et l'adolescent, adulte jeune

Les études d'utilisation menées en Amérique du Nord et en Europe soulignent une augmentation de l'utilisation des neuroleptiques dans la tranche d'âge de 0 – 18 ans. Aux Etats-Unis, entre 1996 et 2000, Patel et al. ont montré une augmentation de la prescription de neuroleptiques de 160% sur les 5 ans (et de 494% pour les NL2G) [52]. Toujours aux Etats-Unis, pour 100 consultations chez le médecin, la prescription de neuroleptiques est passée de 0,16% en 1998 à 1,07% en 2009 [53]. Une étude canadienne chez les 0-19 ans, retrouve une

augmentation de 114% de la prescription des neuroleptiques (majoritairement les NLP2G et plus particulièrement la rispéridone) entre 2005 et 2009, alors que, parallèlement, la prescription des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) s'élevait de 44% [54]. Au Royaume-Uni, dans la tranche des 0-18 ans, la prévalence de prescription des neuroleptiques est passée de 0,39 à 0,77 utilisateur pour 1000 patients entre 1992 et 2005 [55]. Cet accroissement, est également retrouvé en Italie chez les 15-20 ans [56].

En France, peu d'études ont étudié l'utilisation des neuroleptiques chez l'enfant et l'adulte jeune. En 2000, une étude transversale à partir des données de remboursement (Caisses Primaires d'Assurance Maladie), a retrouvé un taux annuel de consommation de neuroleptiques dans la tranche d'âge des 0-9 ans de 3‰ chez les garçons et de 2‰ chez les filles. Dans la tranche d'âge des 10-19 ans et des 20-29 ans, les taux étaient respectivement de 6‰ et 2% chez les garçons, de 4‰ et 1,5% chez les filles [57]. Une autre étude menée dans la base de la MGEN (Mutuelle Générale de l'Education Nationale) (n=6534) en 2003, 2004 et 2005 retrouvait une prévalence d'utilisation de 1‰ chez les 0-17 ans. La prise en charge de troubles du comportement (agressivité, impulsivité) représentait la première indication des neuroleptiques. Les psychiatres participaient à deux tiers des prescriptions [58]. La prévalence d'utilisation restait stable entre 2003 et 2005. Enfin, sur les données de remboursement de l'assurance maladie de Franche-Comté en 2005, chez les 0-18 ans (n=259 885), la prévalence estimée était de 3,3‰. Ce travail montrait de nouveau une prévalence supérieure chez les garçons que chez les filles (4,1‰ *versus* 2,5‰) [59]. Depuis ces travaux, à notre connaissance, il n'y a pas eu de réactualisation des ces données de prévalence.

2.2.2 Chez la femme enceinte

Concernant le risque de malformation congénitale lié à l'exposition aux neuroleptiques pendant la période d'organogenèse, les données de la littérature et des conférences de consensus restent encore ambivalentes. Par exemple, si le NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) et l'ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) peuvent recommander l'utilisation des neuroleptiques (principalement les NL2G), ils soulignent aussi que les données sur le risque de malformations pendant la grossesse sont encore limitées [47,48]. En France, le collège national des gynécologues obstétriciens (CNGOF) souligne qu'un risque existe peut-être avec les phénothiazines [49].

Les données récentes de la littérature montrent des résultats contradictoires. D'un côté, certains travaux sont rassurants sur le risque malformatif pour les NL1G et NL2G [50,51], mais d'un autre plusieurs études tendent à montrer un risque potentiel associé à ces médicaments [52,53].

En réalité, si le risque malformatif existe, il n'est probablement pas aussi important qu'avec d'autres médicaments comme par exemple l'isotrétinoïne ou l'acide valproïque. Ici la question pharmaco-épidémiologique, concernent peut-être un risque « faible ». Cette « faible » intensité du risque explique sans doute la variation des résultats entre les différentes études, utilisant une méthode différente. En effet, en fonction de la définition de l'exposition et de l'événement malformatif étudié, une association est retrouvée ou non. Par ailleurs, considérant que ce risque est probablement « faible », de nombreuses études souffrent d'un manque de puissance statistique (effectif d'exposés trop faible et trop peu d'évènements).

De façon plus générale, cette question du risque malformatif sous neuroleptique illustre aussi une problématique récente et moderne de pharmaco-épidémiologie. En effet, l'époque de la détection de risque « important » semble en partie révolue (sauf pour les médicaments récemment mis sur le marché). Les questions en pharmaco-épidémiologie se concentrent maintenant sur les risques rares ou très rare (ex : < 1/10.000 patients), qui nécessitent l'utilisation de méthodes et d'outils différents. S'il y a quelques années, les efforts de la pharmaco-épidémiologie se concentraient plutôt sur les effets indésirables « peu fréquents » (≤ 1/100), l'exigence clinique et sociale impose aujourd'hui de s'intéresser aux effets indésirables « rares » voire « très rares ». Cette modification d'échelle impose maintenant l'utilisation d'outils plus puissants au niveau statistique. Par exemple, l'agranulocytose sous clozapine concerne environ 0,8% des patients (effet indésirable peu fréquent ≤ 1/100) ; cet effet indésirable ne nécessitait donc pas forcément de multiplier les méthodes et des effectifs importants pour convenir de son existence et de son incidence. Actuellement, pour le risque malformatif sous neuroleptique (prévalence beaucoup plus faible), afin de statuer sur cet effet indésirable, il faut certainement utiliser des outils (base de données médicamenteuses) aux caractéristiques différentes afin d'envisager les limites propres à chaque études de pharmaco-épidémiologie.

C'est dans cette optique que nous avons décidé d'étudier le risque malformatif sous neuroleptiques.

2.2.3 Le concept d'étude de PharmacoEpidémiologie – PharmacoDynamie (PE-PD)

La pharmaco-épidémiologie se définit classiquement comme la discipline mettant en application les méthodes et les raisonnements épidémiologique(s) pour évaluer, sur de grandes populations, l'efficacité, le risque et l'usage des médicaments [60]. La pharmaco-épidémiologie s'applique aux approches descriptives (décrire un phénomène ou estimer un risque dans le contexte de la réalité), aux approches étiologiques (déterminer dans quelle mesure un médicament est susceptible de majorer un risque dans les conditions réelles de son utilisation). La pharmaco-épidémiologie moderne utilise principalement les bases de données de population de grande taille (comme celle de l'assurance maladie en France *SNIIRAM* ou la base CPRD, *Clinical Practice Research Datalink* au Royaume Uni) pour étudier le médicament en conditions réelles d'utilisation.

Si cette approche est nécessaire, elle ne résume pas l'évaluation globale du médicament en situation réelle. En effet, dans un souci de meilleure connaissance des médicaments pour une prescription plus raisonnée pour les patients, il convient de mieux connaître les mécanismes pharmacodynamiques impliqués dans ces effets favorables ou indésirables des médicaments. Actuellement, les données explicatives par rapport à ces mécanismes pharmacodynamiques, proviennent principalement des phases précliniques (études *in silico*, *in vitro* et chez l'animal) et cliniques (études d'imagerie) de l'évaluation du médicament.

Afin de compléter ces données, nous avons développé une approche originale de pharmacologie transversale couplant les données de pharmacodynamie et les données de pharmaco-épidémiologie. Cette méthode, appelée PharmacoEpidémiologie-PharmacoDynamie (PE-PD), a été testée dans la base de données mondiale de pharmacovigilance de l'OMS (VigiBase®) pour étudier le mécanisme pharmacologique potentiellement à l'origine des cas de diabète sous neuroleptique.

2.3 Objectifs

L'objectif général du projet était d'étudier l'utilisation et les risques associés à l'utilisation des neuroleptiques en population, avec en particulier une analyse chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune d'une part, et chez la femme enceinte d'autre part.

Le travail s'est articulé autour de deux axes :

- Une approche « pragmatique » à l'aide d'études d'utilisation (analyses descriptives) ou analytiques (type cas-non cas ou exposés-non exposé)
- Une approche « explicative » en utilisant la méthode pharmaco-épidémiologie-pharmacodynamie PE-PD

Pour atteindre cet objectif, notre projet avait quatre sous-objectifs :

- **Sous-objectif 1 :** étudier la prévalence, les caractéristiques des utilisateurs, et les modalités d'utilisation des neuroleptiques en population générale, avec une analyse particulière chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune.
- **Sous-objectif 2 :** évaluer dans la base Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance le poids atropinique de notifications contenant au moins un neuroleptique
- **Sous-objectif 3 :** étudier, à partir des données de notification spontanée, le profil de sécurité (risque malformatif) des neuroleptiques chez la femme enceinte.
- **Sous-objectif 4 :** estimer, à partir de la base de données EFEMERIS (Evaluation chez la Femme Enceinte des MEdicaments et de leurs RISques), l'utilisation et le risque malformatif des neuroleptiques chez la femme enceinte.
- **Sous-objectif 5 :** évaluer, à partir des bases de données de notification spontanée, le mécanisme pharmacologique à l'origine des mouvements anormaux sous neuroleptiques, en utilisant la méthode pharmaco-épidémiologie-pharmacodynamie (PE-PD)

Publication 1: Antipsychotics use: 2006-2013 trends in prevalence and incidence and characterization of users

2.4 Résumé détaillé en français

Au cours des dernières années, plusieurs médicaments neuroleptiques de deuxième génération ont été commercialisés en France. Ces mises sur le marché se sont accompagnées d'un élargissement des indications de ces médicaments à l'ensemble du spectre des maladies psychiatriques (des troubles psychotiques aux troubles de l'humeur). Par ailleurs, ces médicaments ont, pour certains, des indications aux âges extrêmes de la vie (enfant, adolescent et personne âgée). Cette modification des indications s'est accompagnée d'une augmentation de la prescription de ces médicaments en Europe et en Amérique du Nord. En France, les données d'utilisation des neuroleptiques-antipsychotiques sont rares et anciennes, notamment dans la population des enfants et des adolescents.

L'objectif de notre étude a donc été de décrire la prévalence et l'incidence d'utilisation des neuroleptiques en France, en population générale, en utilisant les données de la base de remboursement EGB (*Echantillon Généraliste de Bénéficiaires*) sur une période 6 ans. Nous avons aussi décrit les caractéristiques médicales associées à l'utilisation de ces médicaments.

Nous avons réalisé des analyses transversales répétés annuellement des données de la base EGB (*Echantillon Généraliste de Bénéficiaires)* sur la période du 1er Janvier 2007 au 31 décembre 2013 (pour l'analyse de la prévalence) et au 31 décembre 2012 (pour l'analyse de l'incidence). Pour chaque année étudiée, les utilisateurs prévalents et incidents de neuroleptiques ont été décrits en fonction de l'âge, du genre, et en fonction du type de neuroleptiques qu'ils recevaient. Nous avons aussi décrit les médicaments coprescrits et les comorbidités associées, en particulier les comorbidités contre-indiquant l'utilisation des médicaments aux propriétés latérales atropiniques.

Les résultats sur la prévalence et l'incidence d'utilisation des neuroleptiques sont relativement concordants entre 2007 et 2013. En population générale, la prévalence reste stable puisqu'elle est de 20,7 ‰ (n= 10 252) en 2007 et de 20,5 ‰ (n= 11 015) en 2013. L'incidence a, elle, diminuée, passant de 7,3 ‰ (n=3 461) en 2007 à 6,6 ‰ (n=3 363) en 2012. Cette diminution s'explique en particulier par un ralentissement net de l'utilisation des

neuroleptiques chez la personne âgée (≥ 65 ans) : -10,3 % (-13,6 à -7,1) pour la prévalence et -12,9 % (-18,1; -6,7] pour l'incidence. Cette utilisation reste cependant très élevée dans cette population. En 2013, la prévalence était de 41,2 ‰ (39,5 à 42,9) chez les femmes et de 28,2 ‰ (23,5 to 29,9) chez les hommes. A l'inverse, si l'utilisation chez les enfants et adolescents (<16 ans) est proportionnellement plus faible, elle augmente depuis 2007, en particulier chez les garçons. La variation de prévalence était de +38,5% (20,4 à 66,2) pour les garçons et de +18,0% (-8,7 à +63,7) chez les filles. Pour l'incidence, la tendance dans cette population était aussi à l'augmentation, en particulier chez les garçons (de 1,4 ‰ [1,1; 1,8] en 2007 à 1,6 ‰ [1,3; 2,0] en 2012) mais les effectifs n'étaient pas assez importants pour atteindre la significativité statistique. Par ailleurs, l'utilisation des neuroleptiques de première génération a diminué au cours de la période d'étude de 14,1 % (-16,0 à -11,8) pour la prévalence et de 20,8 % (-23,7 à -16,3) pour l'incidence, alors que l'utilisation des deuxième génération augmentait de 28,4 % (25,3 à 32,5) pour la prévalence et de 18,2 % (13,4 à 27,0) pour l'incidence.

Nous avons également retrouvé un taux important de coprescriptions avec, en moyenne, 5 médicaments coprescrits avec le neuroleptique. En 2013, 7 % des utilisateurs prévalents présentaient une comorbidité augmentant le risque d'effets indésirables atropiniques, et 36 % avaient au moins une coprescription d'un médicament atropinique. Chez les utilisateurs incidents, les chiffres étaient de 8 % et 29 %, respectivement. La coprescription d'antiparkinsoniens atropiniques était stable sur la période d'étude pour la prévalence (13 % des utilisateurs) et l'incidence (4 % des utilisateurs).

En conclusion, notre étude met en évidence dans le contexte français le report de l'utilisation des neuroleptiques de première génération vers ceux de deuxième génération ainsi qu'une utilisation en augmentation des neuroleptiques chez l'enfant et l'adolescent. Cette extension de la prescription dans cette population vulnérable doit être prise en considération du fait du profil d'effet indésirable lourd des médicaments neuroleptiques. Par ailleurs, le nombre important de coprescriptions avec les neuroleptiques est source d'interactions médicamenteuses potentielles. Cela est vrai par exemple sur la coprescription importante et stable de médicaments aux propriétés atropiniques. Une analyse future du poids atropinique des prescriptions d'utilisateurs de neuroleptiques semble nécessaire afin de mieux appréhender le risque atropinique dans cette population.

2.5 Article soumis à European Journal of Clinical Pharmacology

François Montastruc, Anne Bénard-Laribière, Pernelle Noize, Elodie Pambrun, Fabienne Bazin, Hélène Verdoux, Marie Tournier, Bernard Bégaud, Antoine Pariente

2.5.1 Introduction

Over the two last decades, numerous and new antipsychotic agents (APs) have been marketed. Almost all share a common pharmacological mechanism, acting as antagonists of D2 dopaminergic receptors. These drugs can markedly differ according to their secondary properties. A noticeable part of first generation antipsychotics (FGAPs, e.g. chlorpromazine) express high atropinic (i.e. anti-muscarinic) activities for instance, to the contrary of most SGAPs (e.g. risperidone) which conversely present with higher antagonist 5-HT2A properties [1]. These differences in pharmacodynamics profile constituted the main reason to distinguish newly marketed SGAPs from FGAPs at the moment they were launch, with the hope they would consequently induce less movement disorders.

Between 2001 and 2005, indications of SGAPs have been widened. They are now recommended in a wide spectrum of psychiatric disorders, from psychotic to mood disorders, and can be used from youths to elders [2]. This extension of indication has been accompanied by an increasing use of APs, first in North America and then in Europe [3], which also benefit from an important supportive promotion made by the pharmaceutical firms marketing such drugs [4]. Within this growing use, off-label prescriptions are far from rare; they concern for instance patients with behavioural and psychological symptoms of dementia, anxiety, or post-traumatic disorders [5]. Despite this field is moving, few observations are available concerning the trends in use of APs in adults since the start of the 2010th.

In this context, the aim of the present study was first to investigate the trends in prevalence and incidence of APs use, and second to characterize AP use and AP users over a six-year period ending 31/12/2013.

2.5.2 Methods

Study design and data source

A cross-sectional study repeated yearly was conducted using the French reimbursement database (*Echantillon Généraliste de Bénéficiaires*, EGB) and considering data for the period from January 1st, 2007 to December 31, 2013 (for prevalence analysis) to

December 31, 2012 (for incidence analysis). The EGB database is a representative sample of the population covered by the national healthcare insurance system (approximately 90% of the whole population, irrespective of socio-economic status) obtained by 1/97th random sampling with stratification on gender and age. It contains for all beneficiaries the exhaustive recording of drug reimbursements, hospitalization data (diagnoses and dates), and the existence of some chronic diseases (*Affections de Longue Durée*, ALD, an administrative status allowing full reimbursement of health care for a given condition; *e.g.* disabling stroke, cancer, psychosis). Details on the EGB database have been described elsewhere [6,7].

In accordance with French regulations, ethics committee approval was not required for this observational study conducted on anonymized medico-administrative data.

Study population

All affiliates to the French health insurance main scheme were eligible for the analysis. This scheme covers all salaried workers and their relatives, as well as retired salaried workers and their relatives), i.e. nearly 77% of the French general population. Yearly estimates of prevalence were performed by identifying, within this population of affiliates, all patients who had at least one reimbursement of AP in the year of interest (AP prevalent users). For each AP prevalent user, the date of the first identified reimbursement within the studied year constituted the index date and the date of measurement of patient characteristics for the description of AP prevalent users. Similarly, estimates of incidence were performed by identifying all *new* antipsychotic users from this population, i.e. all patients with a first dispensing of AP (index date) and no AP dispensing identified during the year preceding it (AP incident users). The date of that first dispensing constituted the index date for the incidence analyses and the date of measurement of patient characteristics for the description of AP incident users.

Data analysis

- ***Prevalence and Incidence of antipsychotic use***

The annual prevalence of AP use was defined as the proportion of AP users (i.e. AP prevalent users as earlier defined) per 100 affiliates for the corresponding year. The annual incidence of AP use was defined as the proportion of new AP users per 100 affiliates for the corresponding year. Prevalence and incidence were first calculated overall, then according to

the type of AP used at index date (FGAPs or SGAPs), and finally for individual drugs. All incidence estimates were further stratified by gender and age.

To study temporal trends in use over the study period, 2007 estimates for prevalence and incidence were considered as reference values and the relative change from 2007 to another year was calculated using the following formula:

$$RC=[(V_2-V_1)/V_1]*100$$

where: RC is the change in prevalence or incidence relative to 2007, V_1, the 2007 value (prevalence or incidence, reference), and V_2, the value (prevalence or incidence) for the year considered.

All prevalence, incidence, and relative change estimates were quantified together with their two-sided 95% confidence intervals (95%CI); relative changes 95%CI were estimated using the percentiles bootstrap method. For these, 500 random samples with replacement from the original sample were performed. These samples were of the same size as the original sample and preserved proportional allocation according to age groups and gender. For each bootstrap sample, the relative change AP use (prevalence or incidence) was calculated. At the end of the iterative process, 500 values for relative change were obtained, and the 95%CI bounds for change corresponded to the percentiles 2.5 and 97.5 of these values. All statistical analyses were performed using SAS® software (SAS Institute, version 9.4, North Carolina, USA).

- ***Characteristics of AP users***

For all studied years, prevalent and incident AP users were described in terms of age and gender overall, and according to the type of AP received at index date (FGAPs or SGAPs). In addition, for the first and last years of the study period (2007 and 2013 for prevalence, 2007 and 2012 for incidence), they were described regarding comorbidities which *a priori* contraindicate the use of antipsychotics having marked atropinic properties (i.e. history of glaucoma, paralytic ileus, or benign prostatic hyperplasia) and regarding concurrent atropinic medications dispensed during the 30-day periods preceding or following the index date. Atropinic drugs lists, as the Anticholinergic Cognitive scale or the French Laroche List, were used to identify concurrent atropinic medications (see supplemental table 1) [8,9].

2.5.3 Results

Estimates and trends in AP use

- ***Prevalence of use***

The global population of the study sample increased by 8.5% during the study period, rising from 495,454 subjects in 2007 to 537,056 in 2013. Among these subjects, 10,252 were identified as AP prevalent users in 2007 (AP prevalence of use: 20.7‰; 95%CI: 20.3 to 21.1) and 11,015 in 2013 (20.5‰; 95%CI: 20.1 to 20.9) (Table 1). Users aged 16 to 64 constituted around 68.9% of all AP prevalent users, those aged over 65 representing 29.4% and those aged less than 16 around 1.8%.

AP prevalence of use appeared roughly constant in subjects aged 16 to 64 along the 2007-2013 time period. Conversely, it decreased by 10.3% (-13.6 to -7.1) in subjects aged 65 years and over, and increased by 38.8% (95%CI: +18.1 to +56.7) in those aged <16 years. In the latters, for whom the populations studied were small, the increase mostly related to the changes observed in prevalence of AP use in boys (+38.5% over the period; +20.4 to +66.2), this appearing not statistically significant in girls (+18.0%; -8.7 to +63.7). In subjects aged 65 and over, despite the significant decrease observed, prevalence of AP use was still high in 2013 both in women (41.2‰; 39.5 to 42.9) and men (28.2‰; 23.5 to 29.9).

Trends in prevalence of AP use differed between FGAPs and SGAPs in the global population of adults, with prevalence of FGAPs use decreasing by 14.1% (-16.0 to -11.8) and prevalence of SGAPs use increasing by 28.4% (25.3 to 32.5) (Figure 1). Conversely to most FGAPs, the prevalence of use of cyamemazine, the most used FGAPs, remained stable over the period, close to 6‰. All SGAPs were associated with an increased prevalence of use over the period, from 4.5‰ to 5.1‰ for risperidone which constituted the most frequently used SGAP, from 0.9‰ to 2.2‰ for aripiprazole, and from 0.2‰ to 1.3‰ for quetiapine, the last AP launched in France (2011) (supplemental Figure 1).

- ***Incidence of use***

The global population of the study sample increased by 7.3% during the study period (476,158 in 2007 *versus* 510,945 in 2012). Among these affiliates, 3,461 (7.3‰; 95%CI: 7.0 to 7.5) initiated a treatment with AP in 2007, and 3,363 (6.6‰; 95%CI: 6.4 to 6.8) in 2012 (Table 2). Users aged 16 to 64 constituted 66.6% of all AP prevalent users, those aged over 65 representing 30.4% and those aged less than 16 around 3.1%.

As for prevalence, the incidence of AP use decreased in subjects aged 16-64 years (-9.3%; -13.2 to -4.8) and in those aged 65 and over (-12.9%; 18.1 to -6.7). Conversely, no significant increase was observed in this incidence in subjects aged less than 16 whether in boys or in girls (supplemental Figure 2). The results for incidence were also in lines with those regarding prevalence when considering the type of APs and the individual AP drugs used at index date. Incidence of FGAPs use decreased by 20.8% (-23.7 to -16.3) over the period while incidence of SGAPs use increased by 18.2% (13.4 to 27.0) (Figure 2); the most frequently initiated FGAP each year was cyamemazine with an incidence of use of 1.8‰ in 2012, the most frequently initiated SGAP was risperidone (incidence of use: 1.3‰ in 2012). If aripiprazole remained weakly used at AP treatment initiation, its incident of use steadily increased over the period (from 0.1‰ in 2007 to 0.4‰ in 2012) (supplemental Figure 3).

Characteristics of AP users

- ***Prevalent AP users characteristics***

Between 2007 and 2013, the proportion of AP users suffering from a severe chronic disease slightly increased from 63% to 70%; these increase mostly related to psychiatric conditions. Almost 90% of AP users had received comedications during the 30-day period preceding or following index date, and most received other psychotropics (73% in 2007 and 74% in 2013; anxiolytics in 40% of cases). The other drugs they mostly received were analgesics (40%), anti-gastric acid drugs (27%), and antibiotics (18%). The proportion of AP users receiving at least an atropinic antiparkinsonian appeared stable over the period, estimated at 13%. The median number of coprescribed drugs remained constant between 2007 and 2013, with a value of 5 (Interquartile Range, IQR: 2 to 8). Finally, in 2013, around 7% of prevalent AP users presented with a comorbidity increasing the risk of atropinic adverse drug reactions (ADRs), and 36% received at least one concurrent atropinic drug (Table 3).

- ***Incident AP users characteristics***

Results for incident users were globally in lines with those concerning prevalent users. As for these, almost 90% of AP incident users had received comedications during the 30-day period preceding or following index date, and the number of coprescribed drugs was stable over the 2007-2012 period (median: 5; IQR: 2 to 8]. As for prevalent users, the coprescribed drugs mostly represented including other psychotropics (71% in 2007, 74% in 2012; anxiolytics in 85% of cases), analgesics (42%), anti-gastric acid drugs (30%), and antibiotics (20%) ; the

proportion of incident users that were concomitantly prescribed atropinic antiparkinsonian also remained stable (4%). Finally, in 2012, 8% of AP incident users presented with a comorbidity increasing the risk of atropinic ADRs and 29% received at least one concurrent atropinic drug (Table 3).

Supplemental Table 3 summarizes the characteristics of AP users.

2.5.4 Discussion

Main results

In this study conducted within a large sample representative of the French population, overall AP use appeared stable over the 2007-2013 time period with a yearly prevalence of 21‰, associated however to a slight decrease in incidence (7.3‰ in 2007 vs. 6.6‰ in 2012). These trends varied greatly according to age of patients and type of AP. Indeed, prevalence of AP use decreased in subjects aged 65 years and over (-10%), especially in women whereas it increased in subjects <16 years (+39%), especially in boys. The prevalence of use diminished for FGAPs (-14%) with the exception of cyamemazine while it markedly increased for SGAPs, (+28%), especially for aripiprazole and quetiapine. The results for incidence data considering age of users and type of AP were congruent with those for prevalence. Altogether, these results and trends appeared consistent to those that emanated from other European and North American countries concerning less recent years [3, 10].

The shift observed from FGAPs towards SGAPs has several explanations already mentioned in the study previously conducted on the trends in AP use. First, as mentioned above, these drugs were widely presenting as having a better benefit/harms balance than FGAPs. De facto, international guidelines recommend giving preference to SGAPs but the actual gain on the safety side could be questioned. Indeed, if excepting clozapine, the lowest incidence of movement disorders with SGAPs is still debated [11], and it seems not questionable that SGAPs induce more metabolic disorders than FGAPs [12]. Second, this initial switch deeply sustained by an intensive promotion activity had been reinforced by the recent extension of SGAPS licensed indications, that has been widened both to other diseases and other populations. Whatever it be, such a growing number of SGAP users in this population could not be explained by a recent change in the epidemiology of psychosis in these classes of age, although this can benefit from a better recognition, if not overdiagnosis, of some

previously underdiagnosed conditions such as bipolar disorders in the youngs for instance [13; 14].

The results found concerning polypharmacy are also not surprising. They confirm that management of patients with psychiatric conditions remain associated with a high pharmacological burden, either indicated to control for specific symptoms of the disease (e.g. anxiolytics), either indicated to limit the importance of AP side-effects (anti-gastric acids, antiparkinsonians, etc.) [15, 16]. This polypharmacy finds a supplementary explanation in elder AP users (30% of users aged 65 and over in 2007), in whom high number of prescriptions is common and moslty related to high level of comorbidities [17].

Concerning prescriptions of atropinic drugs (atropinic antiparkinsonian drugs or other atropinic drugs), our results should be discussed in the light of the shift from FGAPs towards SGAPs. The proportion of AP users coprescribed with atropinic antiparkinsonian drugs was found constant over the period (13% of prevalent AP users, 7% of incident users). Owing to the shift observed and to the presented better safety profile of SGAPs movement disorders, one should have expected this proportion to decrease importantly. The observation performed contradicts this hypothesis, mainly supported by data from clinical trial (RCT) sponsored by SGAPs manufacturers. The reasons for such discrepancy have already been evoked in previous pragmatic trials or pharmacoepidemiologic studies failing to replicate such results of SGAPs better safety [18,19], and in which doses of SGAPs used in clinical practice could have been found higher than those used in RCT [20].

Second, outside atropinic antiparkinsonian drugs, estimates drug atropinic use seems to be paradoxical. As mentioned above, FGAPs express high atropinic (i.e. anti-muscarinic) activity whereas SGAPs have a lower atropinic activity (except for clozapine and olanzapine) [1]. Thus, following to the shift from FGAPs to SGAPs, we could wait a decrease in atropinic drugs use. In fact we have found opposite results, with an increase (similar to the one of SGAPs) in the use of a FGAP with marked atropinic properties, cyamemazine. It seems that in order to compensate the loss of atropinic lateral properties of the SGAPs, prescribers have increased the prescription of an atropinic-antipsychotic, as cyamemazine. In our work incidence use of cyamemazine increased by 11%. This results could be explained by the fact that prescribers are not fully aware of the clinical risk of this atropinic burden in these patients. Indeed, we found also that the number of concurrent medications also having side atropinic properties was significant and relatively constant since met in about one third of the subjects.

Lateral atropinic properties are detrimental owing to peripheral effects on vision, exocrine secretion, intestinal mobility or bladder contraction, especially in elderly people. In our study we found that about 7% of subjects had comorbidities known to increase the risk of peripheral atropinic side effects. It is also worth remaining that atropinic drugs could alter neurologic central functions. In the present context, increasing atropinic activity (by prescribing a concurrent drug atropinic drug and/or an AP with a marked atropinic burden) is likely to worsen neurocognitive impairment associated with schizophrenia in particular but also with other psychiatric disorders [21]. Previous researches in schizophrenia have shown that central atropinic activity is associated with selective impairments of memory and recall as well as of several complex attentional functions [22]. Adverse atropinic effects were also found more prominent in patients with a higher risk of cognitive impairment [23] what should deserve attention in the elderly. Considering these results, a future pharmacoepidemiological study should be conducted, to evaluate atropinic burden with anticholinergic drug scale (as Duran list) in patients taking antipsychotics.

Limitations and strengths

The present study has some limitations most being inherent to the use of a reimbursement database. One of them is that EGB database does not contain information on self-medication, while some of drugs used in this framework may interfere with the efficacy and safety of APs, notably through their atropinic properties. Moreover, one never ensures that patients for whom reimbursements have been identified in the database, have actually used the drug(s) recorded.

Conversely, the use of such database conveys important strengthes. It constitutes a representative random sample of the affiliates to the National Health Insurance System that gathers more than 90% of the whole French population. For affiliates included in the sample, it gathers all health reimbursements performed [24]. Both these aspects are important to consider for a country without dispositions proper to a given province or a given profession, making the French drug market one of the World largest regarding drug marketing, as providing availability upon prescription to around fifty millions individuals. Finally, the database also provide with a follow-up making it possible to study trends in prescription and drug use with, since 2006, information on comorbidities available from hospitalisation and long lasting diseases diagnoses.

Conclusion

The present study highlighted a clear shift from FGAPs toward SGAPs as well as a marked increase in AP use in child and adolescent. We observed pharmacologically paradoxical situations owing to the highlighted switch from FGAPs to SGAPs: prescription of concurrent atropinic drugs (included atropinic antiparkinsonian drugs) and/or atropinic AP remained high during the study period, despite the likelihood to cause movement disorders or atropinic side-effects are presented as different between these two classes.. Future analysis are still necessary to evaluate comedications with AP, especially to investigate atropinic burden of prescriptions with at least one AP. From clinical point of view, our results suggest that a psychopharmacological screening of drugs (especially atropinic dugs) is probably necessary to discuss relevance of prescription in patients with antipsychotics.

2.5.5 References

1 Humphrey P. Rang, Maureen M. Dale, James M. Ritter, et al. Rang & Dale's Pharmacology. 7th Edition. Churchill Livingstone 2011.

2 Cáceres MC, Peñas-Lledó EM, de la Rubia A, et al. Increased use of second generation antipsychotic drugs in primary care: potential relevance for hospitalizations in schizophrenia patients. Eur J Clin Pharmacol 2008;64:73–6. doi:10.1007/s00228-007-0386-1

3 Verdoux H, Tournier M, Bégaud B. Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. Acta Psychiatr Scand 2010;121:4–10. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01425.x

4 Moncrieff J. Magic bullets for mental disorders: the emergence of the concept of an 'antipsychotic' drug. J Hist Neurosci 2013;22:30–46. doi:10.1080/0964704X.2012.664847

5 Carton L, Cottencin O, Lapeyre-Mestre M, et al. Off-Label Prescribing of Antipsychotics in Adults, Children and Elderly Individuals: A Systematic Review of Recent Prescription Trends. Curr Pharm Des 2015;21:3280–97.

6 Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, et al. French health insurance databases: What interest for medical research? Rev Med Interne 2015;36:411–7. doi:10.1016/j.revmed.2014.11.009

7 Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, et al. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. Rev Epidemiol Sante Publique 2010;58:286–90. doi:10.1016/j.respe.2010.04.005

8 Aging Brain Care. Anticholinergic Cognitive Burden Scale—2012 Update. Available: www.agingbraincare.org/uploads/products/ACB_scale_-_legal_size.pdf.

9 Laroche ML, Charmes JP, Bouthier F, et al. Inappropriate medications in the elderly. Clin Pharmacol Ther 2009;85:94–7. doi:10.1038/clpt.2008.214

10 Ilyas S, Moncrieff J. Trends in prescriptions and costs of drugs for mental disorders in England, 1998-2010. Br J Psychiatry 2012;200:393–8. doi:10.1192/bjp.bp.111.104257

11 Nguyen TTH, Pariente A, Montastruc J-L, et al. An original pharmacoepidemiologic - pharmacodynamic method: application to antipsychotic-induced movement disorders. Br J Clin Pharmacol 2017 ;83:612-622. doi: 10.1111/bcp.13145.

12 Montastruc F, Palmaro A, Bagheri H, et al. Role of serotonin 5-HT2C and histamine H1 receptors in antipsychotic-induced diabetes: A pharmacoepidemiological-pharmacodynamic

study in VigiBase. Eur Neuropsychopharmacol 2015;25:1556–65. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.07.010

13 Moncrieff J. The medicalisation of 'ups and downs': the marketing of the new bipolar disorder. Transcult Psychiatry 2014;51:581–98. doi:10.1177/1363461514530024

14 Healy D. The latest mania: selling bipolar disorder. PLoS Med 2006;3:e185. doi:10.1371/journal.pmed.0030185

15 Jones DR, Macias C, Barreira PJ, et al. Prevalence, severity, and co-occurrence of chronic physical health problems of persons with serious mental illness. Psychiatr Serv 2004;55:1250–7. doi:10.1176/appi.ps.55.11.1250

16 Leucht S, Burkard T, Henderson J, et al. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. Acta Psychiatr Scand 2007;116:317–33. doi:10.1111/j.1600-0447.2007.01095.x

17 Ganguly R, Kotzan JA, Miller LS, et al. Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998-2000. J Clin Psychiatry 2004;65:1377–88.

18 Geddes J, Freemantle N, Harrison P, et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. BMJ 2000;321:1371–6.

19 Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TRE, et al. Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. Br J Psychiatry 2012;200:387–92. doi:10.1192/bjp.bp.111.101485

20 Hugenholtz GWK, Heerdink ER, Stolker JJ, et al. Haloperidol dose when used as active comparator in randomized controlled trials with atypical antipsychotics in schizophrenia: comparison with officially recommended doses. J Clin Psychiatry 2006;67:897–903.

21 Vinogradov S, Fisher M, Warm H, et al. The cognitive cost of anticholinergic burden: decreased response to cognitive training in schizophrenia. Am J Psychiatry 2009;166:1055–62. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09010017

22 Brébion G, Bressan RA, Amador X, et al. Medications and verbal memory impairment in schizophrenia: the role of anticholinergic drugs. Psychol Med 2004;34:369–74.

23 Rehse M, Bartolovic M, Baum K, et al. Influence of Antipsychotic and Anticholinergic Loads on Cognitive Functions in Patients with Schizophrenia. Schizophr Res Treatment 2016;2016:8213165. doi:10.1155/2016/8213165

24 Palmaro A, Moulis G, Despas F, et al. Overview of drug data within French health insurance databases and implications for pharmacoepidemiological studies. Fundam Clin Pharmacol 2016;30:616–24. doi:10.1111/fcp.12214

2.5.6 Tables / Figures

Table 1: Prevalence of antipsychotic use in 2007 and 2013

	At least one reimbursement of AP in 2007			At least one reimbursement of AP in 2013		
	n/N	‰	[95%CI]	n/N	‰	[95%CI]
Study population	**10,252 / 495,454**	**20.7**	**(20.3-21.1)**	**11,015 / 537,056**	**20.5**	**(20.1-20.9)**
Men	4,765 / 240,053	19.9	(19.3-20.4)	5,240 / 259,125	20.2	(19.7-20.8)
Women	5,487 / 255,401	21.5	(20.9-22.0)	5,775 / 277,931	20.8	(20.2-21.3)
<16 years	184 / 100,791	1.8	(1.6-2.1)	271 / 109,386	2.5	(2.2-2.8)
16-64 years	7,059 / 319,070	22.1	(21.6-22.6)	7,529 / 337,655	22.3	(21.8-22.8)
≥ 65 years	3,009 / 75,593	39.8	(38.4-41.2)	3,215 / 90,015	35.7	(34.5-36.9)

AP : antipsychotic drug

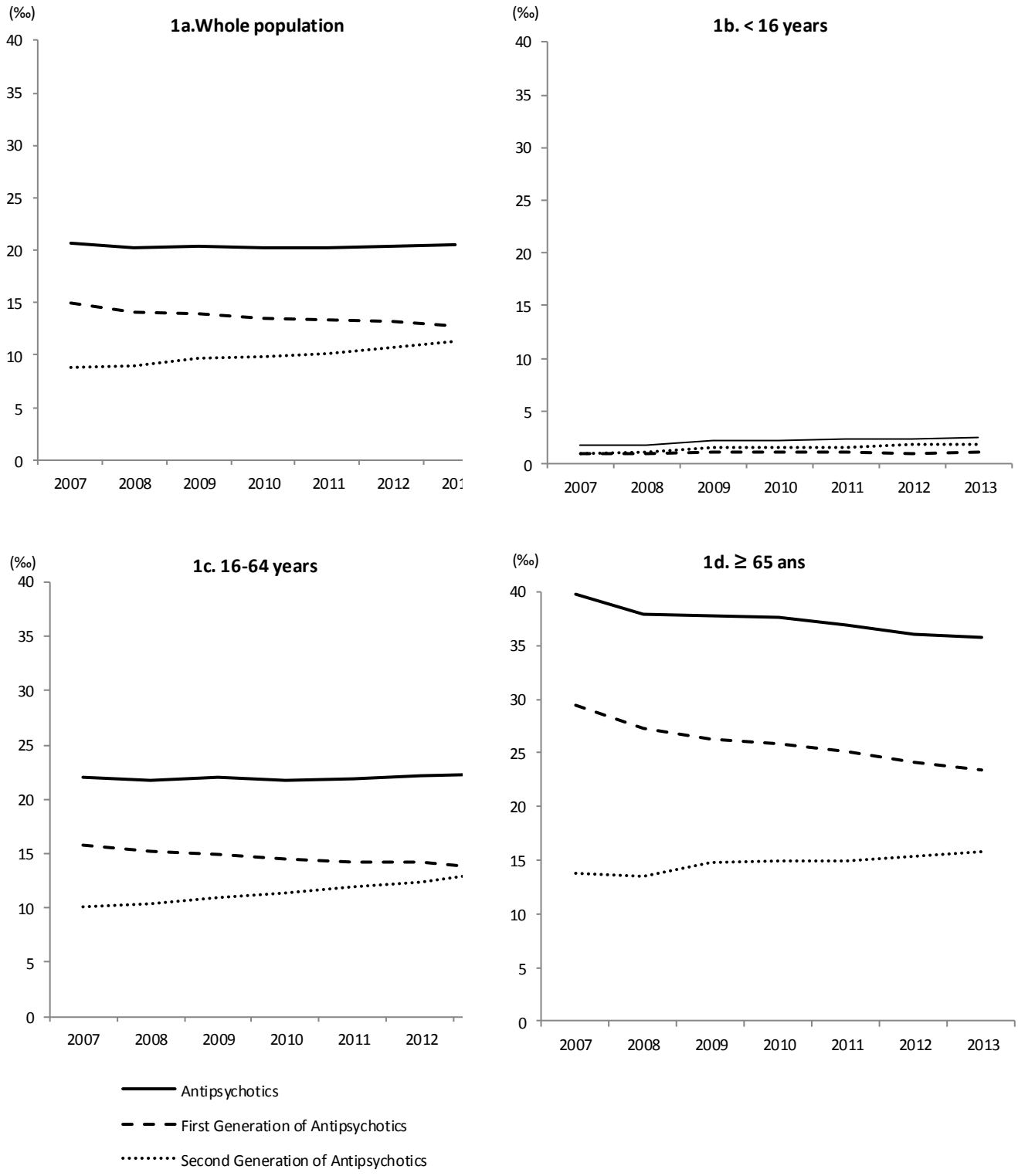


Figure 1: Temporal trends in the prevalence of antipsychotic use from 2007 to 2013, stratified into 3 groups: less than 16 years, 16-64 years, and 65 years and over

Table 2: Incidence of antipsychotic use in 2007 and 2012

	Incidence of AP use in 2007		Incidence of AP use in 2012	
	‰	[95%CI]	‰	[95%CI]
Study population	**7.3**	**(7.0-7.5)**	**6.6**	**(6.4-6.8)**
Men	6.7	(6.4-7.0)	6.1	(5.8-6.4)
Women	7.8	(7.5-8.2)	7.0	(6.7-7.3)
<16 years	1.2	(0.9-1.4)	1.2	(0.9-1.4)
16-64 years	7.5	(7.2-7.8)	6.8	(6.5-7.0)
≥ 65 years	14.0	(13.1-14.8)	12.2	(11.5-12.9)

AP : antipsychotic drug

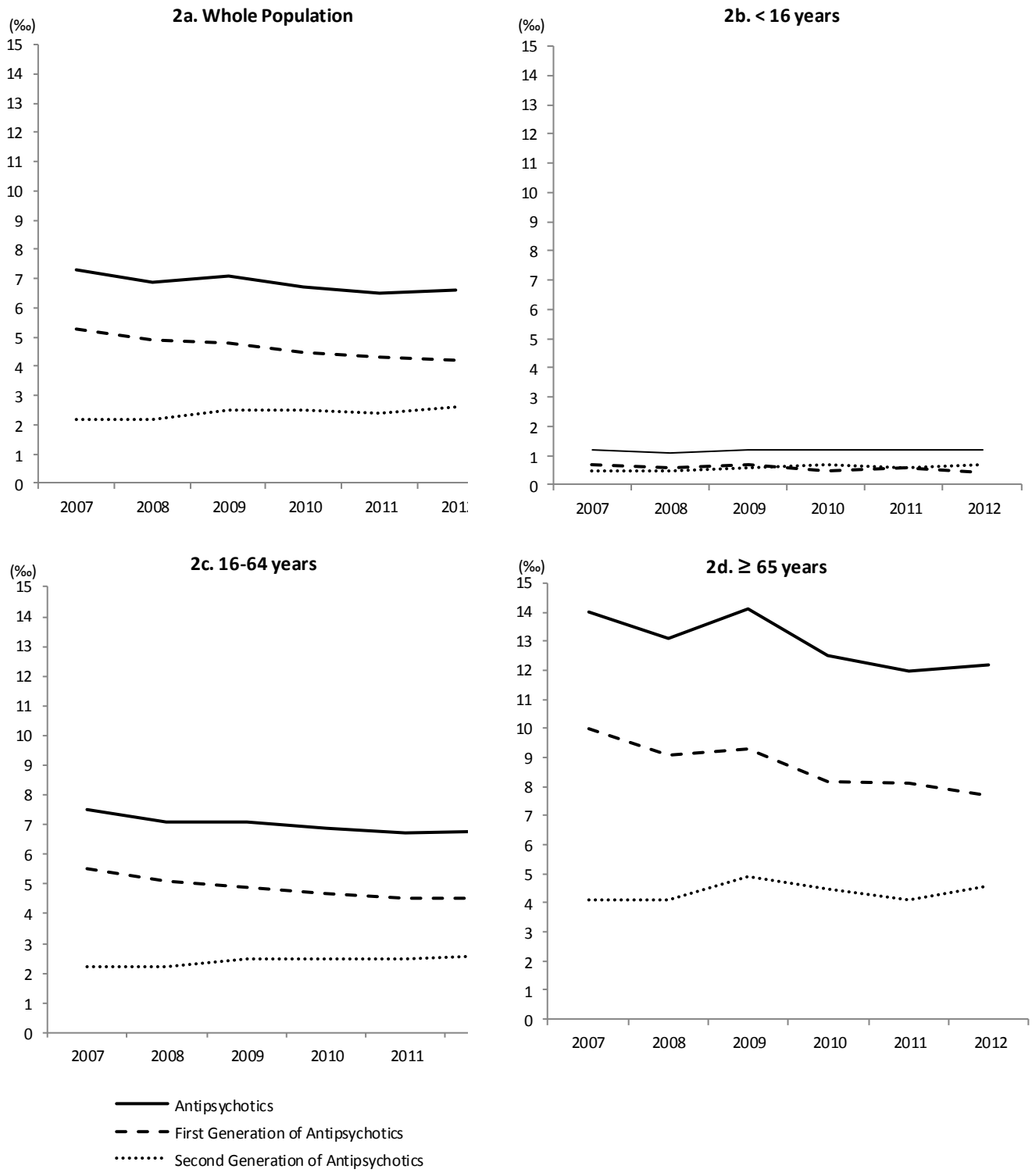


Figure 2: Temporal trends in the incidence of FGAP use and SGAP use from 2007 to 2013, stratified into 3 groups: less than 16 years, 16-64 years, and 65 years and over

Table 3: Comorbidities and concurrent medications likely to increase the risk of atropinic adverse drug reactions in antipsychotic users, according to the type of antipsychotic use (First Generation or Second Generation antipsychotics, FGAPs or SGAPs).

	Antipsychotic prevalent users					
	AP use in 2007 (n=10252)	**FGAP use in 2007 (n=7359)**	**SGAP use in 2007 (n=4357)**	**AP use in 2013 (n=11015)**	**FGAP use in 2013 (n=6860)**	**SGAP use in 2013 (n=6077)**
Atropinic Comorbidities	**588 (5.8)**	**420 (5.8)**	**220 (5.1)**	**743 (6.8)**	**482 (7.0)**	**333 (5.5)**
Glaucoma	282 (2.8)	204 (2.8)	103 (2.4)	317 (2.9)	200 (2.9)	140 (2.3)
Benign prostatic hyperplasia	314 (3.1)	219 (3.0)	122 (2.8)	423 (3.8)	274 (4.0)	195 (3.2)
Paralytic ileus	8 (0.1)	7 (0.1)	2 (0.1)	31 (0.3)	24 (0.4)	14 (0.2)
Concurrent atropinic drugs	3581 (35.6)	2761 (38.3)	1509 (35.0)	3906 (35.5)	2696 (39.3)	2083 (34.3)
	Antipsychotic incident users					
	AP use in 2007 (n=3461)	**FGAP use in 2007 (n=2512)**	**SGAP use in 2007 (n=1031)**	**AP use in 2012 (n=3363)**	**FGAP use in 2012 (n=2154)**	**SGAP use in 2012 (n=1323)**
Atropinic Comorbidities	234 (7.0)	171 (7.1)	67 (6.6)	267 (7.9)	168 (7.8)	104 (7.9)
Glaucoma	131 (3.9)	96 (4.0)	38 (3.7)	143 (4.3)	92 (4.3)	54 (4.1)
Benign prostatic hyperplasia	108 (3.2)	78 (3.2)	32 (3.2)	114 (3.4)	66 (3.1)	50 (3.8)
Paralytic ileus	6 (0.2)	5 (0.2)	1 (0.1)	24 (0.7)	15 (0.7)	9 (0.7)
Concurrent atropinic drugs	916 (27.3)	671 (27.7)	277 (27.3)	957 (28.5)	644 (29.9)	359 (27.1)

2.5.7 Supplemental Data

Supplemental Table 1: Concurrent atropinic medications screened

Drugs	ATC code
Imipraminic antidepressants	N06AA
Atropinic antihistaminines H1 drugs (alimémazine, bromphéniramine, chlorphénamine, cyproheptadine, dexchlorphéniramine, diphenhydramine, doxylamine, méclozine, méquitazine, mizolastine, oxatomide, oxomémazine, piméthixène, prométhazine, triprolidine)	R06AD01, R06AB01, R06AB04, R06AB54, R06AX02, R06AB02, R06AB52, R06AA02, R06AA52, R06AA09, R06AA59, R06AE05, R06AE55, R06AD07, R06AX25, R06AE06, R06AD08, R06AX23, R06AD02, R06AD52, R06AX07
Atropinic anti-parkinson drugs	N04A
Atropinic antispamodic drugs (clidinium)	A03CA02, G04BD, A03AA, A03AB
Atropine	A03BA01
Azélastine	R01AC03
Cyclopentolate	S01FA04,S01FA54
Disopyramide	C01BA03
Flunarizine	N07CA03
Homatropine	S01FA05
Hydroxyzine	N05BB01
Ipratropium	R03AL01, R01AX03, R03BB01, R03AL02
Métopimazine	A04AD05
Oxitropium	R03BB02
Pizotifène	N02CX01
Quinidine	C01BA01, C01BA51, C01BA71
Scopolamine	A04AD01
Tropicamide	S01FA06, S01FA56

Supplemental Table 2 Medical characteristics of prevalent AP users in 2007 and 2013

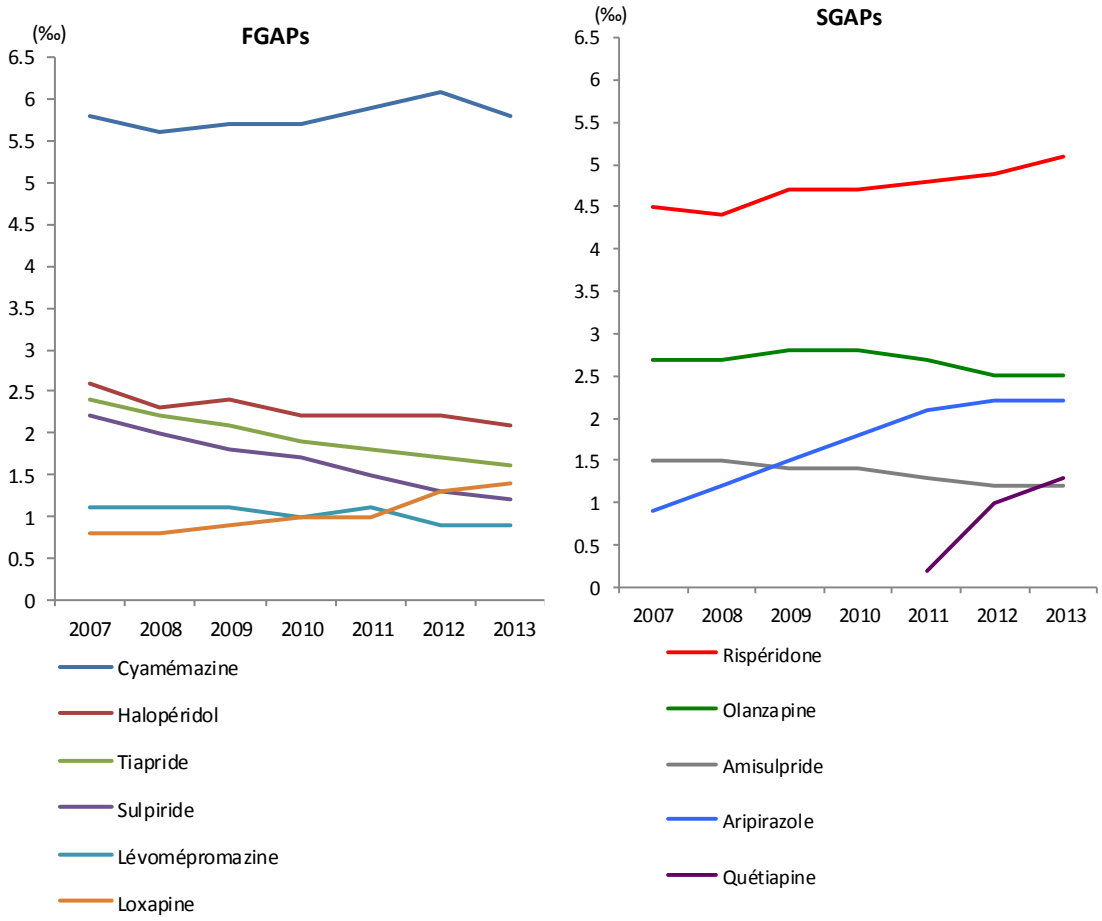
	Prevalent users of AP in 2007 (n=10252)	Prevalent users of FGAPs in 2007 (n=7 359)	Prevalent users of SGAPs in 2007 (n=4 357)	Prevalent users of APs in 2013 (n=11 015)	Prevalent users of FGAPs in 2013 (n=6 860)	Prevalent users of SGAPs in 2013 (n==6 077)
Gender, n (%)						
Women	4 765 (46.5)	3 407 (46.3)	2 117 (48.6)	5 240 (47.6)	3 303 (48.2)	2 981 (49.1)
Men	5 487 (53.5)	3 952 (53.7)	2 240 (51.4)	5 775 (52.4)	3 557 (51.9)	3 096 (51.0)
Age, n (%)						
< 16 ans	184 (1.9)	98 (1.3)	105 (2.5)	271 (2.5)	117 (1.8)	200 (3.4)
16-64 ans	7 059 (68.8)	5 035 (68.4)	3 212 (73.7)	7 529 (68.3)	4 639 (67.6)	4 454 (73.3)
≥ 65 ans	3 009 (29.4)	2 226 (30.3)	1 040 (23.9)	3 215 (29.2)	2 104 (30.7)	1 423 (23.4)
ALD (Chronic disease at the index date), n (%)	**6 500 (63.4)**	**4 548 (61.8)**	**3 067 (70.4)**	**7 683 (69.8)**	**4 728 (68.9)**	**4 492 (73.9)**
Psychiatric diseases ALD	4 309 (42.0)	2 934 (39.9)	2 311 (53.0)	5 377 (48.8)	3 277 (47.8)	3 410 (56.1)
Diabetic diseases ALD	562 (5.5)	449 (6.1)	172 (4.0)	849 (7.7)	582 (8.5)	390 (6.4)
Malignant tumors ALD	504 (4.9)	392 (5.3)	147 (3.4)	617 (5.6)	443 (6.5)	241 (4.0)
Alzheimer diseases ALD	471 (4.6)	295 (4.0)	237 (5.4)	605 (5.5)	335 (4.9)	348 (5.7)
Severe High blood pressure ALD	365 (3.6)	273 (3.7)	130 (3.0)	388 (3.5)	253 (3.7)	186 (3.1)
Coronary heart diseases ALD	239 (2.3)	179 (2.4)	85 (2.0)	310 (2.8)	196 (2.9)	149 (2.5)
Parkinson disease ALD	44 (0.4)	15 (0.2)	31 (0.7)	92 (0.8)	37 (0.5)	67 (1.1)
Comedications at the index date. mean {p25%-p75%]	**5 [3-8]**	**5 [3-8]**	**4 [2-7]**	**5 [2-8]**	**5 [3-8]**	**4 [2-7]**
Comedications at the index date. n (%)	**9 720 (94.8)**	**7 066 (96.0)**	**4 055 (93.1)**	**10 373 (94.2)**	**6 564 (95.7)**	**5 626 (92.6)**
At least one psychotropic drug	**7 515 (73.3)**	**5 403 (73.4)**	**3 287 (75.4)**	**8 182 (74.3)**	**5 186 (75.6)**	**4 551 (74.9)**
Anxiolytics/hypnotics	6 090 (59.4)	4 480 (60.9)	2 578 (59.2)	6 616 (60.1)	4 351 (63.4)	3 567 (58.7)

	Prevalent users of AP in 2007 (n=10252)	Prevalent users of FGAPs in 2007 (n=7 359)	Prevalent users of SGAPs in 2007 (n=4 357)	Prevalent users of APs in 2013 (n=11 015)	Prevalent users of FGAPs in 2013 (n=6 860)	Prevalent users of SGAPs in 2013 (n==6 077)
Antidepressants	4 453 (43.4)	3 120 (42.4)	2 000 (45.9)	4 983 (45.2)	3 094 (45.1)	2 795 (46.0)
Mood stabilizers	1 158 (11.3)	763 (10.4)	674 (15.5)	1 340 (12.2)	813 (11.9)	890 (14.7)
Psychostimulants	126 (1.2)	92 (1.3)	51 (1.2)	41 (0.4)	12 (0.2)	32 (0.5)
At least one non-psychotropic drugs	**8 856 (86.4)**	**6 562 (89.2)**	**3 542 (81.3)**	**9 323 (84.6)**	**5 985 (87.2)**	**4 909 (80.8)**
Analgesic	4 125 (40.2)	3 116 (42.3)	1 483 (34.0)	4 452 (40.4)	2 926 (42.7)	2 161 (35.6)
Anti-gastric acid drugs	2 520 (24.6)	1 954 (26.6)	849 (19.5)	2 934 (26.6)	1 995 (29.1)	1 357 (22.3)
Systemic antibiotics	1 807 (17.6)	1 344 (18.3)	687 (15.8)	2 056 (18.7)	1 290 (18.8)	1 067 (17.6)
Anti-inflammatory and anti-rheumatic drugs	1 677 (16.4)	1 261 (17.1)	590 (13.5)	1 684 (15.3)	1 120 (16.3)	816 (13.4)
Drugs for functional gastrointestinal disorders	1 667 (16.3)	1 312 (17.8)	544 (12.5)	1 463 (13.3)	999 (14.6)	647 (10.7)
Lipid-lowering drugs	1 506 (14.7)	1 158 (15.7)	500 (11.5)	1 768 (16.1)	1 188 (17.3)	819 (13.5)
Atropinic antiparkinsonian drugs	*1 337 (13.0)*	*1 089 (14.8)*	*644 (14.8)*	*1 457 (13.2)*	*1 116 (16.3)*	*833 (13.7)*
Drugs acting on the renin-angiotensin system	1 406 (13.7)	1 064 (14.5)	475 (10.9)	1 645 (14.9)	1 107 (16.1)	750 (12.3)
Drugs for constipation	1 374 (13.4)	1 037 (14.1)	545 (12.5)	1 572 (14.3)	1 031 (15.0)	818 (13.5)
Antithrombotic drugs	1 341 (13.1)	996 (13.5)	481 (11.0)	1 659 (15.1)	1 064 (15.5)	791 (13.0)

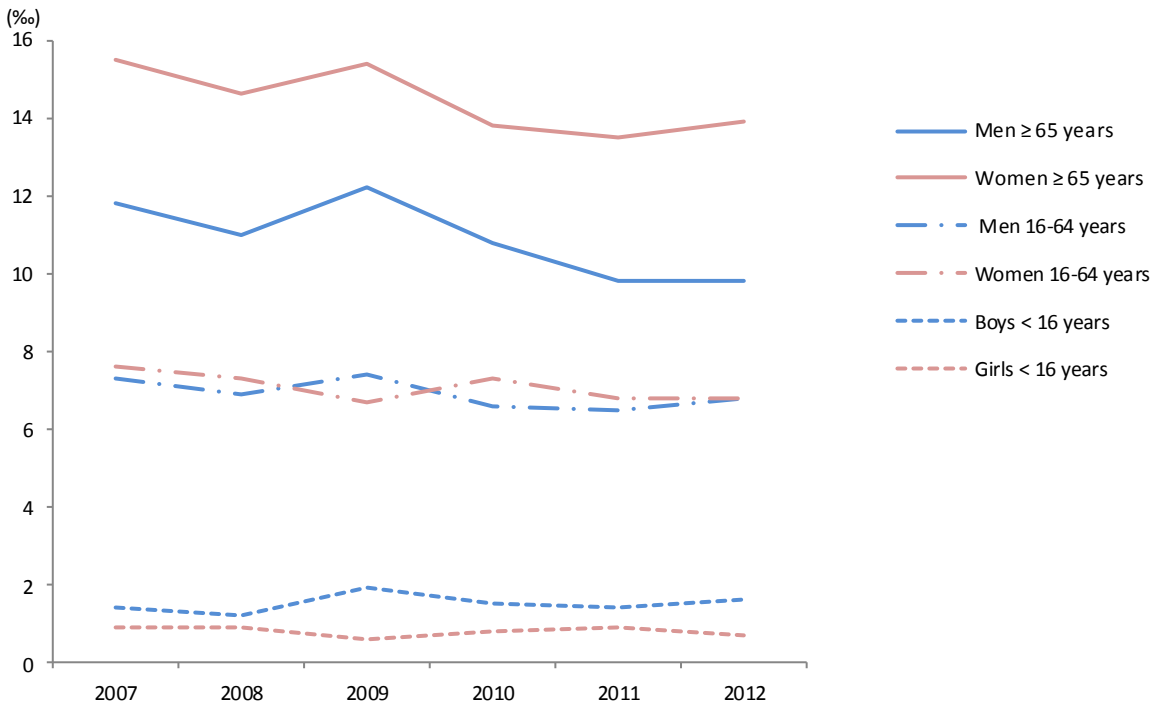
Supplemental Table 3 Medical characteristics of incident AP users in 2007 and 2012

	Incident users of AP in 2007 (n=3 461)	Incident users of FGAPs in 2007 (n=2 512)	Incident users of SGAPs in 2007 (n1 031=)	Incident users of APs in 2012 (n=3 363)	Incident users of FGAPs in 2012 (n=2 154)	Incident users of SGAPs in 2012 (n=1 323)
Gender, n (%)						
Women	1 543 (44.6)	1 120 (44.6)	465 (45.1)	1 509 (44.9)	1 001 (46.5)	575 (43.5)
Men	1 918 (55.4)	1 392 (55.4)	566 (54.9)	1 854 (55.1)	1 153 (53.5)	748 (56.5)
Age. n (%)						
< 16 ans	106 (3.2)	63 (2.6)	45 (4.3)	114 (3.3)	42 (1.9)	73 (5.6)
16-64 ans	2 304 (66.3)	1 697 (67.6)	676 (65.6)	2 198 (65.3)	1 448 (67.3)	855 (64.6)
≥ 65 ans	1 051 (30.4)	752 (29.9)	310 (30.1)	1 051 (31.3)	664 (30.8)	395 (29.9)
ALD (Chronic disease at the index date). n (%)	**1 723 (49.8)**	**1 190 (47.4)**	**582 (56.5)**	**1 829 (54.4)**	**1 124 (52.2)**	**790 (59.7)**
Psychiatric diseases ALD	756 (21.8)	487 (19.4)	309 (30.0)	858 (25.5)	483 (22.4)	447 (33.8)
Diabetic diseases ALD	182 (5.3)	142 (5.7)	43 (4.2)	217 (6.5)	143 (6.6)	78 (5.9)
Malignant tumors ALD	229 (6.6)	183 (7.3)	49 (4.8)	252 (7.5)	197 (9.2)	63 (4.8)
Alzheimer diseases ALD	160 (4.6)	95 (3.8)	66 (6.4)	198 (5.9)	96 (4.5)	104 (7.9)
Severe High blood pressure ALD	140 (4.1)	100 (4.0)	41 (4.0)	193 (5.7)	130 (6.0)	65 (4.9)
Coronary heart diseases ALD	97 (2.8)	73 (2.9)	26 (2.5)	124 (3.7)	80 (3.7)	45 (3.4)
Parkinson disease ALD	19 (0.6)	7 (0.3)	12 (1.2)	35 (1.0)	16 (0.7)	21 (1.6)
Comedications at the index date. mean {p25%-p75%]	**5 [3-8]**	**5 [3-8]**	**4 [2-7]**	**5 [2-8]**	**5 [3-8]**	**4 [2-7]**
Comedications at the index date. n (%)	**3 304 (95.5)**	**2 422 (96.4)**	**959 (93.0)**	**3 189 (94.8)**	**2 074 (96.3)**	**1 221 (92.3)**
At least one psychotropic drug	**2 469 (71.3)**	**1 766 (70.3)**	**766 (74.3)**	**2 485 (73.9)**	**1 587 (73.7)**	**990 (74.8)**
Anxiolytics/hypnotics	2 097 (60.6)	1 515 (60.3)	636 (61.7)	2 118 (63.0)	1 374 (63.8)	828 (62.6)

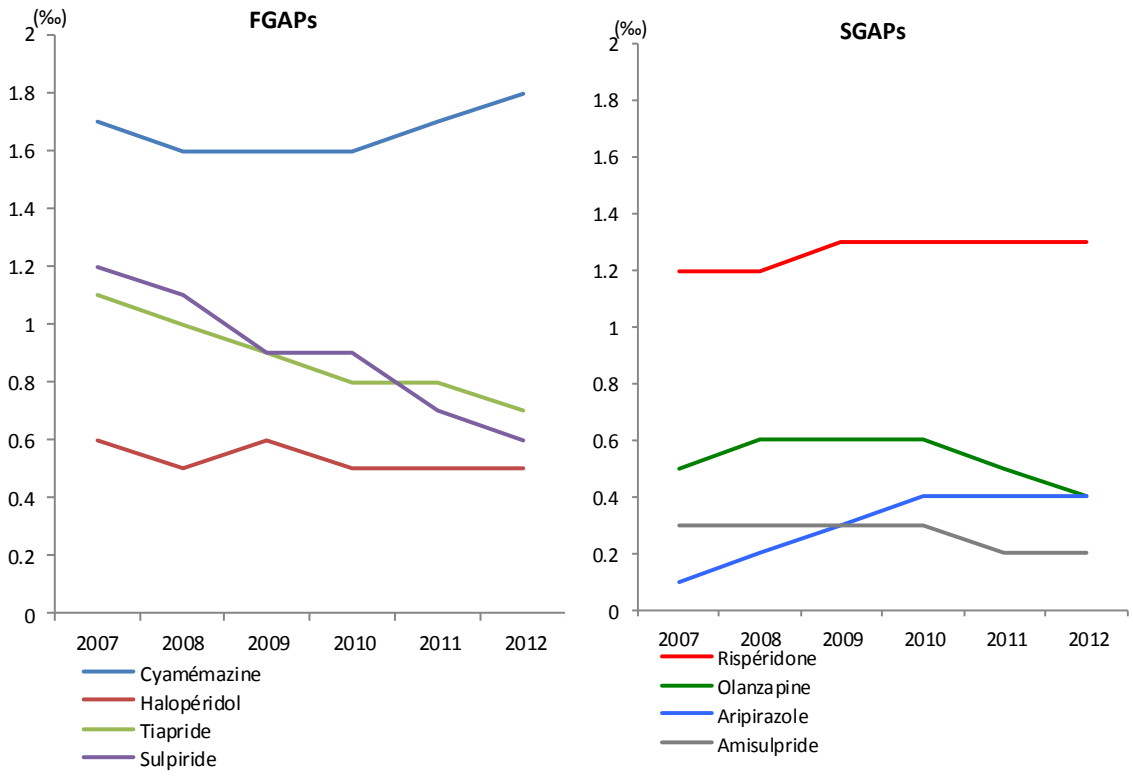
	Incident users of AP in 2007 (n=3 461)	Incident users of FGAPs in 2007 (n=2 512)	Incident users of SGAPs in 2007 (n1 031=)	Incident users of APs in 2012 (n=3 363)	Incident users of FGAPs in 2012 (n=2 154)	Incident users of SGAPs in 2012 (n=1 323)
Antidepressants	1 512 (43.7)	1 062 (42.3)	481 (46.7)	1 534 (45.6)	982 (45.6)	593 (44.8)
Mood stabilizers	237 (6.9)	134 (5.3)	118 (11.5)	262 (7.8)	140 (6.5)	144 (10.9)
Psychostimulants	42 (1.2)	34 (1.4)	8 (0.8)	21 (0.6)	9 (0.4)	12 (0.9)
At least one non-psychotropic drugs	**3 022 (87.3)**	**2 250 (89.6)**	**837 (81.2)**	**2 859 (85.0)**	**1 902 (88.3)**	**1 045 (79.0)**
Analgesic	1 496 (43.2)	1 133 (45.1)	386 (37.4)	1 420 (42.2)	983 (45.6)	463 (35.0)
Anti-gastric acid drugs	1 003 (29.0)	789 (31.4)	222 (21.5)	995 (29.6)	719 (33.4)	301 (22.8)
Systemic antibiotics	617 (17.8)	486 (19.4)	135 (13.1)	654 (19.5)	458 (21.3)	205 (15.5)
Anti-inflammatory and anti-rheumatic drugs	682 (19.7)	532 (21.2)	158 (15.3)	522 (15.5)	366 (17.0)	163 (12.3)
Drugs for functional gastrointestinal disorders	617 (17.8)	511 (20.3)	111 (10.8)	520 (15.5)	414 (19.2)	117 (8.8)
Lipid-lowering drugs	447 (12.9)	326 (13.0)	126 (12.2)	512 (15.2)	330 (15.3)	188 (14.2)
Atropinic antiparkinsonian drugs						
Drugs acting on the renin-angiotensin system	523 (15.1)	381 (15.2)	146 (14.2)	541 (16.1)	363 (16.9)	184 (13.9)
Drugs for constipation	486 (14.0)	365 (14.5)	138 (13.4)	535 (15.9)	348 (16.2)	217 (16.4)
Antithrombotic drugs	540 (15.6)	399 (15.9)	146 (14.2)	590 (17.5)	384 (17.8)	214 (16.2)



Supplemental Figure 1: Temporal trends in the prevalence of FGAP use and SGAP use from 2007 to 2012



Supplemental Figure 2: Temporal trends in the incidence of AP use from 2007 with stratification upon age (3 age groups defined: less than 16 years; 16-64 years; 65 years and over).



Supplemental Figure 3: Temporal trends in the incidence of FGAP use and SGAP use from 2007 to 2013

2.6 Remarques complémentaires sur l'article

2.6.1 La distinction entre les neuroleptiques de première et deuxième génération a-t-elle une réalité ?

Si le report de l'utilisation des NL1G vers les NL2G étaient finalement attendu en considérant l'ensemble des aspects discuté dans l'article (recommandations internationales en faveur des deuxièmes générations, extensions de leurs indications, *marketing* des firmes pharmaceutiques…), les conclusions concernant certains neuroleptiques méritent d'être nuancées si l'on détaille leurs utilisations.

A la lumière d'une analyse fine, il semble que la distinction entre première génération et deuxième génération ne soit pas totalement pertinente au niveau psychopharmacologique. D'abord, si l'utilisation de la majorité des NL1G diminue globalement sur la période d'étude, cela n'est pas vrai pour tous. Pour les résultats sur l'incidence d'utilisation (Supplemental Figure 3 de l'article), on observe que parmi les huit NL1G les plus prescrits, quatre ont une incidence soit stable (lévomépromazine et chlorpromazine) soit en augmentation (cyamémazine et loxapine). De même, les variations d'incidence diffèrent entre les NL2G : la rispéridone et l'olanzapine ayant une incidence d'utilisation stable, alors que celle de l'amisulpride diminue et que celles de la quétiapine et de l'aripiprazole (deux neuroleptiques récemment commercialisés) augmentent. Concernant la clozapine, les effectifs sont trop faibles pour décrire une variation d'incidence ; cependant, en nombres absolus, une augmentation (10 à 22) est observée. En fait, nous pouvons faire ressortir quatre groupes de médicaments dont l'incidence d'utilisation est stable ou en augmentation:

- les neuroleptiques à noyau phénothiazine à chaine aliphatiques: la chlorpromazine, la lévomépromazine et la cyamémazine,
- les neuroleptiques dibenzoxazépines/dibenzodiazépines ou les « -pines » (en langage psychopharmacologique): loxapine, olanzapine, quétiapine et (clozapine),
- la rispéridone,
- l'aripiprazole.

2.6.2 Des neuroleptiques à distinguer au niveau psychopharmacologique

La question est de savoir pourquoi ces quatre groupes ressortent au détriment de neuroleptiques comme le sulpiride, l'halopéridol ou l'amisulpride. Si nous ne pouvons

envisager tous les niveaux d'explication pour ces variations, certaines hypothèses méritent d'être évoquées.

D'abord, concernant la *rispéridone*, nous avons souligné dans l'article qu'elle était indiquée dans la prise en charge des pathologies de personne âgées comme les troubles psycho-comportementaux de la démence contrairement aux autres neuroleptiques ce qui peut expliquer son importante utilisation sur la période (prévalence importante des troubles psycho-comportementaux chez les patients déments).

L'*aripiprazole*, médicament relativement récent, a bénéficié d'une promotion de la part de la firme pharmaceutique au cours de la période d'étude ce qui peut expliquer son émergence. Son profil pharmacologique atypique (agoniste partiel des récepteurs D2) en fait un neuroleptique au profil d'effets indésirables différant des autres neuroleptiques (moins de parkinsonisme mais plus d'akathisie). Par ailleurs, l'extension d'indication chez l'adolescent de 13 ans et plus a permis de soutenir le niveau de prescription de ce neuroleptique. De fait, l'augmentation de l'utilisation des neuroleptiques chez l'adolescent s'explique en partie par l'arrivée sur le marché de l'aripiprazole. Cependant, cet enthousiasme d'utilisation doit être nuancé, car le profil d'effets indésirables de ce médicament n'est pas encore totalement connu. Des signaux d'effets indésirables, comme des jeux pathologiques (**voir notre travail en annexe**) ou des décompensations psychotiques lors de l'instauration de ce médicament existent. Ces effets indésirables doivent encourager à la prudence, surtout dans des populations vulnérables comme l'adolescent et l'adulte jeune. Par ailleurs, cette augmentation d'utilisation concerne aussi la population des femmes en âge de procréer bien qu'il manque actuellement de données cliniques sur la sécurité de ce médicament vis-à-vis d'un risque malformatif potentiel.

Les neuroleptiques à noyau phénothiazine à chaine aliphatique (*chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine*) et les neuroleptiques en « -pine » (*loxapine, olanzapine, quétiapine, clozapine*) ont tous en commun de posséder des propriétés sédatives importantes. La cyamémazine et la loxapine sont, par exemple, des neuroleptiques utilisés par les psychiatres français pour leurs propriétés sédatives. Ces deux médicaments sont classiquement utilisés pour la gestion d'états d'agitation aiguë (psychotique), et sont souvent associés à d'autres neuroleptiques. La lévomépromazine (NOZINAN°) reste parfois utilisée pour ses propriétés sédatives dans la prise en charge de l'héboïdophrénie (forme de schizophrénie faisant partie des psychoses à expression psychopathique).

Au niveau pharmacologique, il faut revenir à l'historique de découverte de la chlorpromazine pour comprendre cette propriété sédative. En effet, les neuroleptiques phénothiaziniques sont des dérivés des antihistaminiques H1 à noyau phénothiazine ce qui explique leurs effets sédatifs. Les antihistaminiques H1 de première génération ont, de façon générale, une sélectivité faible pour les récepteurs H1, et, par ailleurs, des propriétés latérales atropiniques et antidopaminergiques. Du fait de cette origine, on retrouve chez les médicaments de la famille des phénothiazines des propriétés antihistaminiques H1 généralement associées à des propriétés atropiniques. Ces deux propriétés participent aux effets sédatifs de ces neuroleptiques.

Les neuroleptiques *en « -pine »* (*clozapine, quétiapine, loxapine, olanzapine*) ne sont pas directement des dérivés des phénothiazines mais ils possèdent également des propriétés latérales antihistaminiques H1 et atropiniques marquées.

Finalement, (en dehors de l'aripiprazole et de la rispéridone), il semble que les neuroleptiques possédant des propriétés antihistaminiques H1 et atropiniques marquées restent relativement prescrits (incidence stable ou en augmentation). A l'inverse, pour l'halopéridol, l'incidence d'utilisation tend à diminuer en population générale. Au niveau pharmacologique, ce neuroleptique présente pourtant une activité antihistaminique H1 non négligeable qui lui confère de propriétés sédatives, mais il ne possède pas d'action atropinique marquée.

2.6.3 La propriété latérale atropinique des neuroleptiques a-t-elle un intérêt clinique ?

Au total, il semble donc que la prescription de neuroleptiques aux propriétés atropiniques marquées reste toujours d'actualité en population générale. Cette persistance de la prescription de ce type de neuroleptiques soulève plusieurs hypothèses. Notre première hypothèse (décrite dans l'article) serait que les prescripteurs ne connaissent pas bien les effets dommageables de ces médicaments, tant au niveau central (confusion…) que périphérique (rétention aigue d'urine, diminution du péristaltisme intestinal…). Deuxièmement, la prescription de ces neuroleptiques atropiniques resterait une nécessité pour la prise en charge des symptômes d'agitation associés aux tableaux psychotiques, car, globalement, ce sont également les plus sédatifs (du fait du lien entre propriétés antihistaminiques H1 et atropiniques). Cette hypothèse est peut-être la plus simple conceptuellement mais certains

neuroleptiques comme l'halopéridol, possédant également des propriétés sédatives marquées, ne figurent pas pour autant parmi les plus utilisés. Par ailleurs, les états d'agitation se manifestent plutôt en aigu et l'intérêt, dans la prise en charge de la schizophrénie, d'une sédation chronique est discutable. La troisième hypothèse, peut-être plus provocatrice, est qu'il existerait un intérêt clinique pour un neuroleptique d'être à la fois antagoniste dopaminergique D2 et également antagoniste compétitif des récepteurs muscariniques (et antihistaminique H1) ; ceci pas seulement vis-à-vis de la composante des mouvements anormaux, mais également sur la symptomatologie de la psychose elle-même. La modulation des voies dopaminergiques, par le blocage de récepteurs muscariniques ne peut-elle pas améliorer la symptomatologie déficitaire de certains tableaux psychotiques ? La clozapine possède des propriétés atropiniques marquées, ne reste-t-elle pas, à ce jour le neuroleptique le plus efficace ?

Cette thématique sur les propriétés latérales atropiniques de neuroleptiques nécessite d'être explorée, notamment en utilisant le concept de poids atropinique.

2.6.4 Perspectives

Au niveau pharmaco-épidémiologique

Ce travail à partir de la base de donnée de l'EGB a permis de mettre en évidence une variation d'utilisation des neuroleptiques, en fonction de l'âge, le genre mais aussi du profil pharmacologique. Plusieurs questions restent cependant à explorer au niveau pharmaco-épidémiologique concernant l'utilisation des neuroleptiques.

D'abord, cette approche descriptive (*drug utilisation study*) demande d'être complétée par une approche analytique, notamment dans la population des enfants et des adolescents. En effet, l'augmentation de l'utilisation des neuroleptiques chez l'enfant et l'adolescent a-t-elle un impact sur l'évolution clinique de ces patients sur le long terme ? Existe-t-il d'autres déterminants (que les extensions d'indications) pouvant expliquer cette augmentation ? Le profil d'effets indésirables de ces médicaments est-t-il vraiment différent entre l'enfant et l'adulte ?

Chez la personne âgée, il semble que les politiques de prévention visant la prescription des neuroleptiques (suite aux alertes sur le risque d'infarctus cérébral sous neuroleptiques) se traduisent par une baisse d'utilisation dans cette population même si la prescription y reste

toujours importante. Cette diminution observée va-t-elle se poursuivre malgré la diminution des messages de prévention ?

Par ailleurs, la question du poids atropinique des médicaments neuroleptiques nécessite une approche complémentaire, descriptive et analytique. Par exemple, quel est le poids atropinique moyen des prescriptions contenant au moins un neuroleptique ? Ce poids atropinique a-t-il vraiment un impact clinique sur l'évolution clinique des patients ? Pourquoi les neuroleptiques aux propriétés atropiniques marquées restent-t-ils encore largement prescrits ?

Au niveau clinique

Ce travail sur des données de remboursement des médicaments permet d'observer le comportement de prescription des neuroleptiques en France. Il peut aussi servir une réflexion sur l'approche clinque de la prescription des neuroleptiques. En effet, l'émergence de l'utilisation de certains neuroleptiques comme la quétiapine et l'aripiprazole, indiqués dans les troubles bipolaires, interroge. En effet, les neuroleptiques utilisés dans cette pathologie ont montré dans les essais cliniques une efficacité plutôt bonne dans la prise en charge des épisodes aigus de décompensation (décompensation maniaque surtout), mais un effet beaucoup plus modeste sur la prévention des rechutes. Dans ce cadre, il faut s'interroger cliniquement sur la pertinence de la prescription de ces neuroleptiques dans une prise en charge au long cours des troubles bipolaires. Faut-t-il suivre au niveau clinique le mouvement d'accroissement de la prescription de ces médicaments neuroleptiques dans cette pathologie alors qu'il existe des références mieux connues depuis longtemps comme le lithium ?

Enfin, ce travail interroge la pratique clinique de prescription des médicaments atropiniques en psychiatrie, à la fois dans les situations à risque (glaucome, iléus paralytique) mais aussi en considérant les altérations cognitives associées aux troubles psychiatriques. Une approche psychopharmacologique du poids atropinique des prescriptions peut-elle modifier l'évolution clinique des patients psychotiques ?

3. Publication 2: Atropinic (Anticholinergic) Burden in Patients taking antipsychotic(s)

3.1 Résumé détaillé en français

La plupart de neuroleptiques possèdent de propriétés latérales atropiniques (anti-muscariniques) qui peuvent induire plusieurs effets indésirables centraux comme des troubles de la mémoire ou des altérations cognitives. En considérant que les troubles cognitifs sont fréquents chez les patients souffrant de schizophrénie, l'objectif principal de notre étude a été d'évaluer le poids atropinique des prescriptions chez des patients psychotiques traités par neuroleptiques.

Nous avons utilisé la base Midi-Pyrénées de pharmacovigilance pour évaluer le poids atropinique dans toutes les notifications d'effet indésirable contenant au moins un neuroleptique-antipsychotique. L'ensemble des notifications sur la période du 1er Janvier 2000 au 31 décembre 2015 a été analysé à partir de la liste des médicaments atropiniques issue de la synthèse de Duran (ou liste de Duran). L'objectif premier était donc de décrire dans cette base de pharmacovigilance le poids atropinique moyen des patients utilisant un neuroleptique antipsychotique ; et, deuxièmement, d'analyser les facteurs associés à un poids atropinique élevé.

Parmi les 1 946 notifications étudiées, nous avons retrouvé un nombre moyen de médicaments atropiniques de 2,4±1,4. Un médicament atropinique était retrouvé associé au neuroleptique dans 59,4 % (n=1158) des notifications. Le poids atropinique moyen par notification était de 3,9±2,9. Cette moyenne est restée stable pendant la durée de l'étude (2000 à 2015). Environ 62 % des patients avaient une prescription avec un poids atropinique ≥ 3. Les médicaments à fort poids atropinique les plus prescrits étaient la cyamémazine (n=455), suivie de la clozapine (n=167) et de la tropatépine (n=155). Les neuroleptiques les plus fréquemment retrouvés dans les notifications étaient la risperidone (24 %), la cyamémazine (23 %), l'halopéridol (15 %) et l'olanzapine (14 %). Enfin, les facteurs associés à un poids atropinique élevé étaient le fait d'être un homme et d'être âgé.

Cette étude montre des valeurs de poids atropinique élevées chez les patients consommant des neuroleptiques antipsychotiques. En considérant l'impact clinique délétère

des propriétés atropiniques de ces médicaments sur les fonctions cognitives, il pourrait être intéressant de limiter, chez les patients souffrant de schizophrénie, la prescription des neuroleptiques à poids atropinique important et/ou des coprescriptions d'autres médicaments fortement atropiniques comme les antiparkinsoniens atropiniques, les antihistaminiques H1 de première génération ou les antidépresseurs imipraminiques.

3.2 Article soumis à Fundamental and Clinical Pharmacology

François Montastruc, Justine Benevent, Anthony Touafchia, Leila Chebane, Mélanie Araujo, Emmanuelle Guitton-Bondon, Geneviève Durrieu, Christophe Arbus, Laurent Schmitt, Bernard Bégaud, Jean-Louis Montastruc

3.2.1 Introduction

In schizophrenia, beside the positive (agitation, hallucinations) and negative (reduction of emotional responsiveness, motivation and socialization symptoms), cognitive impairment such as attention deficit disorders, memory disorders and/or alteration of several executive functions are frequently observed (1, 2). Although the mechanism of these cognitive dysfunctions is not completely understood, several studies have demonstrated that acetylcholine plays an important role in memory process, particularly through the central cholinergic neurons in the basal forebrain (Meynert's nucleus basalis) that provide cholinergic innervation to the cerebral cortex (3).

Drugs used in schizophrenia, i.e. antipsychotics, have a complex mechanism of action mainly resulting from D2 dopaminergic but also 5HT2 serotoninergic antagonistic properties. They were also shown to possess side cholinergic antagonistic properties, since acting as muscarinic cholinergic antagonists (4). Drugs acting as competitive antagonists at the level of muscarinic receptors (also called atropinic or antimuscarinic drugs) can induce several adverse drug reactions (ADRs) related to these atropinic properties: first (through an action on the peripheral autonomic nervous system), intestinal paresis, xerostomia, blurred vision, increase in heart rate and/or dyspepsia, and, second (through an action at the central level), dizziness, hallucinations, delirium, confusion, memory loss and/or cognitive impairment (5). In fact, atropinic properties were shown to be associated with cognitive impairment in patients with schizophrenia (6) and the link between the use of drugs with atropinic properties and decline of cognitive performances in the elderly is well established (7).

In the recent years, several scales were proposed in order to help in identifying atropinic drugs in prescriptions and to quantify their burden (called “atropinic burden”) in clinical practice (8-11). The present study aimed at quantifying atropinic burden in reports of adverse drug reactions (ADRs) of patients treated with antipsychotics and registered in the Midi-Pyrénées PharmacoVigilance DataBase (MPPVDB). The secondary objective was investigating factors associated with atropinic burden in these patients.

3.2.2 Methods

Data source and population

The MPPVDB (12, 13) was chosen because it was previously demonstrated that characteristics of patients registered in this database are representative of patients using drugs in the general population, at least in terms of age and gender (14). This database includes ADR reports from the Midi-Pyrenees area (Southwestern France, covering about 3 million inhabitants). For the present study, all ADRs recorded between the January 1, 2000 and the December 31, 2015 and reported in patients treated with at least one antipsychotic were considered. For each report, information about the patient, ADR and drug exposure are registered as well as a brief clinical comment that allowed confirmation of the clinical diagnosis and the final outcome. Antipsychotics were classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and extracted using the N05A code (15). Lithium salts were excluded. In accordance with French regulation, ethics committee approval was not required since the study was observational and performed in an anonymized database.

Atropinic risk scale

We used the Duràn’s list (11) which is a recently published (2013) and validated scale, thus including recently marketed drugs in general and antipsychotics in particular. For antipsychotics and drugs not included in Duran’s list, we used the reference textbooks Martindale 16) or Goodman (4) and the list of atropinic drugs from the French Medicine Agency (ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament) (17). It is important to underline that all drugs with atropinic potency included in the prescription were registered and not only antipsychotics. Thus, atropinic drugs used for urinary, bronchopulmonary, gastrointestinal antispasmodic, mydriatic, antidepressant or antiparkinsonian indications were considered.

According to the Duran's list (11), antipsychotics and other drugs with highest atropinic potency were classified at level 3 and those with a low atropinic potency at level 1 (18). The total atropinic burden was defined as the sum of each value for the drugs in the considered report; a clinically significant atropinic burden being defined as value ≥ 3 (18).

Statistical analysis

The primary objective of this cross-sectional study was to evaluate atropinic burden in patients exposed to antipsychotics in the MPPVDB. The secondary goal was to investigate associated factors (age, gender, number of antipsychotics per prescription form) with high atropinic burden. We also investigated putative changes in atropinic burden during the sixteenth years of our study (2000-2015).

A descriptive analysis of the population was first carried out. Quantitative variables were expressed as mean (± standard deviation and range) and qualitative variables in numbers and percentages. Drug atropinic burden was considered as a qualitative variable (18). For associated factors, Chi-square test was used for comparison of 2 qualitative variables and Z test for quantitative variables. Krukal-Wallis test was used for investigation of the number of atropinic drugs prescribed during the different years of the study. Statistical analysis was performed using SAS software version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) with a significant level of $p \leq 0.05$

3.2.3 Results

Population characteristics

For the 2000-2015 period, among the 27,035 case reports recorded in the MPPVDB, 1,948 (7‰) included at least one antipsychotic. These reports corresponded to 1,948 different patients with mean age 53.8±23.4 years (range: 1 day-100 years), 113 (5.8%) being younger than 18 years, 256 (13.1%) having between 19 and 30 years, 846 (43.4%) between 31 and 64 years, and 709 (36.4%) 65 years and over. In 24 cases (1.2%), age was unknown. A slight majority of patients were women (1,012, 52.0%).

A total of 11,378 drugs were found in the prescription forms. The average number of drugs per report, including antipsychotics was 5.8±3.6 (range: 1-32); 19.6% of notifications included at least 6 different drugs.

The most frequently ATC groups involved were those acting on the central nervous system (N group, n = 1,948) followed by alimentary tract and metabolism drugs (A group, n =

619), cardiovascular drugs (C group, n = 607), blood and blood forming organs drugs (B group, n = 418), antiinfectives for systemic use (J group, n = 259), respiratory drugs (R group, n = 221), systemic hormonal drugs (H group, n = 205) and genito-urinary system and sex hormones drugs (G group, n = 114). Other drug groups accounted for less than 1%.

The most frequent antipsychotic found in the 1,948 case reports was risperidone (n = 469, 24.1%) followed by cyamemazine (n = 445, 22.8%), haloperidol (n = 287, 14.7%), olanzapine (n = 274, 14.1%), loxapine (n = 251, 12.9%), clozapine (n = 167, 8.6%), aripiprazole (n = 153, 7.9%), tiapride (n = 105, 5.4%) and quetiapine (n = 103, 5.3%). Other drugs (levomepromazine, amisulpride, chlorpromazine, zuclopentixol, pipaperone, fluphenazine…) accounted for less than 5%. Finally, 68.2% of prescriptions included at least one first generation antipsychotic (FGAP) and 71.4 % at least one second generation antipsychotic (SGAP).

Atropinic burden

59.4% (1,158) cases received at least one atropinic drug in addition to antipsychotic (which, by definition, also possesses atropinic properties). Moreover, 783 (40.2%) cases included at least one antipsychotic having an atropinic burden of 3.

Among the 11,378 drugs found in the prescription forms, 4,636 (40.7%) were considered as atropinics. The average number of atropinics per prescription form was 2.4 ± 1.4 (range, 1-14). The atropinic burden per prescription form was 3.9 ± 2.9 (range 1-24). In 1,202 patients (61.7%), atropinic burden was ≥ 3.

The most frequent drug with a high atropinic burden, i.e. 3, was cyamemazine (present in 455 prescription forms) followed by clozapine (n = 167) and tropatepine (n = 155). Among drugs with a low atropinic burden (= 1), risperidone was the most frequently found (482 prescriptions) followed by haloperidol (n= 293), olanzapine (n = 280) (Table 1).

Associated factors

A high atropinic burden value was significantly more frequent in older patients ($p \leq 0.0001$). Atropinic burden was higher for men than for women (4.1 ± 3.0 *versus* 3.7 ± 2.7, $p < 0.001$).

Finally, the mean value of the atropinic burden remained stable during the whole study period (2000-2015) (Figure 1).

3.2.4 Discussion

Main findings

The present study was performed to evaluate, using both a validated scale and a validated method, the atropinic burden in patients treated with antipsychotics. In these patients, the mean number of atropinics per report was around 2.5. The mean atropinic burden per report was 3.9 and remained constant during the 16 years of the study period; a value of atropinic burden ≥ 3 was found in more than 6 out of 10 notifications. A significant association between atropinic burden and age as well as gender of patients was found.

The present paper is original, since, as far as we know, it is the first one to use a validated scale, the Duràn's list (11), to investigate atropinic burden in patients receiving antipsychotics. Very few papers have studied atropinic (or anticholinergic) burden in such patients. Minzenberg (6) constructed for his study two anticholinergic indexes, a pharmacological one and a clinical one. The values were 0.28 and 1.68 benztropine equivalents. One could also remark that the number of patients included in the Minzenberg's study (6) was relatively small (n = 106). Rehse (19) computed anticholinergic daily doses through benztropine-mesylate equivalents in 104 patients with a diagnosis of schizophrenia. It is difficult to compare these different indexes built from benztropine equivalents and developed specially for these studies to the validated scales used today in the literature.

It is more sensible to compare the present data with those of previous studies using the same methodology and performed in patients suffering from Alzheimer's (18) and Parkinson's (20) diseases. Surprisingly, the values of the two main parameters investigated in these studies (mean number of atropinics and mean atropinic burden per report) were higher in patients receiving antipsychotics (2.4, 3.9) than in patients with Alzheimer's (18) (0.7, 0.9) or idiopathic Parkinson's (20) (0.9, 1.2) diseases. This result suggests that schizophrenic patients may be at greater risk for drug-induced functional consequences on memory processes and cognitive functions than demented or Parkinsonian patients and that, thus, a particular care must be taken in the prescription of atropinics in these patients. In fact, in the present study, more than three quarters of prescriptions included at least one atropinic drug and more than one quarter implied one antipsychotic with a high atropinic burden (=3). Considering the well described cognitive impairment in patients with schizophrenia (6, 19, 21), the clinical consequences of such values of atropinic burden are a major concern. Indeed,

associating atropinic drugs and/or prescribing an antipsychotic with a high value of atropinic burden could make the management of cognitive impairment in schizophrenic patients harder.

Concerning drugs found in this study, as expected, the most prevalent ATC group was central nervous system drugs and the more frequently prescribed antipsychotic was risperidone followed by cyamemazine and haloperidol, i.e. two FGAPs in the this top 3. It is more relevant to discuss the rank of antipsychotics among those having a high atropinic burden (i.e. 3). The first was cyamemazine followed by clozapine and levomepromazine, i.e. again two FGAPs in the three first drugs. These results could justify prescribing SGAPs in order to reduce the atropinic burden in such patients.

It is also worth noting that the atropinic drugs found at the 4^{th} and 5^{th} positions among the drugs having an atropinic burden of 3, are not antipsychotics but antiparkinsonian drugs belonging to the atropinic group, frequently associated to antipsychotics. Their use is well known to be associated with a high risk of tardive dyskinesia (4) and also ischemic colitis and gastrointestinal necrosis (22). Therefore, today, their use is no longer systematically recommended (4). The present data could be another reason to contain or avoid their prescription in schizophrenic patients. Among atropinics frequently associated to antipsychotics, we also found one H1 antihistaminic (hydroxyzine) and two imipraminic antidepressants (clomipramine and amitryptiline). Thus, the present study clearly shows that the value of atropinic burden in schizophrenic patients is explained not only by antipsychotics but also by coprescribed drugs, like imipraminic antidepressants, H1 antihistamines or antiparkinsonians.

The secondary objective was to discuss factors putatively associated with a high atropinic burden (i.e. ≥ 3). First, an association was found with age, which could be explained by the high trends of drugs in general in elders. There is not an obvious explanation for the higher value of atropinic burden found in men. One could suggest that schizophrenia is more frequently associated with positive symptoms (for example agitation) in men than in women, what could justify prescription of sedative antipsychotics, i.e. preferentially FGAPs (that possess more atropinic properties than SGAPs).

Finally, one interesting finding is that the mean atropinic burden values remained stable during the sixteen years of the study period (2000 and 2015). This could suggest that prescribers are not fully aware of the putative clinical consequences of a high atropinic burden

in patients with schizophrenia and/or that FGAPs keep a real therapeutic interest in clinical practice (paradoxically owing to their atropinic properties?).

Limitations and strengths

Our study suffers from some limitations, the first being related to the unavoidable underreporting in pharmacovigilance (13). In fact, in the present case underreporting is not really a concern since the goal of the present work was not to derive an incidence rate or to extensively discuss a given ADR but to evaluate atropinic burden in a large number of case reports. Moreover, as indicated above, it has been previously shown that the MPPVDB is representative of the global general population of the catchment area (14, 23). One could also argue that pharmacovigilance is mainly designed for identifying new and unexpected ADRs and for signal generation and, consequently is not suited for well known side effects such as most of those of antipsychotics. Clearly, the aim of the present study was not to focus on a given type of ADR but to analyze some pharmacodynamic characteristics in ADR reports involving antipsychotics.

In contrast, several strengths must be underlined. First, beside the above mentioned representativeness of the database used, the present study involved a large sample (1,948 reports) over a long period of time (16 years). Second, it was based upon a validated scale, the Duran's list (11). Moreover, the value of the atropinic burden assigned to several antipsychotics by using data from the literature could be a valuable help for prescribers in everyday medical practice.

3.2.5 Conclusion

The present study was, to our best knowledge, the first to reveal by using validated methods, high values of atropinic burden in patients receiving antipsychotics. The clinical consequences should be underlined owing to several studies have demonstrated the frequency and importance of cognitive disorders in schizophrenic patients. Physicians must be aware that several antipsychotics (mostly FGAPs) possess clinically significant side atropinic properties that contribute largely to the high atropinic burden observed in these patients. Moreover, we also found that this burden is increased by other non antipsychotic drugs (antiparkinsonians, H1 antihistamines, imipraminic antidepressants) with marked atropinic properties and frequently associated to antipsychotics.

3.2.6 References

1. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. Br J Psychiatry. 2009; 195: 475-82.

2. Green MF. Impact of cognitive and social cognitive impairment on functional outcomes in patients with schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2016;77 Suppl 2:8-11

3. Selkoe DJ, Schenk D. Alzheimer's disease: molecular understanding predicts amyloid-based therapeutics. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2003;43:545-84

4. Meyer JM. Pharmacotherapy of Psychosis and Mania. In Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th edition. L. Brunton, B. Chabner, B. Knollman eds, Mc Graw Hill Medical, New York, 2011, 417-55

5. Brown JH, Laiken N. Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists. In Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th edition. L. Brunton, B. Chabner, B. Knollman eds, Mc Graw Hill Medical, New York, 2011, 219-37

6. Minzenberg MJ, Poole JH, Benton C, Vinogradov S. Association of anticholinergic load with impairment of complex attention and memory in schizophrenia. Am J Psychiatry. 2004 Jan;161(1):116-24

7. Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues J.F, et al. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly : results from the PAQUID Study. Br J Clin Pharmacol 2005; 59: 143-151

8. Rudolph JL; Salow MJ; Angelini MC; McGlinchey RE. The Anticholinergic Risk Scale and Anticholinergic Adverse Effects in Older Persons. Arch Intern Med 2008; 168: 508-13

9. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. BMC Geriatr. 2015 25;15:31

10. Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara ER, Pérez-Guerrero MC, Nieto-Martín MD, Santos-Ramos B. Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients. Arch Gerontol Geriatr. 2016;62:1-8

11. Durán CE, Azermai M, Vander Stichele H. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. Eur J Clin Pharmacol 2013; 69 :1485–1496

12. Bagheri H, Laroche ML, Montastruc JL. Pharmacovigilance: The new challenges. Therapie 2016; 71: 121-2

13. Vial T. French pharmacovigilance: Missions, organization and perspectives. Therapie 2016; 71:143-50

14. Berthet S, Grolleau S, Brefel-Courbon C, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Prevalence of diabetes in France and drug use: study based on the French pharmacovigilance database. Therapie. 2007;62:483-8.

15. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. ATC Classification: structures and principles. https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles (Accessed on 9 June, 2016)

16. Sweetman SC (ed) (2011) Martindale: The complete drug reference. [online] Pharmaceutical Press, London http://www.medicinescomplete.com (Accessed on 9 June, 2016)

17. Agence Nationale de Sécurité du Médicaments. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ecef295f205c622aa90884890425073f.pdf ; Interactions médicamenteuses - Thésaurus Juin 2015 (Accessed on June 9, 2016)

18. Montastruc F, Rouanet S, Gardette V, Rousseau V, Bagheri H, Montastruc JL. Atropinic burden of prescriptions forms in patients with Alzheimer disease: a cross-sectional study in a French PharmacoVigilance Database. Eur J Clin Pharmacol 2015; 71: 891-5

19. Rehse ML, Bartolovic M, Baum K, Richter D, Weisbrod M, Roesch-Ely D. Influence of Antipsychotic and Anticholinergic Loads on Cognitive Functions in Patients with Schizophrenia. Schizophr Res Treatment 2016; 2016:8213165

20. De Germay S, Montastruc JL, Rousseau V, Chebane L, Bondon-Guitton E, Moulis F, Durrieu G, Bagheri H, Rascol O, Pariente A, Begaud B, Montastruc F. Atropinic (Anticholinergic) Burden in Parkinson's Disease. Mov Disord 2016; 31: 632-6

21. Vinogradov S, Fisher M, Warm H, Holland C, Kirshner MA, Pollock BG.The cognitive cost of anticholinergic burden: decreased response to cognitive training in schizophrenia. Am J Psychiatry. 2009; 166: 1055-62

22. Peyrière H, Roux C, Ferard C, Deleau N, Kreft-Jais C, Hillaire-Buys D, Boulenger JP, Blayac JP; French Network of the Pharmacovigilance Centers. Antipsychotics-induced ischaemic colitis and gastrointestinal necrosis: a review of the French pharmacovigilance database. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009;18:948-55

23. Moore N, Noblet C, Kreft-Jais C, Lagier G, Ollagnier M, Imbs JL. French pharmacovigilance database system: examples of utilization. Therapie. 1995; 50: 557-62

3.2.7 Tables/Figures

Table 1: Description of the most prescribed drugs with a high atropinic burden or low atropinic burden in the 1,948 psychotic patients

The most prescribed high atropinic drugs *	
Drugs	*n*
Cyamemazine	455
Clozapine	167
Tropatepin	155
Trihexyphenidyl	150
Hydroxyzine	105
Levomepromazine	84
clomipramine	67
Amitryptiline	59
Chlorpromazine	56
The most prescribed low atropinic drugs	
Drugs	*n*
Haloperidol	293
Olanzapine	280
Loxapine	256
Clonazepam	191
Aripiprazole	158
Paroxetine	139
Alimemazine	127
Diazepam	125
Tiapride	108
Quetiapine	103

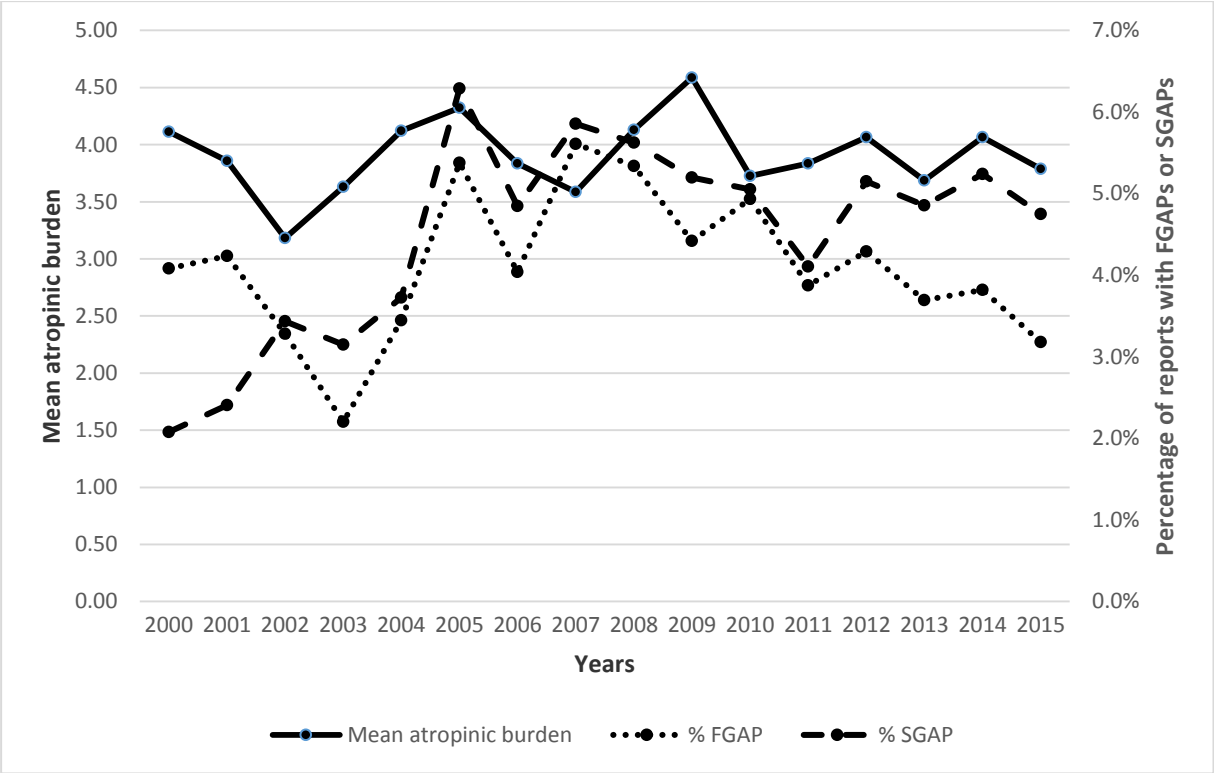


Figure 1: Mean atropinic burden of reports from 2000 to 2015 and percentage of reports with at least one FGAPs or one SGAPs

FGAPs: First generation of antipsychotics

SGAPs: Second generation of antipsychotics

3.3 Remarques complémentaires sur l'article

3.3.1 Similitudes et différences des résultats avec l'étude DRUG-SAFE sur l'utilisation des neuroleptiques (Publication 1)

Ce travail dans la Base Midi-Pyrénées de PharmacoVigilance (BMPPV) sur la période de 2000 à 2015 présente des résultats similaires à l'étude d'utilisation (prévalence) des neuroleptiques DRUG-SAFE dans l'EGB sur la période de 2007 à 2013.

D'abord, lorsqu'on compare les caractéristiques moyennes des patients, elles sont pour la plupart similaires. Dans la BMPPV, l'âge moyen de patient était de 53,8 ans (± 23,4) *versus* 53,6 ans (± 20,3) dans l'EGB en 2013. Dans la BMPPV, le pourcentage de femmes était de 52,0% *versus* 52,4% dans l'EGB en 2013. Le nombre moyen de médicaments coprescrits avec le neuroleptique était autour de 5 médicaments dans les 2 sources de données.

Concernant la proportion d'utilisation des neuroleptiques entre eux, on retrouve de façon similaire deux neuroleptiques très utilisés : la cyamémazine (dans 22,8% des notifications dans la BMPPV versus 28,2% des patients utilisant un neuroleptique dans l'EGB en 2013) et la rispéridone (dans 24,1% dans la BMPPV versus 24,9% dans l'EGB). Concernant les répartitions des autres neuroleptiques, elles étaient plus inégales, mais la hiérarchie était finalement respectée à l'exception de la clozapine et la loxapine. Dans la BMPPV, nous avions, par exemple, proportionnellement d'avantage de notifications avec la clozapine, la loxapine, l'olanzapine et l'halopéridol que dans l'EGB, d'utilisateurs. A l'inverse, la proportion de patients exposés au sulpiride, à l'aripiprazole, tiapride, amisulpride et quétiapine était plus élevée dans l'EGB (cf. tableau ci-dessous).

Tableau : Répartition parmi les prescriptions/notifications des neuroleptiques entre eux

	EGB 2013 France (n=11 015)	BMPPV 2000-2015 Midi-Pyrénées (n=1946)
Neuroleptiques de première génération		
Cyamémazine	**28.2%**	22.9%
Halopéridol	10.1%	**14.7%**
Tiapride	**7.8%**	5.4%
Loxapine	6.6%	**12.9%**
Sulpiride	**6.1%**	1.6%
Levomépromazine	4.2%	4.2%
Chlorpromazine	2.1%	2.9%
Neuroleptiques de deuxième génération		
Rispéridone	24.9%	24.1%
Olanzapine	11.9%	**14.1%**
Aripiprazole	**10.9%**	7.9%
Quétapine	**6.3%**	5.3%
Amisulpride	**5.6%**	3.1%
Clozapine	2.0%	**8.6%**

3.3.2 La base régionale de pharmacovigilance peut-elle être considérée comme une base de prescription médicamenteuse ?

A partir de nos résultats, nous observons plusieurs similitudes dans les caractéristiques de patients exposés aux neuroleptiques dans la BMPPV et dans l'EGB (âge, sexe, coprescription de médicaments et hiérarchie de prescription des neuroleptiques entre eux). Ces similitudes confirment des résultats précédents; montrant une concordance entre les caractéristiques des patients dans la BMPPV et dans la vie réelle. Ces travaux ont concerné le diabète et les médicaments hypoglycémiants [61]. Ces similitudes de caractéristiques des patients permettent ainsi un rapprochement des résultats trouvés dans la BMPPV avec les résultats qui pourraient être trouvés dans une base de prescriptions médicamenteuses. Cependant, il est nécessaire de disposer d'une approche comparative et statistique plus poussée avant de conclure en ce sens.

Les différences observées entre la BMPPV et l'EGB peuvent dépendre de plusieurs facteurs. D'abord, la période d'étude dans la BMPPV est plus longue (2000-2015 *versus* 2007-2013), ce qui peut favoriser une plus forte proportion de prescription de NL1G dans la BMPPV. De plus, la zone géographique couverte par ces deux bases n'est pas identique : la BMPPV est une base régionale (Midi Pyrénées) et l'EGB, par définition, une base nationale).

Par ailleurs, et surtout, la BMPPV est une base de notifications d'effets indésirables. Certaines différences entre les proportions observées dans la BMPPV dans l'EGB pourraient

s'expliquer par un profil d'effets indésirables plus lourd pour certains neuroleptiques. Par exemple, la clozapine (neuroleptique de deuxième ou troisième ligne dans la prise en charge de la schizophrénie) est relativement peu utilisée selon l'EGB (2 % des utilisateurs prévalent de neuroleptiques), alors que l'on retrouve un taux de notification nettement plus élevé dans la BMPPV (8,6 % des notifications). Ceci tient vraisemblablement au profil d'effets indésirables différent ou plutôt atypique (agranulocytose, effets indésirables cardiovasculaires) de ce médicament par rapport aux autres neuroleptiques.

D'autres facteurs pourraient expliquer certaines variations observées dans la BMPPV par rapport à la réalité de la prescription médicamenteuse, comme la sous-notification sélective ou l'effet Weber (notification meilleure des effets indésirables durant la ou les première(s) année(s) de commercialisation d'un médicament).

Enfin, la BMPPV, comme toutes les bases de pharmacovigilance, ne permet pas de quantifier un niveau (incidence ou prévalence) de prescription comme il est possible de le faire dans les bases de données de remboursement ; il est seulement possible d'observer des tendances entre médicaments.

Malgré les différences (en général peu marquées) existant entre la BMPPV (et plus largement les bases de pharmacovigilance) et les bases de remboursement de médicament comme l'EGB, les études menées sur les bases de pharmacovigilance peuvent être complémentaires des études d'utilisation médicamenteuse, notamment pour confirmer les résultats obtenus. Cette utilisation des bases de pharmacovigilance nécessite cependant de bien en connaitre les limites et les moyens de les contourner afin d'interpréter les résultats avec les précautions qui s'imposent. Il faut enfin noter, que même si l'accessibilité des bases de remboursement de soins s'est grandement améliorée, particulièrement pour l'EGB, celle-ci reste cependant limitée (délai d'accès aux données pouvant atteindre ou dépasser une année pour le SNIIRAM). L'accessibilité aux bases de pharmacovigilance est, en revanche, beaucoup plus favorable pour les pharmacologues. La mise à disposition récente des centres régionaux de pharmacovigilance d'un accès rapide et facile, via le logiciel VigiLyze, à VigiBase°, la base OMS de pharmacovigilance, constitue sans aucun doute un atout important dans l'analyse des prescriptions médicamenteuses.

3.3.3 Perspectives

Evaluer la complémentarité des bases de pharmacovigilance et des bases remboursement des médicaments du type EGB ?

L'approche évaluant la complémentarité des bases de remboursement de soins (ex : EGB) et des bases de pharmacovigilance (ex : base nationale de pharmacovigilance) doit être approfondie au plan de la méthode afin de mieux appréhender l'utilisation des médicaments (dans le cas présent des neuroleptiques) et les risques qui leur sont associés. Du fait des facilités et des possibilités qu'elles offrent, il peut être tentant de limiter l'étude pharmaco-épidémiologique des risques médicamenteux aux seules bases médico-administratives de remboursement de soins. L'application des méthodes épidémiologiques classiques (exposés/non exposés) à ces sources de données induit peut-être un confort rassurant pour l'évaluateur du médicament (le « niveau de preuve » n'est-t-il pas supérieur aux analyses effectuées dans les bases de pharmacovigilance ?). N'existe-t-il par actuellement une influence grandissante de l'épidémiologie classique dans l'évaluation du médicament, au détriment de la triple compétence d'abord pharmacologique, puis clinique, puis épidémiologique ? Il ne faut pas oublier que les bases de pharmacovigilance sont des bases sans équivalent pour l'évaluation du risque médicamenteux. Les données enregistrées dans la base de la pharmacovigilance française bénéficient, de plus, avant saisie, d'une analyse pharmacologique de l'effet indésirable qui constitue un atout par rapport à toute autre base existante. Enfin, les bases de pharmacovigilance restent un outil de premier ordre pour l'identification et l'évaluation des effets indésirables « rares » et « très rares ».

Une nécessaire approche de l'impact du poids atropinique

Pour les prescriptions comportant au moins un neuroleptique, une approche analytique est nécessaire afin de mieux appréhender les facteurs associés à un fort poids atropinique. Par ailleurs, il pourrait être intéressant d'évaluer de l'impact clinique des prescriptions à forts poids atropinique sur l'évolution clinque des patients sous neuroleptiques.

4. Publication 3: Signal of Gastrointestinal Congenital Malformations with Antipsychotics after Minimising Competition Bias: A Disproportionality Analysis Using Data from Vigibase ®

4.1 Résumé détaillé en français

Plusieurs travaux ont souligné le manque de données sur le risque de malformations congénitales suite à une exposition aux neuroleptiques pendant la grossesse. Dans le contexte d'une utilisation croissante des neuroleptiques chez la femme en âge de procréer, des connaissances sur un risque malformatif éventuel sont indispensables. Dans une étude précédente, prenant en compte l'effet masquant des mouvements anormaux sous neuroleptiques pour la détection de signaux d'effets indésirables avec ces médicaments, dans la base française de pharmacovigilance, nous avions retrouvé trois signaux de disproportionnalité : "*Cleft lip and cleft palate disorders*", "*Gastrointestinal tract disorders*" and "*Congenital NEC*".

Afin de mieux caractériser ce risque malformatif éventuel et dans les suites de cette précédente étude, nous avons étudié les signaux potentiels de malformations congénitales associés aux neuroleptiques dans VigiBase, la base OMS de pharmacovigilance.

Nous avons réalisé une étude de type cas/non-cas sur les notifications enregistrées entre le 1er Janvier 1967 et le 31 décembre 2014. Les signaux de disproportionnalité ont été détectés en utilisant comme estimateur le *Proportional Reporting Ratio* (PRR), en considérant comme seuil de significativité un PRR égal ou supérieur à 2, un Chi^2 égal ou supérieur à 4, et un nombre de notifications au moins égal à 3. La détection du signal pour les neuroleptiques a été réalisée après prise en compte d'un éventuel biais de compétition (médicaments compétiteurs et effets indésirables masquant, du fait de leur nombre prépondérant, un autre effet indésirable potentiel associé aux neuroleptiques, comme les mouvements anormaux).

Après avoir exclu les médicaments compétiteurs vis-à-vis de l'effet recherché (anti-épileptiques, antidépresseurs, et antiviraux) ainsi que les notifications de mouvements anormaux, trois signaux potentiels ont été mis en évidence à savoir : "*palate disorders*

congenital" (PRR=2,1 ; 95%CI : 1,6-2,9 ; Chi^2=30; n=41), "*oesophageal disorders congenital*" (PRR=2,5 ; 95%CI : 1,3-4,7 ; Chi^2=11 ; n=10) and "*anorectal disorders congenital*" (PRR=3,0 ; 95%CI : 1,6-5,6 ; Chi^2=13 ; n=11). Parmi les neuroleptiques, les phénothiazines à chaine pipérazine, la rispéridone et l'aripiprazole apparaissaient comme les plus suspects.

Cette étude confirme les premiers signaux issus de la base française de pharmacovigilance. Ces résultats nécessitent cependant une analyse complémentaire par des études de pharmaco-épidémiologie pour évaluer leur pertinence et leur impact éventuel pour la prescription et au niveau de la santé publique

4.2 Article publié dans Drug Safety

François Montastruc, Francesco Salvo, Mickael Arnaud, Bernard Bégaud, Antoine Pariente.

4.2.1 Introduction

Context

Many studies have highlighted the lack of evidence regarding the association between exposure to antipsychotics during pregnancy and congenital malformations. This gap concerns both first-generation antipsychotics (FGAPs) and second-generation anti-psychotics (SGAPs) [1–5]. It was underlined by a Cochrane review focusing on the use of antipsychotic drugs during pregnancy, which concluded that prescriptions in this context pose significant clinical and ethical problems [6,7] . Even information on structural teratogenicity of FGAPs and SGAPs is too limited to draw definite conclusions [3], although pharmacodynamic and pharmacokinetic data on antipsychotics support the hypothesis of a potential teratogenicity. Indeed, all lipophilic antipsychotics pass through the placenta and could induce structural or functional dysgenesis of foetal organs (cardiac, kidney, liver…) when exposure occurs during the first trimester [8,9]. Moreover, all antipsychotics express antagonist dopaminergic D2 properties and SGAPs are relatively potent blockers of serotonin 5-HT receptors. Both may interact with foetal development [10].

Despite these doubts regarding the safety of antipsychotic use during pregnancy, recent studies have shown that the increasing use of antipsychotics in patients of all ages concerns both pregnancy-age and pregnant women [11–13]. This increase mostly concerns SGAPs. Indeed, in the United States between 2001 and 2007, there was a 2.5-fold increase in

the prevalence of SGAP exposure during pregnancy while prevalence of FGAPs remained unchanged [14].

Among the various approaches used for the detection of adverse drug reactions (ADRs) in real-life settings, disproportionality analyses of spontaneous reporting databases are currently applied in most drug safety monitoring centres, in particular by the WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring and by the Food and Drug Administration [15,16].

They are based on the identification of drug-event pairs reported more often than expected with regard to the frequency of reporting of other drug-event pairs [17–19], which results in signals of disproportionate reporting (SDRs). Several disproportionality computation techniques have been proposed for the detection of SDRs. Among them, the Proportional Reporting Ratio (PRR) method has been widely used including for considering competition biases [20]. The cause of these biases is that the detection of an SDR for a given drug can be hampered if the event of interest is strongly associated with another drug or class of drugs. Similarly, an event strongly associated with the drug of interest, can hamper the detection of SDRs for other events one would like to investigate for that drug [21,22]. To circumvent this difficulty, one option consists in removing from the analysis set all reports involving the competing drug(s). For example, it has been demonstrated that the relatively high frequency of reporting of rhabdomyolysis associated with statins hampers the detection of any other signal for these drugs. Similarly, when trying to detect signals associating bleeding with a given drug, it might be worth removing all reports involving anti-platelet, anti-coagulant or thrombolytic agents from the analysis dataset [20].

In a previous study exploring the potential masking effect of movement disorder (including parkinsonism) reports on SDRs detected for antipsychotics [20]] three of the six SDRs unmasked for anti-psychotics concerned congenital malformations and events coded in the dataset considered as “Cleft lip and cleft palate disorders”, “Gastrointestinal tract disorders” and “Congenital NEC”.

Aims of the study

As these results were obtained from a study not intending to explore this hypothesis but potential event competition biases in signal detection, we conducted a study specifically designed to research a signal; if any, between anti-psychotic use and gastrointestinal

congenital disorders by using data from VigiBase®, the WHO Global Individual Case Safety Reports (ICSR) database of spontaneous reporting and taking into account competition biases.

4.2.2 Methods

Data source

This case/non-case study was conducted using data from adverse event reports recorded in VigiBase® between January 1st, 1967 and December 31, 2014. The WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring in Uppsala, Sweden, i.e. the Uppsala Monitoring Centre (UMC), receives individual case safety reports (ICSRs) of suspected ADRs from national pharmacovigilance centres around the world. These reports are stored in the WHO Global ICSR database, VigiBase® [23]. The size and worldwide coverage of this database makes it particularly appropriate for exploring putative signals for rare events such as teratogenic effects. Indeed, VigiBase® contains more than 12 million ICSRs from 123 countries. Each ICSR includes anonymous administrative data (country, reporter qualification), patient information (age, gender, …), data on medication(s) used (International Non-proprietary Name (INN) and coding according to the Anatomical Therapeutical Chemical (ATC) classification, date of introduction, date of withdrawal, switch or daily dosage modification,…), ADR (coding according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®), date of onset, time course, seriousness) and causality assessment. All information in ICRSs in described on the UMC web-site [24]. All reports entered within this 47-year period were considered for analysis.

Data analysis

SDR detection was performed using the Proportional Reporting Ratio (PRR) method which compares the rate of reporting of one event among all reports for a given drug to the rate of reporting of the same event among all drugs present in the database. In this study, an SDR was defined as a drug-event pair for which the statistical analyses led to a PRR ≥2 associated with a Chi2 ≥4 and with a number of exposed cases ≥3 (see electronic supplementary material Table 1) [25]

Exposure to antipsychotic drugs was identified according to ATC level 3: all reports mentioning a drug associated with the ATC code N05A (“anti-psychotics”) were considered as exposed to these drugs, apart from those with an N05AN code, which corresponds to lithium salts.

Events related to congenital malformations were first considered according to the MedDRA® dictionary highest level of coding (System Organ Class, SOC). Identification of cases using the SOC "Congenital, familial and genetic disorder" (SOC congenital) was performed to investigate potential competing effects between drugs for SDR related to congenital malformations. In the present study, potential competitors were defined as drugs for which an SDR in the first disproportionate analyses led to a PRR ≥2 associated with a Chi2 ≥4 and with a number of exposed cases ≥3. To focus on the most relevant competitors, we restricted exclusion to drugs accounting for more than 5% of the SOC "Congenital, familial and genetic disorder" (SOC congenital) [26].

After this preliminary step, all SDR detection analyses for antipsychotics (all combined) taking into account potential drug-competition effects were performed by considering events according to the MedDRA® HLT level of coding, as used for SDR detection in several previous studies [20,27].

Lastly, SDR detection was performed taking into account potential event-competition effects. Event competition is due to a frequently reported ADR of the drug of interest. When the proportion of reports related to this ADR is higher for the drug of interest than it is for other drugs, the reporting rate for other ADRs for the drug of interest is mathematically reduced compared to that observed for other drugs present in the database. This decreases the value of the PRR for the drug-event pair. Such an effect has been demonstrated in SDR detection regarding antipsychotics as a result of the large number of reports concerning movement disorders (including Parkinsonism) for these drugs [20]. The effect can be managed by removing all reports (whatever the involved drugs) of the competing event (here movement disorders (including Parkinsonism)) from the analysis dataset. This was done in the last phase of the analysis. All analyses were performed with SAS software, version 9.4 (SAS Institute. Inc., Cary. North Carolina. USA).

4.2.3 Results

The total number of reports recorded in VigiBase® during the study period (i.e. January 1st, 1967 to December 31, 2014) was 10,304,819. Of these, 42,502 reports (0.41%) concerned "congenital, familial and genetic disorders". When considering events on the basis of the MedDRA® dictionary HLGT level of coding (see electronic supplementary material Table 2), the most represented were « cardiac and vascular disorders congenital » (n= 10,527), «

congenital and hereditary disorders NEC » (n= 9,421) and « musculoskeletal and connective tissue disorders congenital » (n= 8,388). Exposure to antipsychotics was found in 351,028 reports (3.4%), of which 1,235 (0.35%) concerned events of “congenital, familial and genetic disorders”. The most represented were « musculoskeletal and connective tissue disorders congenital» (n= 285), « cardiac and vascular disorders congenital» (n= 250) and « neurological disorders congenital» (n= 212) (see Table 1).

Identification of potential drug competitors

Drug competition analysis using SDR detection for SOC Congenital revealed 20 drugs. Of these, only 3 (anti-depressants, anti-epileptics and direct acting antivirals) accounted for more than 5% of “Congenital, familial and genetic disorder” notifications. In this preliminary analysis, no SDR was detected for antipsychotics (PRR=0.8; Chi2=17; n=1,235).

SDR detection after excluding reports related to potential drug competitors

Excluding reports involving antidepressants, anti-epileptics and direct acting antivirals resulted in an analysis dataset of 9,286,170 reports including 16,508 cases of congenital malformations. No SDR associating an antipsychotic to any type of congenital malformation was unmasked after dealing with this potential drug competition bias.

SDR detection after excluding reports related to the competing event of movement disorders (including parkinsonism)

After excluding reports related to movement disorders (including parkinsonism) from the dataset, the analysis set was reduced to 9,014,653 reports, of which 16,508 cases concerned congenital malformation. By using this procedure, an SDR associating antipsychotics with “neurological disorders congenital” (MedDRA® HLGT term) was unmasked (PRR=2.1; Chi2=89; CI 95% [1.8-2.5] n=157). However, after investigation, it was found that most cases (n=88) concerned events of « Tourette Syndrome » or « Huntington's disease » for which antipsychotics are indicated. The description of these cases confirmed that most were not related to newborns.

Three supplementary SDRs were unmasked when considering events at the HLT level of the MedDRA® classification and after reviewing of reports by a a clinical pharmacologist trained in pharmacovigilance. All concerned gastrointestinal tract congenital disorders and were the following: “palate disorders congenital” (PRR=2.1, 95%CI 1.6-2.9, Chi2=30; n=41), “oesophageal disorders congenital” (PRR=2.5, 95%CI 1.3-4.7, Chi2=11, n=10) and “anorectal

disorders congenital" (PRR=3.0, 95%CI 1.6-5.6, Chi2=13, n=11) (see figure 1). For "tongue disorders congenital" (n=25), we found an SDR but after reviewing, 20 reports were excluded because most of the notifications concerned events of anaphylactic reactions with macroglossia.

For congenital palate disorders, more reports concerned FGAPs (n=27) than SGAPs (n=16) (see Table 2). Among FGAPs, phenothiazine antipsychotics were mainly represented (n=19, 70%), especially phenothiazine with a piperazine side-chain (prochlorperazine n=6, fluphenazine n=4, trifluoperazine n=2). For SGAPs, olanzapine (n=5), risperidone (n=4) and quetiapine (n=4) were mostly represented. Coprescriptions of other drugs were found in only 14 reports, including benzodiazepines in four. Among the 41 congenital palate disorder reports, 13 reports were an association of cleft palate and cleft lip, whereas 28 were cleft palate alone. Others congenital malformations were described in 16 cases, mainly other facial malformations (n=4) (hypertelorism of orbit or jaw malformations).

For congenital oesophageal disorders (Oesophageal Atresia, n=10), seven were associated with FGAPs, mainly phenothiazine antipsychotics (with aliphatic chain n=4 or piperazine side-chain n=3), and nine with SGAPs, mainly risperidone or its metabolite paliperidone (n=4). A coprescription of atropinic drugs was found in only one report. Others types of malformations were reported in 7 cases.

For congenital anorectal disorders (anus imperforate or anal atresia, n=11), all reports with FGAPs involved phenothiazine antipsychotics with a piperazine side-chain (n=5). We found also four reports with aripiprazole and two with risperidone. Each report of anorectal disorder was associated with another: congenital malformation mainly cardiac (n=4) or gastrointestinal disorders (n=4).

4.2.4 Discussion

Main results

In this large pharmacovigilance database study, and after taking into account putative competition biases for the drugs and events considered, antipsychotics were found associated with reports of gastrointestinal congenital abnormalities. Compared to what was observed for all other drugs, reporting rates were significantly higher for congenital palate disorders (2-fold increase), congenital oesophageal disorders (3-fold increase) and congenital anorectal disorders (3-fold increase). For these three events, antipsychotics concerned were mostly:

phenothiazine antipsychotics with a piperazine side-chain (n=20, 32%) and risperidone (n=8, 13%). Four out of eleven reports of congenital anorectal disorders were have been reported with aripiprazole.

Although these results do not imply a causal association, they highlight a potential risk of gastrointestinal congenital disorders associated with these drugs and plead for dedicated pharmacoepidemiologic studies on this issue.

Relationship with previous findings

Our findings are consistent with some experimental studies in animals. Exposure to FGAPs (especially phenothiazine antipsychotics with a piperazine side-chain [28]) during pregnancy was associated with the occurrence of cleft palate in mouse, rat and rabbit [29–31]. Cases of such malformations have been reported in the literature in human newborns after in-utero exposure to prochlorperazine [32] and, ziprasidone [33]. In the case-control study (cases n=601 /controls n= 38,151), Puho et al. found a possible association between thiethylperazine (an antipsychotic with a piperazine side-chain) and cleft lip with or without cleft palate [34]. In addition, cases of oesophageal atresia and alimentary tract malformation have also been reported with olanzapine [3,35]. A case of anal atresia in a newborn whose mother had been using risperidone during pregnancy has also been reported [35]. While these case reports (or studies) seem to support our results, those of case-control and cohort studies appear less congruent. Indeed, they provide discrepant results regarding the risk of congenital malformation related to in-utero exposure to antipsychotics, probably owing to differences in the definition of the studied outcomes and their limited statistical power [36–40]. Indeed, although the results of a recent meta-analysis concluded in favour of our results about an increased risk of major malformations associated with in-utero exposure to antipsychotics, the relative lack of power of this study did not make it possible to perform more detailed analyses considering the specific types of events (except heart defects) [41].

In any case, our findings are congruent with the first SDR identified by our previous study on competition effects performed using French Pharmacovigilance reports prior to 2000 [20].

Limitations

Our results were obtained from pharmacovigilance data and are thus subject to the inherent limitations of analyses conducted on spontaneous reports. The main one is obviously

under-reporting [42] which may be differential between drugs and events, especially at the early stage of drug marketing or when a safety concern receives special attention from the media [43,44]. However, in the present case, such a differential reporting bias seems unlikely or of limited consequences. Another limitation when working on spontaneously reported data is that it is not possible to control for potential confounders such as risk factors for congenital malformations related to family history, behavioural habits or potential viral infection that could have occurred during pregnancy [45]. For example, family history of congenital malformations and/or behavioural habits like smoking or drinking alcohol and/or viral infection (like Cytomegalovirus) could increase the risk of congenital malformation independently of drug exposure. Although not specific to our study, this is a clear limitation for causal inference and one of the major reasons why such findings can only be considered as safety signals. However reports recorded in VigiBase had a minimal causal assessment based upon exposure time. Nevertheless, the relative consistency of literature [38,40,41] and animal data [32,33,46] appears sufficiently supportive of the association to call for a more specific investigation of the risk in dedicated observational studies. To our knowledge, no registry focusing on congenital malformation related to drugs, and specifically to antipsychotics, exist. Conversely, several databases make it possible to perform a pharmacoepidemiological investigation of the potential teratogenic effects of drugs. These, as Rumeau-Rouqette [37], or EFEMERIS [47] for instance, could provide complementary information to that herein obtained using spontaneous reporting data. In particular, these pharmacoepidemiological analyses would not be affected by underreporting. It is not certain however that they would provide sufficient power for the analysis of gastro-intestinal tract malformations and antipsychotics, an association regarding both a rare event and rare exposure in pregnant women.

Strengths and originality

The database used, the WHO VigiBase®, is a clear strength of our study since it is the largest pharmacovigilance database in the world and allows the evaluation of infrequently reported ADRs such as unexpected pregnancy outcomes. Its wide geographic coverage, i.e. 123 countries, also allows the detection of outcomes associated with particular patterns of drug use that are specific to a given area. One should note that according to VigiBase, only 16 countries have reported cleft palate congenital disorders to date.

Disproportionality analyses have been shown to be effective for the identification of potential safety signals. Indeed, as a complement to large electronic healthcare databases, spontaneous reporting databases may provide additional valuable information mainly to explore rare outcomes such as congenital malformations. [48]. Indeed, the valid identification of a potential teratogenic risk requires the use of specific approaches [49]. To our knowledge, the present study is the first to examine congenital risks in a pharmacovigilance database.

4.2.5 Conclusion

By using an original approach and considering potential competition biases, the present study confirms the existence of a signal for gastrointestinal congenital disorders i.e. cleft palate, oesophageal or anal malformations associated with the use of antipsychotics. Among these, phenothiazines with a piperazine side-chain, risperidone and aripiprazole appeared to be more suspect. This signal should be further explored by ad-hoc pharmacoepidemiologic studies in order to assess whether it is relevant for prescription and public health.

4.2.6 References

1. Abel K. Review: teratogenicity of first- and second-generation antipsychotics in pregnancy is unclear. Evid. Based Ment. Health. 2011;14:31.

2. Einarson A, Einarson TR. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy: little evidence of increased risk of congenital malformations. Evid. Based Ment. Health. 2009;12:29.

3. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. Schizophr. Bull. 2010;36:518–44.

4. Oyebode F, Rastogi A, Berrisford G, Coccia F. Psychotropics in pregnancy: safety and other considerations. Pharmacol. Ther. 2012;135:71–7.

5. Cohen LS, Viguera AC, McInerney KA, Freeman MP, Sosinsky AZ, Moustafa D, et al. Reproductive Safety of Second-Generation Antipsychotics: Current Data From the Massachusetts General Hospital National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics. Am. J. Psychiatry. 2016 ; 173:263-70.

6. Webb RT, Howard L, Abel KM. Antipsychotic drugs for non-affective psychosis during pregnancy and postpartum. Cochrane Database Syst. Rev. 2004;CD004411.

7. Galbally M, Snellen M, Power J. Antipsychotic drugs in pregnancy: a review of their maternal and fetal effects. Ther. Adv. Drug Saf. 2014;5:100–9.

8. Newport DJ, Calamaras MR, DeVane CL, Donovan J, Beach AJ, Winn S, et al. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes. Am. J. Psychiatry. 2007;164:1214–20.

9. AG Gilman, et al. Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics." McGraw-Hill Medical editor 2011.

10. Johnson KC, LaPrairie JL, Brennan PA, Stowe ZN, Newport DJ. Prenatal antipsychotic exposure and neuromotor performance during infancy. Arch. Gen. Psychiatry. 2012;69:787–94.

11. Alexander GC, Gallagher SA, Mascola A, Moloney RM, Stafford RS. Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995-2008. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2011;20:177–84.

12. Epstein RA, Bobo WV, Shelton RC, Arbogast PG, Morrow JA, Wang W, et al. Increasing use of atypical antipsychotics and anticonvulsants during pregnancy. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2013;22:794–801.

13. Verdoux H, Tournier M, Bégaud B. Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. Acta Psychiatr. Scand. 2010;121:4–10.

14. Toh S, Li Q, Cheetham TC, Cooper WO, Davis RL, Dublin S, et al. Prevalence and trends in the use of antipsychotic medications during pregnancy in the U.S., 2001–2007: a population-based study of 585,615 deliveries. Arch. Womens Ment. Health. 2013;16:149–57.

15. Meyboom RH, Lindquist M, Flygare AK, Biriell C, Edwards IR. The value of reporting therapeutic ineffectiveness as an adverse drug reaction. Drug Saf. 2000;23:95–9.

16. Roberto G, Piccinni C, D'Alessandro R, Poluzzi E. Triptans and serious adverse vascular events: data mining of the FDA Adverse Event Reporting System database. Cephalalgia Int. J. Headache. 2014;34:5–13.

17. Montastruc J-L, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. Br. J. Clin. Pharmacol. 2011;72:905–8.

18. Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2004;13:519–23.

19. Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in pharmacovigilance. Drug Saf. 1994;10:93–102.

20. Salvo F, Leborgne F, Thiessard F, Moore N, Bégaud B, Pariente A. A potential event-competition bias in safety signal detection: results from a spontaneous reporting research database in France. Drug Saf. 2013;36:565–72.

21. Wang H, Hochberg AM, Pearson RK, Hauben M. An experimental investigation of masking in the US FDA adverse event reporting system database. Drug Saf. 2010;33:1117–33.

22. Pariente A, Avillach P, Salvo F, Thiessard F, Miremont-Salamé G, Fourrier-Reglat A, et al. Effect of competition bias in safety signal generation: analysis of a research database of spontaneous reports in France. Drug Saf. 2012;35:855–64.

23. Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. 2008;

24. Uppsala Monitoring Centre - who-umc.org [Internet]. [cited 2015 May 12]. Available from: http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=97218&mn1=7347&mn2=7252

25. Bate A, Evans SJW. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2009;18:427–36.

26. Arnaud M, Salvo F, Ahmed I, Robinson P, Moore N, Bégaud B, et al. A Method for the Minimization of Competition Bias in Signal Detection from Spontaneous Reporting Databases. Drug Saf. 2016 39:251-60

27. Pearson RK, Hauben M, Goldsmith DI, Gould AL, Madigan D, O'Hara DJ, et al. Influence of the MedDRA hierarchy on pharmacovigilance data mining results. Int. J. Med. Inf. 2009;78:e97–103.

28. Druga A, Nyitray M, Szaszovszky E. Experimental teratogenicity of structurally similar compounds with or without piperazine-ring: a preliminary report. Pol. J. Pharmacol. Pharm. 1980;32:199–204.

29. Bertelli A, Polani PE, Spector R, Seller MJ, Tuchmann-Duplessis H, Mercier-Parot L. [Effect of a neuroleptic, haloperidol, on the gestation and prenatal development of rodents. Results of 3 groups of experiments]. Arzneimittelforschung. 1968;18:1420–4.

30. Rodríguez González MD, Friman Pérez M. Teratogenic effect of trifluoperazine in rats and mice. Acta Biol. Hung. 1985;36:233–7.

31. Walker BE, Patterson A. Induction of cleft palate in mice by tranquilizers and barbiturates. Teratology. 1974;10:159–63.

32. Ho CK, Kaufman RL, McAlister WH. Congenital malformations. Cleft palate, congenital heart disease, absent tibiae, and polydactyly. Am. J. Dis. Child. 1960. 1975;129:714–6.

33. Peitl MV, Petrić D, Peitl V. Ziprasidone as a possible cause of cleft palate in a newborn. Psychiatr. Danub. 2010;22:117–9.

34. Puhó EH, Szunyogh M, Métneki J, Czeizel AE. Drug treatment during pregnancy and isolated orofacial clefts in hungary. Cleft Palate-Craniofacial J. Off. Publ. Am. Cleft Palate-Craniofacial Assoc. 2007;44:194–202.

35. Reis M, Källén B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. J. Clin. Psychopharmacol. 2008;28:279–88.

36. Sadowski A, Todorow M, Yazdani Brojeni P, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcomes following maternal exposure to second-generation antipsychotics given with other psychotropic drugs: a cohort study. BMJ Open. 2013; 3. pii: e003062

37. Rumeau-Rouquette C, Goujard J, Huel G. Possible teratogenic effect of phenothiazines in human beings. Teratology. 1977;15:57–64.

38. Habermann F, Fritzsche J, Fuhlbrück F, Wacker E, Allignol A, Weber-Schoendorfer C, et al. Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome: a prospective, cohort study. J. Clin. Psychopharmacol. 2013;33:453–62.

39. Slone D, Siskind V, Heinonen OP, Monson RR, Kaufman DW, Shapiro S. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. Am. J. Obstet. Gynecol. 1977;128:486–8.

40. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O, et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. J. Clin. Psychiatry. 2005;66:444–9; quiz 546.

41. Coughlin CG, Blackwell KA, Bartley C, Hay M, Yonkers KA, Bloch MH. Obstetric and neonatal outcomes after antipsychotic medication exposure in pregnancy. Obstet. Gynecol. 2015;125:1224–35.

42. Montastruc J-L, Sommet A, Lacroix I, Olivier P, Durrieu G, Damase-Michel C, et al. Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization, and methods. Jt. Bone Spine Rev. Rhum. 2006;73:629–32.

43. Weber J. Epidemiology of adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. Adv. Inflamm. Res. Rainsford KD. New York: Raven Press; 1984. p. 1–7.

44. Hartnell NR, Wilson JP. Replication of the Weber effect using postmarketing adverse event reports voluntarily submitted to the United States Food and Drug Administration. Pharmacotherapy. 2004;24:743–9.

45. Blomberg S. Influence of maternal distress during pregnancy on fetal malformations. Acta Psychiatr. Scand. 1980;62:315–30.

46. Gladston S, Clarke DJ. Clozapine treatment of psychosis associated with velo-cardio-facial syndrome: benefits and risks. J. Intellect. Disabil. Res. JIDR. 2005;49:567–70.

47. Damase-Michel C, Lacroix I, Hurault-Delarue C, Beau A-B, Montastruc J-L, les partenaires d'EFEMERIS. Drug in pregnancy: studies in the French database EFEMERIS. Thérapie. 2014;69:91–100.

48. Patadia VK, Schuemie MJ, Coloma P, Herings R, van der Lei J, Straus S, et al. Evaluating performance of electronic healthcare records and spontaneous reporting data in drug safety signal detection. Int. J. Clin. Pharm. 2015;37:94–104.

49. Mitchell AA. Systematic identification of drugs that cause birth defects--a new opportunity. N. Engl. J. Med. 2003;349:2556–9.

4.2.7 Tables/figures

Table 1: Congenital, familial and genetic disorders reported with antipsychotics in VigiBase® (n=1235)

MedDra terms	Reports (n)
HLGT - Musculoskeletal and connective tissue disorders congenital	285
HLGT - Cardiac and vascular disorders congenital	250
HLGT - Neurological disorders congenital	212
HLGT - Congenital and hereditary disorders NEC	167
HLGT - Gastrointestinal tract disorders congenital	172
HLGT - Metabolic and nutritional disorders congenital	65
HLGT - Renal and urinary tract disorders congenital	58
HLGT - Reproductive tract and breast disorders congenital	52
HLGT - Chromosomal abnormalities and abnormal gene carriers	50
HLGT - Blood and lymphatic system disorders congenital	44
HLGT - Eye disorders congenital	38
HLGT - Respiratory disorders congenital	29
HLGT - Ear and labyrinthine disorders congenital	23
HLGT - Skin and subcutaneous tissue disorders congenital	19
HLGT - Endocrine disorders congenital	13
HLGT - Hepatobiliary disorders congenital	5
HLGT - Cytoplasmic disorders congenital	3
HLGT - Immune system disorders congenital	1
HLGT - Infections and infestations congenital	0

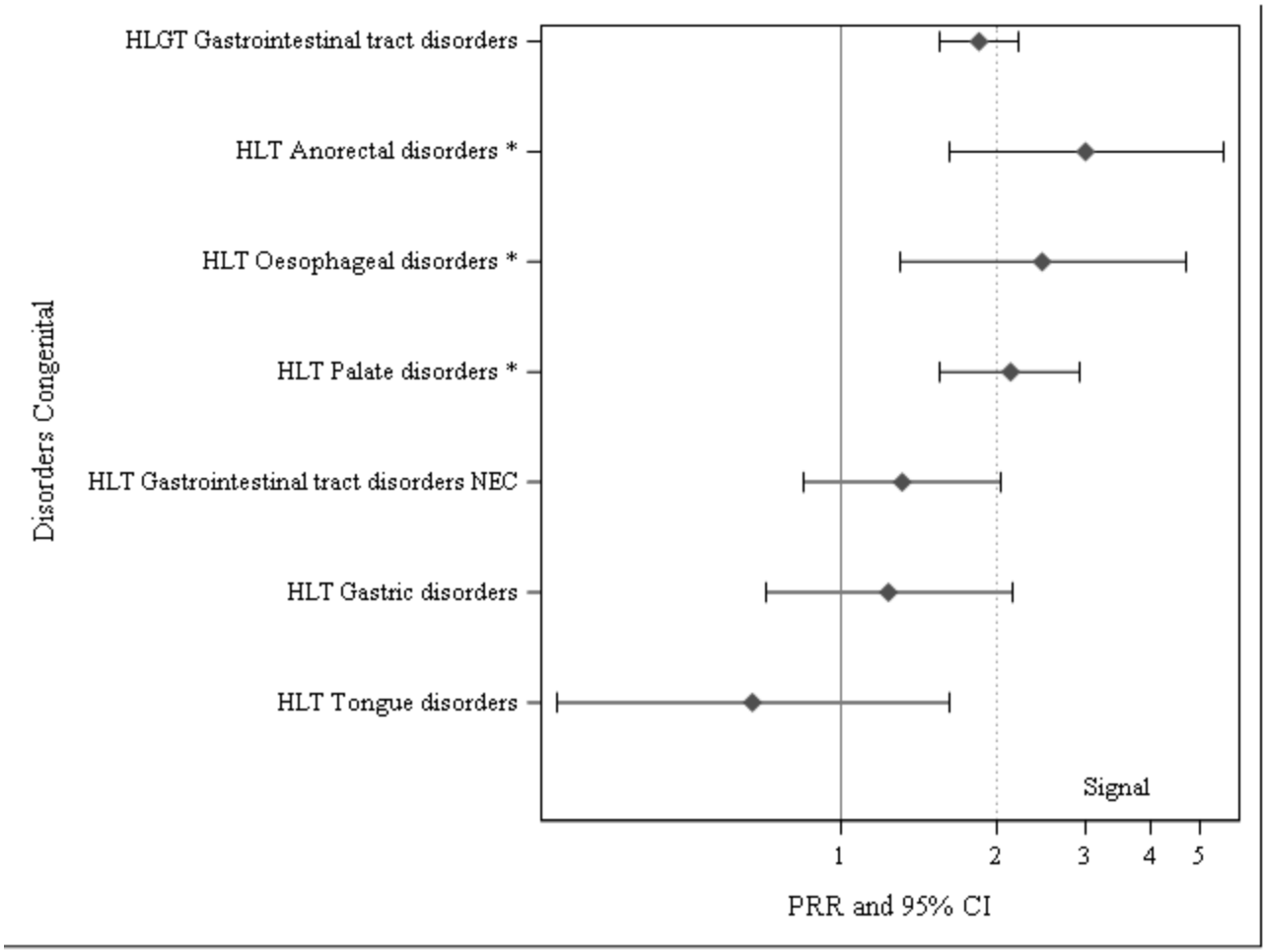


Figure 1: Signals of Disproportionate Reporting (SDRs) detection for HLGT Gastrointestinal tract disorders Congenital and antipsychotics in VigiBase®

* Significant Signal of disproportionate Reporting
PPR: Proportional Reporting Ratio
95% CI: 95% Confidence Interval

Table 2: Reports of cleft palate after taking into account competition bias in VigiBase® (n=41‡)

Antipsychotics	n (reports)	Countries	Mother's Age (mean, ±SD)	Top year of reporting	Coprescription of benzodiazepines (n)	Coprescription of other drugs
FGAP*	27	United Kingdom (9) Germany (5) United States (4) Australia (2) France (2) Denmark/ Finland/ Ireland/ New Zealand/ Thailand (1)	29 ±6.1 (n=10) MD (n=17)	2011	Yes (2)	Pyridoxine (4) Paracetamol (1) Fenfluramine (1) Levothyroxine (1) Doxylamine (1) Ampicillin (1)
Aripiprazole	0					
Clozapine	2	Australia (1) United States (1)	31 (n=1) MD(n=1)	1996/ 1999	NS	Benzatropine (2)
Olanzapine	5	Germany (3) United Kingdom (2) Canada / Japan/ united states (1)	MD (n=5)	2003/ 2010	Yes (1)	NS
Risperidone	4	Australia/ Denmark/ Italy/ Norway (1)	MD (n=4)	2007/ 2010/ 2011	Yes (1)	Tropatepine (1)
Quetiapine	4	Germany (2) Norway/ United Kingdom (1)	MD (n=4)	2003/ 2008/ 2010/ 2012	NS	NS
Ziprasidone	1	Croatia (1)	MD (n=1)	2011	NS	NS

*FGAP, First-Generation AntiPsychotics reported in the 41 notifications of cleft palate (n=31) : Prochlorperazine (n=6), Flupentixol (n=6), Haloperidol (n=4), Fluphenazine (n=4), Chlorpromazine (n=3), Trifluoperazine (n=2), Perazine (n=1), Flupirilene (n=1), Promazine (n=1), Cyamemazine (n=1), Thioridazine (n=1), Droperidol (n=1)

‡ We found 41 reports of cleft palate with at least one antipsychotic drug (2 reports contained at least one FGAP and at least one SGAP).

SD : Standard Deviation

MD = Missing data

NS = Not specified

Authors' contributions

François Montastruc, Bernard Bégaud and Antoine Pariente participated in the study design and planning. François Montastruc, Francesco Salvo, Mickaël Arnaud, Bernard Bégaud and Antoine Pariente took part in the acquisition, analysis and interpretation of the data. François Montastruc, Bernard Bégaud and Antoine Pariente drafted the manuscript. Francesco Salvo, Mickaël Arnaud, Bernard Bégaud and Antoine Pariente critically revised the manuscript for important intellectual content. All the authors approved the final version of the manuscript.

Compliance with Ethics Standards

Funding Source: No specific funding was received for this study

Conflicts of interest: François Montastruc, Francesco Salvo, Mickaël Arnaud, Bernard Bégaud and Antoine Pariente have no conflicts of interest that are directly relevant to the content of this study.

Acknowledgements

The authors would like to thank the Uppsala Monitoring Centre (UMC) which provided and gave permission to use the data analysed in the present study.

The authors are indebted to the National Pharmacovigilance Centres that contributed data. The opinions and conclusions in this study are not necessarily those of the various centres or the WHO.

The authors gratefully acknowledge Mrs Christine Damase-Michel and Mrs Isabelle Lacroix for their advices and corrections.

The authors also thank Mr Ray Cooke for revising the English.

4.2.8 Annexes

Supplemental Table 1 Proportional Reporting Ratio (PRR)

	Drug of interest	All other drugs
Reaction(s) of interest	A	B
All other reactions	C	D

For this analysis the commonly cited threshold PRR>2 with an associated x2>4 (with Yates correction) and N>2 was considered an SDR.

$$PRR = \frac{\left[\frac{A}{(A+C)}\right]}{\left[\frac{B}{B+D}\right]}$$

Supplemental Table 2: Congenital, familial and genetic disorders reported in VigiBase® (n=42502)

MedDra terms	Reports (n)
HLGT - Cardiac and vascular disorders congenital	10527
HLGT - Congenital and hereditary disorders NEC	9421
HLGT - Musculoskeletal and connective tissue disorders congenital	8388
HLGT - Neurological disorders congenital	4644
HLGT - Gastrointestinal tract disorders congenital	4333
HLGT - Renal and urinary tract disorders congenital	2200
HLGT - Reproductive tract and breast disorders congenital	2037
HLGT - Chromosomal abnormalities and abnormal gene carriers	1871
HLGT - Metabolic and nutritional disorders congenital	1833
HLGT - Eye disorders congenital	1667
HLGT - Respiratory disorders congenital	1531
HLGT - Skin and subcutaneous tissue disorders congenital	1191
HLGT - Blood and lymphatic system disorders congenital	1049
HLGT - Ear and labyrinthine disorders congenital	841
HLGT - Endocrine disorders congenital	254
HLGT - Cytoplasmic disorders congenital	172
HLGT - Immune system disorders congenital	165
HLGT - Hepatobiliary disorders congenital	145
HLGT - Infections and infestations congenital	82

4.3 Remarques complémentaires sur l'article

4.3.1 Les bases de pharmacovigilance ont-t-elle un intérêt pour évaluer le risque de malformations au cours de la grossesse ?

Comme souligné dans la discussion de l'article (*Strengths and originality*) ce travail est, à notre connaissance, la première étude ayant évalué un risque de malformation congénitale d'origine médicamenteuse en utilisant une base de pharmacovigilance (à l'exception d'une étude descriptive dans la base de pharmacovigilance de la firme Lilly pour l'olanzapine, pour laquelle aucun cas de malformation n'avait été retrouvé [62]). L'utilisation des bases de pharmacovigilance a suscité l'intérêt des spécialistes de l'évaluation du risque tératogène des médicaments. Par exemple, le réseau européen EUROCAT (*the European Surveillance of Congenital Anomalies*) dédié à l'évaluation de la sécurité des médicaments pendant la grossesse et des risques d'anomalies congénitales, s'est intéressé à la pertinence de cette source de données pour l'évaluation des risques spécifiques au cours de la grossesse. EUROCAT a plutôt l'habitude d'utiliser des cohortes de femmes enceintes ou des bases de données de santé. De ce fait, les premières conclusions du réseau sont réservées quant à la pertinence de cette source de données. Nous souhaitons cependant poursuivre l'exploration de l'intérêt de ces bases pour la détection des malformations congénitales.

En effet, même si, traditionnellement, les bases de pharmacovigilance ne sont pas spécifiquement destinées à enregistrer les effets malformatifs associés aux médicaments, elles contiennent des informations potentiellement pertinentes et largement sous-utilisées. Il n'y a aucune raison pour ne pas considérer les malformations congénitales comme les autres effets indésirables enregistrés dans les bases de pharmacovigilance, et de ne pas leur appliquer les mêmes méthodes d'analyse, comme par exemple, la méthode cas/non cas. L'analyse doit bien-sûr intégrer les méthodes modernes permettant de contourner certaines limites des bases de pharmacovigilance (par exemple les biais compétitifs) et l'interprétation du signal doit être mise en perspective.

4.3.2 Les points forts de l'étude

Notre étude présente plusieurs arguments pour considérer ces signaux comme valides. D'abord, notre travail confirme un premier signal détecté dans la base française de pharmacovigilance. Ensuite, l'utilisation d'une base de pharmacovigilance plus large

(VigiBase), incluant des données de plusieurs pays renforce, en diminuant la probabilité d'un biais propre à la situation particulière d'un pays, la confiance dans le signal. Enfin, nous avons utilisé une méthode largement éprouvée pour la détection d'autres effets indésirables, à savoir la méthode cas/non-cas.

Comme nous le soulignons dans la conclusion de l'article, ces signaux devraient être validés au moyen d'études de pharmaco-épidémiologie qui permettraient d'évaluer la pertinence du signal, tant au niveau clinique que de santé publique. Cependant, cette étude montre l'intérêt d'une telle approche pour générer des hypothèses et des pistes de travaux pharmaco-épidémiologiques. En effet, actuellement la plupart des études pharmaco-épidémiologiques évaluant les risques malformatifs ont, par manque de puissance statistique et/ou d'hypothèses, concentré leurs analyses sur le risque malformatif global (de rares études ayant cependant évalué le risque de malformations cardiaques).

4.3.3 La question de l'évaluation des risques médicamenteux « faibles » avec les bases de pharmacovigilance

L'utilisation de VigiBase, avec sa spécificité de base de pharmacovigilance et son très grand nombre de notifications nous permet d'étudier les risques « faibles » difficilement observables directement dans les bases traditionnellement utilisées en pharmaco-épidémiologie. Comme déjà évoqué dans le début de ce travail de thèse (*Contexte/Particularités de neuroleptiques chez la femme enceinte*), ce travail interroge sur la nécessité d'évaluer des risques « faibles » (effets indésirables « très rares » ou faible niveau d'association entre exposition et événement) et leur pertinence pour la clinique ou la santé publique. En effet, en prenant en compte que les neuroleptiques ne sont certainement pas associés à un risque de malformation congénitale aussi fréquent que pour l'acide valproïque ou l'isotrétinoïne, comment détecter, évaluer et considérer d'éventuels signaux ? A partir de quel niveau de fréquence ou de crédibilité ces signaux deviennent-ils pertinents ?

Cette pertinence doit être discutée sur deux niveaux. D'abord, à l'échelle de la santé publique (en dehors d'un contexte social particulier ou d'une affaire médiatique...). Un signal faible pourrait être considéré comme négligeable, n'impliquant pas forcément de décision de santé publique forte (comme un retrait du marché ou la limitation ou un encadrement de la prescription) comme ce fut le cas pour l'acide valproïque ou l'isotrétinoïne. Par contre, à l'échelle individuelle, au niveau de la pharmacovigilance clinique, ces signaux peuvent être

considérés pour, par exemple, orienter la prise en charge thérapeutique de certaines femmes à risque.

4.3.4 Deux niveaux de pertinence dans l'évaluation du risque malformatif

En conclusion, les signaux de malformations congénitales sous neuroleptiques détectés dans les bases de pharmacovigilance, doivent être explorés par des études complémentaires de pharmaco-épidémiologie (études de cohortes ou cas-témoins, par exemple menées dans des bases de données de santé populationnelles). Ces travaux permettront avant tout d'évaluer la pertinence de ces signaux à l'échelle de la santé publique. Au niveau de la pharmacovigilance clinique (à l'échelon individuel), ces résultats peuvent être pris en compte dans certaines situations de prescription de neuroleptiques pendant la grossesse, par exemple, dans l'investigation clinique globale de malformations chez des enfants exposés *in utero* aux neuroleptiques.

5. Publication 4: Antipsychotic use in pregnancy: Is Reproductive Safety different depending on the indication?

5.1 Résumé détaillé en français

Le choix de prescrire un neuroleptique pendant la grossesse reste largement débattu en particulier parce que les données sur le risque tératogène des neuroleptiques sont encore trop rares. En utilisant la base de données française EFEMERIS (*Evaluation chez la Femme Enceinte des MEdicaments et de leurs RISques),* nous avons d'abord décrit la prévalence d'utilisation des neuroleptiques pendant la grossesse et au cours des trois mois la précédant. Nous avons secondairement évalué le risque tératogène associé à l'exposition aux neuroleptiques pendant le premier trimestre de grossesse.

La prévalence d'utilisation des neuroleptiques a été décrite, dans la base de données EFEMERIS entre le 1er Juillet 2005 et le 31 décembre 2014, pour toutes les femmes recevant au moins un neuroleptique pendant les trois mois précédant la grossesse et durant cette grossesse. Afin d'évaluer, le risque tératogène potentiel, nous avons réalisé une étude de type exposé/non-exposé (les exposées étaient les femmes utilisant au moins un neuroleptique pendant les 90 premiers jours de la grossesse ; les témoins étaient des femmes non-exposées au neuroleptiques pendant la grossesse et les trois premiers mois la précédant). Les anomalies de naissance étaient définies selon la classification internationale des maladies (CIM 10 chapitre XVII).

Dans la base de donnée EFEMERIS, 712 (7,9 ‰) femmes avaient consommé au moins un neuroleptique entre 2005 et 2014. L'exposition aux neuroleptiques augmentait pendant cette période, de 7,3 ‰ en 2006 à 8,3 ‰ en 2014 (changement relatif CR=13 %; IC95 % [11,1; 16,1]). Deux groupes d'utilisateurs de neuroleptiques ont pu être mis en évidence parmi les femmes exposées aux neuroleptiques pendant le premier trimestre. Un premier groupe recevait les neuroleptiques uniquement au cours du premier trimestre, principalement la chlorpromazine et le sulpiride, suggérant une utilisation pour la prise en charge de vomissements incoercibles de

grossesse (*hyperemesis gravidarum*) ((n=298, NL1G n=293, NL2G n=8). Un autre groupe utilisait les neuroleptiques pendant le premier trimestre et au moins un autre trimestre de grossesse, suggérant une utilisation pour une indication psychiatrique (n= 414). Dans l'analyse exposés/non-exposés, nous n'avons pas retrouvé de différence statistique pour le risque malformatif en général (p=0,44) ou le risque de malformation majeure (p=0,5). Cependant, une analyse complémentaire a retrouvé une proportion de malformations plus élevée chez les femmes exposées pendant l'ensemble de la grossesse aux neuroleptiques par rapport aux femmes exposées uniquement au premier trimestre (p=0,02), suggérant un effet de la pathologie et du contexte de la maladie psychiatrique sur le risque malformatif.

Notre travail est, à notre connaissance, la première étude française s'intéressant spécifiquement à l'utilisation des neuroleptiques chez la femme enceinte. Nous avons retrouvé une prévalence élevée d'utilisation de neuroleptiques dans cette population, en particulier de neuroleptiques de première génération (NL1G chlorpromazine et sulpiride). La prévalence globale a augmenté depuis 2006, surtout à cause d'un accroissement des prescriptions des neuroleptiques de deuxième génération (NL2G). Le NL2G le plus récemment commercialisé et dont les données sur le risque tératogène ne sont pas aussi détaillées que pour les autres NL2G, est également le plus prescrit chez la femme enceinte, à savoir l'aripiprazole. Finalement, nous avons retrouvé une légère augmentation de la fréquence des malformations congénitales chez les femmes exposées aux neuroleptiques pendant tous les trimestres de la grossesse, ce qui suggère un impact potentiel des comportements et de l'environnement présent autour des femmes souffrant de pathologies psychiatriques.

5.2 Article soumis à *Schizophrenia Research*

François Montastruc, Caroline Hurault-Delarue-, Antoine Pariente, Justine Benevent, Isabelle Lacroix, Jean-Louis Montastruc, Bernard Bégaud, Christine Damase-Michel

5.2.1 Introduction

The choice of whether to prescribe or not an antipsychotic (AP) drug during pregnancy is not a comfortable situation that must take into account the treatment risks and benefits for the mother and the unborn infant (Paton, 2008). Pharmacologically, most of AP drugs are dopamine receptor antagonists that contribute to their clinical effects. Initially APs were licensed in schizophrenia, but recently APs have obtained extension of indications in other psychiatric diseases (such as bipolar disorders or severe depression). This widening of indications of APs has resulted in an increased of their use in pregnancy both in North America and Northern Europe (Alexander et al., 2011; Petersen et al., 2016a; Toh et al., 2013a). To date, none AP drugs have been approved for use in pregnancy for psychiatric disease. Another well-known off-label use of AP drugs during pregnancy is hyperemesis gravidarum (McParlin et al., 2016); owing to their pharmacological properties, AP drugs such as chlorpromazine (Ducarme and Dochez, 2015; Quinla and Hill, 2003) are recommended for treating severe nausea and vomiting during pregnancy.

Despite these trivialized uses of APs their safety during pregnancy is questioned. Teratogenic risk associated with first-generation antipsychotics (FGAPs) and second-generation antipsychotics (SGAPs) prescriptions is widely debated as evidence on the subject is scarce (Abel, 2013). Recommendations from The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (Howard et al., 2014) and those from the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics, 2008) underlined that we have limited data on the safety of these drugs during pregnancy and the postnatal period. The French national college of obstetricians and gynecologists (CNGOF) stated that except phenothiazines APs do not convey a risk of teratogenicity (“111-132 bourgeois - 1995_GO_111_bourgeois.pdf,” n.d.). In fact, on the one hand APs (FGAPs and SGAPs) are generally considered as not associated with a significant teratogenic risk (an assumption borne out by several studies) (Habermann et al., 2013; Huybrechts et al., 2016), while on the other hand, some studies support a potential risk of congenital malformations (Coughlin et al., 2015; Terrana et al., 2015). A recent study we conducted using the World Health Organization Pharmacovigilance database VigiBase® suggested a potential signal of gastrointestinal congenital abnormalities for APs, which concerned more

especially phenothiazines possessing a piperazine side-chain, risperidone and aripiprazole (Montastruc et al., 2016).

Since data on AP use during pregnancy in France are scarce, the aim of the present paper was first to investigated the prevalent prescription of APs during pregnancy and the three-month period preceding it; second, to evaluate by using the exposed-unexposed method, the risk of teratogenicity associated with first trimester AP exposure.

5.2.2 Materials and methods

Study design

First, we performed a drug utilization study to describe AP exposure by using data from the EFEMERIS cohort (Evaluation chez la Femme Enceinte des MEdicaments et de leurs RISques). Second, thanks to an exposed/not exposed approach; we evaluated the potential teratogenic risks associated with AP exposure during the first trimester.

Data collection

Detailed information about EFEMERIS is available elsewhere (Lacroix et al., 2009) (see supplemental information). Briefly, EFEMERIS is a database of all reimbursed drugs dispensed during pregnancy (data from the French Health Insurance system (Caisse Primaire d'Assurance Maladie CPAM)) and pregnancy outcomes (data from Maternal and Infant Protection Service PMI and the Antenatal Diagnostic Centre CDA and CPAM).

Every pregnancy is systematically recorded in EFEMERIS. Individual information on all reimbursed drugs [date of dispensation, drug name, Anatomic Therapeutic Chemical (ATC) code] prescribed and dispensed in drugstores to patients is available. Data collection in EFEMERIS is prospective. All APs marketed in France are reimbursed and thus require a medical prescription. Consequently, all dispensations of these drugs are registered in EFEMERIS. Women were informed that personal data could be recorded in the EFEMERIS database and might refuse to participate.

Drug utilization analysis

We first described the prevalence of AP use, between July 1st, 2005 and December 31, 2014, for all women having received a dispensation of at least one AP during the study time

window period (i.e. three months before and during pregnancy). Prevalent users were identified each year, according to their year of birth. Information on APs was obtained from ATC-codes N05A, excluding those with the N05AN code, which correspond to lithium salts. We have considered the classical dichotomy between FGAPs and SGAPs. Supplemental table 1 includes the names of the relevant APs.

Exposed/unexposed analysis

- ***Antipsychotic exposure***

In order to evaluate a potential teratogenic risk, we have included all women with a dispensation of at least one AP during the first 90 days of pregnancy. The first trimester is considered as the at risk period for organogenesis. Women who did not receive a dispensation of AP during pregnancy and the three months prior pregnancy constituted the unexposed group. Each exposed woman was matched with three unexposed women, according to exact age.

- ***Adverse Fetal outcomes***

Birth defects were defined according to the international Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10 Chapter XVII Congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities) as used by the European network for surveillance of congenital anomalies (EUROCAT). Birth malformations for live births were assessed by analysis of medical certificates established at the age of 8 days, 9 and 24 months. In case of medical abortion, data about malformations were obtained from medical files. All birth malformations, both major and minor, were recorded and analyzed.

Statistical analysis

The prescription rate was defined as the percentage of women with at least one dispensation of AP drugs in a chosen period (i.e. per months or per trimester). Continuous variables were expressed as means (± Standard Deviation),
and qualitative variables as proportions.

To evaluate trends in prevalence use over the study period, prevalence estimates in 2006 were considered as reference values and the relative change (RC) from 2006 to a given year was calculated according to the following formula:

Where RC=relative change; V1=prevalence value in 2006; and V2=prevalence value in a given year.

Maternal characteristics and fetal outcomes in exposed and unexposed groups were described and compared by a conditional logistic regression model (PROC LOGISTIC). The SAS software, version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina) was used for statistical analysis.

5.2.3 Results

Among women in the whole EFEMERIS cohort, 712 (7.9‰) pregnant women received at least one AP drugs during the study time window. The proportion of exposure to AP drugs increased from 7.3‰ in 2006 to 8.3‰ in 2014 (RC=13%), with a maximal value of 9.6‰ in 2010 (Figure 1). No significant change was found for FGAP prescriptions, i.e. 6.9‰ in 2006 and 6.8‰ in 2014 (RC=-1%), whereas SGAP prescriptions rose from 1.2‰ in 2006 to 2.3‰ in 2014 (RC=92%).

AP drug prescriptions (Supplemental Table 2)

Exposed women received an average number of 1.2±0.5 AP drugs during pregnancy, for an average total number of 2.6 ±2.9 deliveries during the study time window period (i.e. three months before and during pregnancy). We found that 615 (86%) women received at least one prescription of FGAP and 156 (22%) at least one prescription of SGAP. Chlorpromazine (n= 284, 46%) and sulpiride (n=178, 29%), were the two most prescribed FGAPs; aripiprazole (n=58, 37%) and olanzapine (n=52, 33%) were the two most prescribed SGAPs.

Among the 230 women receiving at least one AP before pregnancy, 176 (77%) did not have a prescription of AP (at least one prescription per trimester) during the entire pregnancy. Among these, APs were definitively withdrawn in 37% of women during the first trimester, 20% the second trimester and 5% the third trimester.

The proportion of women with an antipsychotic prescription varied according to the month of pregnancy (Supplemental Figure 1). We observed a high proportion of women with FGAP during the first trimester, with a climax during the second month (34%). For SGAP, the proportion of women exposed decreased progressively over months, from 12% the three month-period preceding pregnancy, to 5% during the ninth month. Finally, almost 42% (n=298) of women received APs only during the first trimester (especially during the second month, n=172). Among

APs prescribed only during the first trimester, sulpiride (n=139, 47%), chlorpromazine (n=120, 42%) and haloperidol (n=18, 6%) were the three most frequently found.

In fact, two groups of exposed women could be distinguished. One group received APs only during the first trimester, mainly sulpiride and chlorpromazine, which could suggest a use for hyperemesis gravidarum (n=298, FGAPs n=293, SGAPs n=8). Another group received APs during the first and/or other trimesters (FGAP and/or SGAP), suggesting a use for psychiatric indications (n= 414).

Exposed-unexposed analysis

In the exposed-unexposed analysis, a total of 463 women with a dispensation of at least one AP during the first 90 days of pregnancy were included ("Exposed group"). Consequently, 1,389 unexposed women were matched according to mother's age.

- ***Pregnancy history and demographic characteristics (Table 1)***

Women taking APs during the first trimester were more likely to be unemployed and suffer from chronic diseases identified according to ALDs (Affections de longue Durée; e.g., diabetes, cancer, psychosis), and to be unemployed (both $p<0.05$). During pregnancy, exposed women made more prenatal ultrasounds than unexposed women. No differences between the two groups concerning other demographic data or pregnancy history was found.

- ***Prescriptions and dispensations of drugs (supplemental Table 3)***

Women exposed to APs received a larger number of drugs (any other) during pregnancy than the unexposed: 16.7 (±9.1) versus 10.4 (±6.4) ($p<0.05$). Among the top 10 drugs prescribed in this cohort, paracetamol, phloroglucinol, amoxicillin, metoclopramide, sodium bicarbonate, and sodium alginate were significantly more often prescribed in exposed than in not exposed women ($p<0.05$).

- ***Pregnancy outcomes (Table 2)***

The 1,852 pregnancies resulted in the birth of 1,719 (93%) newborns, 436 (94%) in exposed women and 1,283 (92%) in unexposed women ($p=0.19$).

Although prematurity was higher in women who used antipsychotics, no significant differences were found when compared to unexposed women (n=38, 8.7% vs n=85, 6.6%, $p=0.25$).

No differences were found for malformations considered as a whole (n=11, 2.4% vs n=25, 1.8%, p=0.44) or major malformations (n=8, 1.7% vs n=18, 1.3%, p=0.5). In exposed women, we identified 11 cases of congenital malformations, eight major and three minor according to EUROCAT classification. These occurred mainly in women exposed to cyamemazine (n=4), aripiprazole (n=3), chlorpromazine (n=3), and risperidone (n=2) (see description in Supplemental Table 4). Among those, three concerned "congenital malformations and deformations of the musculoskeletal system", two "Congenital malformations of genital organs", and two "Congenital cataract" according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10).

Complementary analysis (Table 3)

The descriptive analysis of exposure to antipsychotics during pregnancy led to identify two subgroups amongst the 463 women exposed during the first trimester: one in which APs were prescribed during the whole pregnancy, although not necessarily in a continuous way (subgroup A, 165 women), and one in which APs were prescribed only during the first trimester (subgroup B, 298 women). We performed a complementary analysis to compare the characteristics of these two subgroups.

Demographic characteristics and pregnancy history in subgroup A versus subgroup B are presented in table 3. Briefly, women in subgroup A were older ($p<0.01$), more frequently without profession ($p<0.01$), more likely to have a chronic pathology ($p<0.01$) and consumed more tobacco ($p<0.01$) than women in subgroup B. During pregnancy, women in subgroup A had more pathology than women in subgroup B ($p<0.01$).

Among these 463 pregnancies, 436 resulted in a birth (94%). Births were significantly less frequent in subgroup A than in subgroup B (n=150, 91% vs n=286, 96%, p=0.03). Prematurity was significantly more frequent in subgroup A than in subgroup B (n=19, 13% vs n=19, 7%, p=0.04). Finally, in our sample, we found more malformations in subgroup A than in subgroup B. As events were rare, statistical differences should be interpreted with caution (n=8, 4.9% vs n=3, 1%, p=0.02).

5.2.4 Discussion

Principal findings

- ***AP drug prescriptions***

AP use in pregnant women in France during the study period was estimated to be at about 8‰, and increased since 2006. The prevalence of AP use in pregnant women was lower than in the general population (roughly 20‰) (Benard-Laribiere et al., 2016). The raise of AP use was mainly explained by an increase of SGAPs use over the period (+93%). However, in 2014, FGAP prescription was almost three times more frequent than SGAP prescription (6.8‰ vs. 2.3‰). This gap between FGAPs and SGAPs could be explained by the highly prevalent prescription of chlorpromazine and sulpiride, which makes the pattern observed in pregnant women quite different from what is observed in the general population, where SGAPs widely predominate. Indeed, chlorpromazine and sulpiride, as non-antipsychotic dopamine D2 receptor antagonists (i.e. Metoclopramide, domperidone, metopimazine) are recommended during pregnancy for the management of vomiting and hyperemesis gravidarum (Ducarme and Dochez, 2015; Lanvin, 1972).

The two most prescribed SGAPs were aripiprazole and olanzapine. The results concerning aripiprazole were unexpected with regards to the novelty of the launch of this drug and the relative lack of information concerning its safety during pregnancy (Bellet et al., 2015; Gentile et al., 2011), unlike olanzapine (Brunner et al., 2013). In fact, in the general population of women, since 2011, aripiprazole is more frequently prescribed than olanzapine (Benard-Laribiere et al., 2016). This suggests that safety data concerning pregnancy are not considered when an antipsychotic (especially aripiprazole) is prescribed in young women.

The global prevalence of prenatal antipsychotic use in our cohort was found higher than in others countries. For example, in US, this prevalence was evaluated to range between 3‰ (Reis and Källén, 2008) and 7‰ (Toh et al., 2013b); it would be around 2‰ in UK (Petersen et al., 2016a) for FGAPs and SGAPs, and 1‰ in Sweden (Bodén et al., 2012) for SGAPs. This difference could be explained by the fact that in these countries, FGAPs are less prescribed and seldom used for hyperemesis gravidarum (Toh et al., 2013b). However, in all countries, the use of SGAPs increases since the 2000s (Epstein et al., 2013) as we report for France.

Finally, our analysis highlighted that two groups of AP users during pregnancy can be distinguished: (i) women using an AP only during the first trimester (mainly chlorpromazine and sulpiride), suggesting that these APs were used for managing hyperemesis gravidarum. This hypothesis was supported by the fact that prescriptions of antiemetic drugs, such as metoclopramide, domperidone and metopimazine, were almost twice more frequent in this group than in the whole study population (Table 3); (ii) women using an AP all over pregnancy, although not necessarily in a continuous way. The latter corresponded mainly to women using cyamemazine among FGAPs, and aripiprazole or olanzapine among SGAPs. This could suggest that the reason for AP use in this group is related more to psychiatric conditions. This hypothesis was also supported by the fact that prescriptions of other psychotropic drugs, tobacco, or unemployment were more frequent in this subgroup. Indeed, these variable are known to be more frequently found in patients with psychiatric disorders (Taylor et al., 2015; Webb et al., 2004).

- ***Pregnancy outcomes***

We examined also the association between AP use during the first trimester of pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes, especially congenital malformations. In the main analysis, no difference was observed for births, prematurity and malformations (general or major) between exposed and not exposed women. In the supplementary analysis comparing the two identified subgroups of AP users, we found that prematurity and malformations were more frequent among women exposed all over pregnancy than in those exposed only during the first trimester. This result deserves attention even if, as mentioned above, the absolute numbers of outcomes were small.

In fact, our results suggested that the use of AP drugs in the context of hyperemesis gravidarum was not associated with an increased risk of prematurity and malformations. Concerning prematurity, some previous studies found that hyperemesis gravidarum itself was associated with an increased risk. In fact, according to Roseboom, maternal characteristics largely explain prematurity after hyperemesis gravidarum (Roseboom et al., 2011). Therefore, an effective management of hyperemesis gravidarum by APs could reduce the risk of prematurity. Concerning malformations, our results are in line with those of most of previous studies, showing

that hyperemesis was not associated with an increased risk of malformations (Veenendaal et al., 2011).

Conversely, the use of AP drugs in the context of psychiatric disorders could be associated with an increased risk of prematurity and malformations. This results underline the potential association between psychiatric disorders and pregnancy outcomes. In fact, our results suggest that other health and lifestyle factors which are common in psychotic women could explain in good part the adverse pregnancy outcomes observed. Smoking, alcohol consumption, obesity, concomitant medication and illicit drug use could be cited among these risk factors (Petersen et al., 2016b; Taylor et al., 2015). To take into account lifestyle factors, we performed a multivariable logistic regression adjusting on mother's age, chronic diseases (ALDs), professional occupation. The risk of malformations remained significant (OR=4.49; 95%CI [1.03 19.6], n=362) for women using APs for psychiatric disorders all over pregnancy versus women using APs only during the first trimester.

Among malformations described in exposed women (Supplemental Table 4), we could not bring out a specific type of malformation. We observed 3 "congenital malformations and deformations of the musculoskeletal system", 2 "Congenital malformations of genital organs" and 2 "Congenital cataract".

Strengths and limitations

This study, conducted in the EFEMERIS cohort presents several strengths. First, to our knowledge, our study is second largest study available to date after the Huybrechts study (Coughlin et al., 2015; Huybrechts et al., 2016), included 712 women exposed to an AP during the first trimester. Another strength of the EFEMERIS database, it is the availability of exact dates of onset of pregnancy and delivery; moreover, data about mother and pregnancy outcomes can be linked at an individual level. Prospective recording of medications and outcomes in EFEMERIS minimized the possibility of recall bias. The risk for false-negatives for exposure is extremely unlikely given APs are not available over the counter; however, as for any reimbursement database, one cannot exclude that some women could use at a given moment a drug which was prescribed several weeks or months ago. An important strength of the present study is the minimization of selection bias of this cohort since all pregnant women during the inclusion period

were included, whether pregnancy resulted or not in a live births, conversely to other recent studies (Cohen et al., 2016; Huybrechts et al., 2016). Our work is the first drug utilization study of APs in France in pregnant women. Finally, owing to the specificities of prescription behavior in France, results concerning drugs rarely prescribed in others country, were also presented in the present study (e.g. cyamemazine).

Our study also suffers from several limitations. The main one is that in EFEMERIS, the indication for prescription was not available and maternal pathologies were not recorded. However, using drug prescription as a proxy, allowed differentiating between probable indications for hyperemesis gravidarum and psychiatric disorders. Like in other pharmacoepidemiologic studies using large health care databases, data about treatment compliance were not available. Another limitation is probably the limited statistical power, at least when intending to compare exposed and not exposed groups concerning the frequency of malformations. In this case, as outcomes were too rare, controlling for all potential confounders was not feasible, and was assessing risks associated with individual AP drugs.

Conclusions

The present study found a slightly higher frequency of congenital malformations in women exposed to APs during all trimesters, which suggests a potential impact of behaviours and lifestyle on pregnancy outcomes in women with psychiatric disorders. Moreover, in this first drug utilization study of APs in France in pregnant women, we found a high prevalent use of APs, especially for FGAPs (chlorpromazine, sulpiride). Prevalence increased since 2006 due to the rise of SGAP prescriptions (aripiprazole).

Contributors

All authors had full access to all of the data (including statistical reports and tables/figures) in the study and can take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Funding

No specific funding was received for this study.

Competing interests

All Authors have no conflicts of interest that are directly relevant to the content of this study.

5.2.5 References

- Abel, K.M., 2013. Fetal antipsychotic exposure in a changing landscape: seeing the future. Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci. 202, 321–323. doi:10.1192/bjp.bp.112.117556
- ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics, 2008. ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. Obstet. Gynecol. 111, 1001–1020. doi:10.1097/AOG.0b013e31816fd910
- Alexander, G.C., Gallagher, S.A., Mascola, A., Moloney, R.M., Stafford, R.S., 2011. Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995-2008. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 20, 177–184. doi:10.1002/pds.2082
- Bellet, F., Beyens, M.-N., Bernard, N., Beghin, D., Elefant, E., Vial, T., 2015. Exposure to aripiprazole during embryogenesis: a prospective multicenter cohort study. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 24, 368–380. doi:10.1002/pds.3749
- Benard-Laribiere, A., Bégaud, B., Pambrun, E., Bazin, F., Noize, P., Tournier, M., Pariente, A., Verdoux, H., 2016. Drug-drug interactions at increased risk of adverse effects for antipsychotic users in France from 2007 to 2012: a population based study. Fundam. Clin. Pharmacol. 30 (suppl. 1), 15. doi:10.1111/fcp.12188
- Bodén, R., Lundgren, M., Brandt, L., Reutfors, J., Kieler, H., 2012. Antipsychotics during pregnancy: relation to fetal and maternal metabolic effects. Arch. Gen. Psychiatry 69, 715–721. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.1870
- Brunner, E., Falk, D.M., Jones, M., Dey, D.K., Shatapathy, C.C., 2013. Olanzapine in pregnancy and breastfeeding: a review of data from global safety surveillance. BMC Pharmacol. Toxicol. 14, 38. doi:10.1186/2050-6511-14-38
- Cohen, L.S., Viguera, A.C., McInerney, K.A., Freeman, M.P., Sosinsky, A.Z., Moustafa, D., Marfurt, S.P., Kwiatkowski, M.A., Murphy, S.K., Farrell, A.M., Chitayat, D., Hernández-Díaz, S., 2016. Reproductive Safety of Second-Generation Antipsychotics: Current Data From the Massachusetts General Hospital National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics. Am. J. Psychiatry 173, 263–270. doi:10.1176/appi.ajp.2015.15040506

- Coughlin, C.G., Blackwell, K.A., Bartley, C., Hay, M., Yonkers, K.A., Bloch, M.H., 2015. Obstetric and neonatal outcomes after antipsychotic medication exposure in pregnancy. Obstet. Gynecol. 125, 1224–1235. doi:10.1097/AOG.0000000000000759
- Ducarme, G., Dochez, V., 2015. [Hyperemesis gravidarum: A review]. Presse Medicale Paris Fr. 1983 44, 1226–1234. doi:10.1016/j.lpm.2015.06.008
- Epstein, R.A., Bobo, W.V., Shelton, R.C., Arbogast, P.G., Morrow, J.A., Wang, W., Chandrasekhar, R., Cooper, W.O., 2013. Increasing use of atypical antipsychotics and anticonvulsants during pregnancy. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 22, 794–801. doi:10.1002/pds.3366
- Gentile, S., Tofani, S., Bellantuono, C., 2011. Aripiprazole and pregnancy: a case report and literature review. J. Clin. Psychopharmacol. 31, 531–532. doi:10.1097/JCP.0b013e318222bc65
- Habermann, F., Fritzsche, J., Fuhlbrück, F., Wacker, E., Allignol, A., Weber-Schoendorfer, C., Meister, R., Schaefer, C., 2013. Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome: a prospective, cohort study. J. Clin. Psychopharmacol. 33, 453–462. doi:10.1097/JCP.0b013e318295fe12
- Howard, L.M., Megnin-Viggars, O., Symington, I., Pilling, S., Guideline Development Group, 2014. Antenatal and postnatal mental health: summary of updated NICE guidance. BMJ 349, g7394.
- Huybrechts, K.F., Hernández-Díaz, S., Patorno, E., Desai, R.J., Mogun, H., Dejene, S.Z., Cohen, J.M., Panchaud, A., Cohen, L., Bateman, B.T., 2016. Antipsychotic Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations. JAMA Psychiatry 73, 938–946. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.1520
- Lacroix, I., Hurault, C., Sarramon, M.F., Guitard, C., Berrebi, A., Grau, M., Albouy-Cossard, C., Bourrel, R., Elefant, E., Montastruc, J.L., Damase-Michel, C., 2009. Prescription of drugs during pregnancy: a study using EFEMERIS, the new French database. Eur. J. Clin. Pharmacol. 65, 839–846. doi:10.1007/s00228-009-0647-2
- Lanvin, M., 1972. [Sulpiride use in the pregnant woman]. Ther. Sem. Hopitaux 48, 331–332.

- McParlin, C., O'Donnell, A., Robson, S.C., Beyer, F., Moloney, E., Bryant, A., Bradley, J., Muirhead, C.R., Nelson-Piercy, C., Newbury-Birch, D., Norman, J., Shaw, C., Simpson, E., Swallow, B., Yates, L., Vale, L., 2016. Treatments for Hyperemesis Gravidarum and Nausea and Vomiting in Pregnancy: A Systematic Review. JAMA 316, 1392–1401. doi:10.1001/jama.2016.14337
- Montastruc, F., Salvo, F., Arnaud, M., Bégaud, B., Pariente, A., 2016. Signal of Gastrointestinal Congenital Malformations with Antipsychotics After Minimising Competition Bias: A Disproportionality Analysis Using Data from Vigibase(®). Drug Saf. 39, 689–696. doi:10.1007/s40264-016-0413-1
- Paton, C., 2008. Prescribing in pregnancy. Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci. 192, 321–322. doi:10.1192/bjp.bp.108.049585
- Petersen, I., McCrea, R.L., Sammon, C.J., Osborn, D.P., Evans, S.J., Cowen, P.J., Freemantle, N., Nazareth, I., 2016a. Risks and benefits of psychotropic medication in pregnancy: cohort studies based on UK electronic primary care health records. Health Technol. Assess. 20, 1–176. doi:10.3310/hta20230
- Petersen, I., Sammon, C.J., McCrea, R.L., Osborn, D.P.J., Evans, S.J., Cowen, P.J., Nazareth, I., 2016b. Risks associated with antipsychotic treatment in pregnancy: Comparative cohort studies based on electronic health records. Schizophr. Res. 176, 349–356. doi:10.1016/j.schres.2016.07.023
- Quinla, J.D., Hill, D.A., 2003. Nausea and vomiting of pregnancy. Am. Fam. Physician 68, 121–128.
- Reis, M., Källén, B., 2008. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. J. Clin. Psychopharmacol. 28, 279–288. doi:10.1097/JCP.0b013e318172b8d5
- Roseboom, T.J., Ravelli, A.C.J., van der Post, J.A., Painter, R.C., 2011. Maternal characteristics largely explain poor pregnancy outcome after hyperemesis gravidarum. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 156, 56–59. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.01.010
- Taylor, C.L., Stewart, R., Ogden, J., Broadbent, M., Pasupathy, D., Howard, L.M., 2015. The characteristics and health needs of pregnant women with schizophrenia compared with

bipolar disorder and affective psychoses. BMC Psychiatry 15, 88. doi:10.1186/s12888-015-0451-8

- Terrana, N., Koren, G., Pivovarov, J., Etwel, F., Nulman, I., 2015. Pregnancy Outcomes Following In Utero Exposure to Second-Generation Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-Analysis. J. Clin. Psychopharmacol. 35, 559–565. doi:10.1097/JCP.0000000000000391
- Toh, S., Li, Q., Cheetham, T.C., Cooper, W.O., Davis, R.L., Dublin, S., Hammad, T.A., Li, D.-K., Pawloski, P.A., Pinheiro, S.P., Raebel, M.A., Scott, P.E., Smith, D.H., Bobo, W.V., Lawrence, J.M., Dashevsky, I., Haffenreffer, K., Avalos, L.A., Andrade, S.E., 2013a. Prevalence and trends in the use of antipsychotic medications during pregnancy in the U.S., 2001–2007: a population-based study of 585,615 deliveries. Arch. Womens Ment. Health 16, 149–157. doi:10.1007/s00737-013-0330-6
- Toh, S., Li, Q., Cheetham, T.C., Cooper, W.O., Davis, R.L., Dublin, S., Hammad, T.A., Li, D.-K., Pawloski, P.A., Pinheiro, S.P., Raebel, M.A., Scott, P.E., Smith, D.H., Bobo, W.V., Lawrence, J.M., Dashevsky, I., Haffenreffer, K., Avalos, L.A., Andrade, S.E., 2013b. Prevalence and trends in the use of antipsychotic medications during pregnancy in the U.S., 2001-2007: a population-based study of 585,615 deliveries. Arch. Womens Ment. Health 16, 149–157. doi:10.1007/s00737-013-0330-6
- Veenendaal, M.V.E., van Abeelen, A.F.M., Painter, R.C., van der Post, J. a. M., Roseboom, T.J., 2011. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol. 118, 1302–1313. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03023.x
- Webb, R.T., Howard, L., Abel, K.M., 2004. Antipsychotic drugs for non-affective psychosis during pregnancy and postpartum. Cochrane Database Syst. Rev. CD004411. doi:10.1002/14651858.CD004411.pub2

5.2.6 Tables/Figures

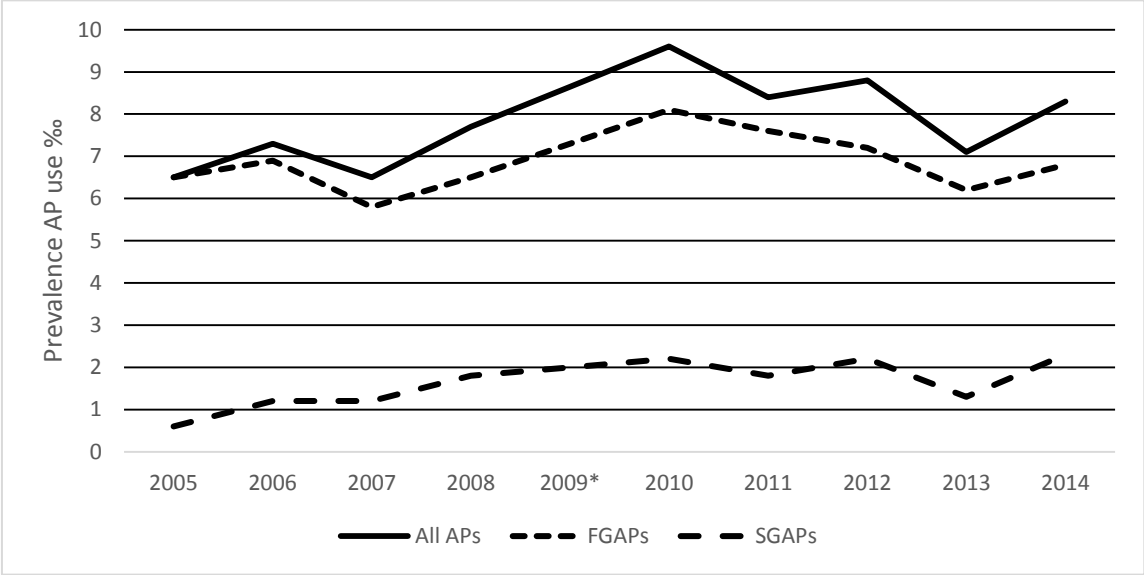


Figure 1: Prevalence of pregnant women having received at least one antipsychotic drug (‰)

APs: Antipsychotics

FGAPs: First Generation of Antipsychotics

SGAPs: Second Generation of Antipsychotics

* In 2009, data are partially missing, so values of 2009 are not presented in Figure 1

Table 1: Demographic characteristics and pregnancy history of "exposed" and "unexposed" women to antipsychotics between 2004 and 2014.

Measure	Overall (n=1852)		First trimester exposure to antipsychotics (n=463)		Unexposed to antipsychotics (n=1389)		p-values
	n/mean	*%/SD*	n/mean	*%/SD*	n/mean	*%/n*	
Women characteristics							
Mother's Age (n=1852)	31.3	*5.4*	31.3	*5.4*	31.3	*5.4*	1
Profession : no occupation (n=1460)	492	*33.7*	169	*46.7*	323	*29.4*	<0.001
Tobacco (n=584)	87	*14.9*	29	*18.9*	58	*13.5*	0.10
Alcohol (n=431)	6		4		2		
Women medical histories							
ALD (n=1852)	141	*7.6*	96	*20.7*	45	*3.4*	<0.001
Gravidity (n=1421)	2.2	*1.4*	2.3	*1.5*	2.2	*1.4*	0.11
Parity (n=1382)	1.8	*1.0*	1.8	*1.0*	1.8	*1.0*	0.89
Pregnancy characteristics							
Multiple pregnancy (n=1932)	65	*3.7*	14	*3.2*	51	*4.0*	0.44
Prenatal Ultrasound (n=1093)	3.8	*1.8*	4.1	*1.8*	3.8	*1.9*	0.002
Pathology during pregnancy (n=992)	152	*15.3*	45	*18.1*	107	*14.4*	0.4

ALD = Affection longue durée = chronic disease

Table 2: Pregnancy outcomes

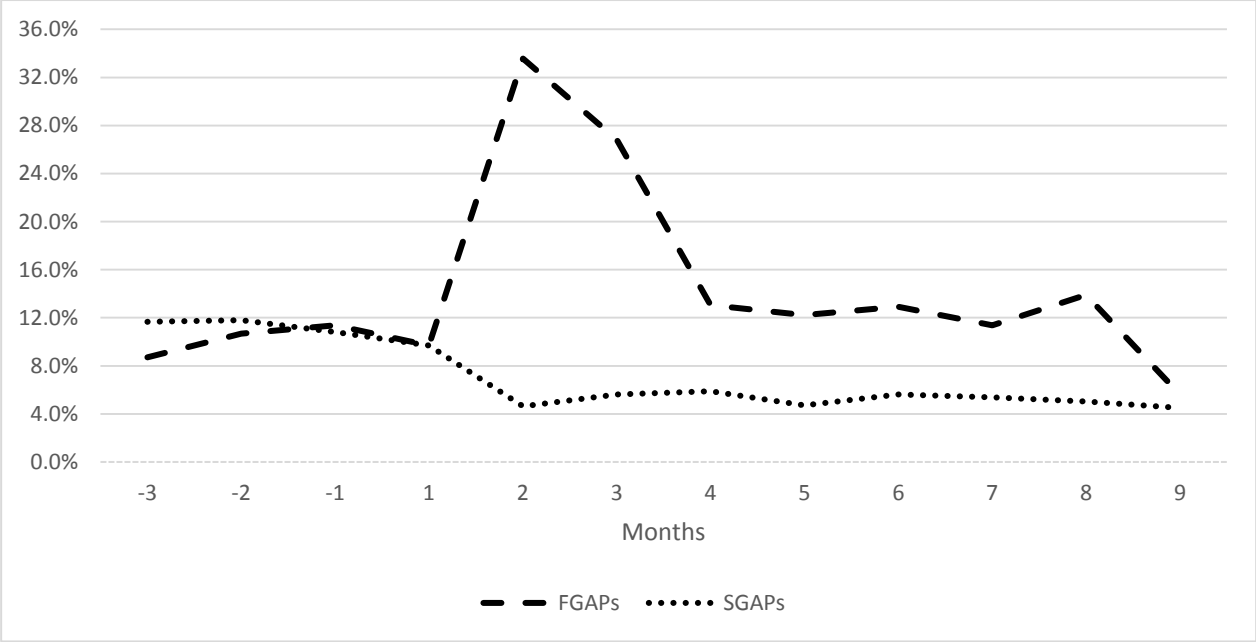
Measure	Overall (n=1852)	First trimester exposure to antipsychotics (n=463)	Unexposed to antipsychotics (n=1389)	Conditionnal logistic regression OR [95%CI]	p-value
Births n *(%)*	1719 *(93)*	436 *(94)*	1283 *(92)*	1.34 [0.86-2.07]	0.19
Abortions * n *(%)*	133 *(7)*	27 *(6)*	106 *(8)*		
Female babies (n=1723) n *(%)*	821 *(47.7)*	216 *(49.5)*	605 *(47.0)*	1.11 [0.89-1.38]	0.37
Deaths n	4	1	3		
Prematurity (n=1719) n *(%)*	123 *(7.2)*	38 *(8.7)*	85 *(6.6)*	1.27 [0.85-1.91]	0.25
Malformations in general (n=1852) n *(%)*	36 *(1.9)*	11 *(2.4)*	25 *(1.8)*	1.32 [0.65-2.68]	0.44
Major malformations (n=1852) n *(%)*	26 *(1.4)*	8 *(1.7)*	18 *(1.3)*	1.33 [0.58-3.07]	0.50

Table 3: Demographic characteristics, pregnancy history and pregnancy outcomes in subgroup A versus subgroup B

	Subgroupt A Exposed during the first trimester and other trimesters (n=165)	***Subgroup B*** Exposed during the first trimester only (n=298)	**Logistic regression OR [95%CI]**	**p-value**
Women characteristics				
Mother's Age (n=463)	32.7 (±5.5)	30.6 (±5.3)	2.10 [1.50-2.93]	<0.01
Profession : no occupation‡ (n=362)	68 (59)	101 (41)	2.03 [1.30-3.20]	<0.01
Tobacco (n=153)	21 (40)	8 (7)	7.86 [3.17-19.57]	<0.01
Alcohol (n=431)	4 (9)	0	-	-
Women medical histories				
ALD (n=463)	82 (50)	14 (5)	20.04 [10.81-37.15]	<0.01
Gravidity (n=364)	2.4 (±1.7)	2.3 (±1.3)	0.87 [0.58-1.29]	0.48
Parity (n=354)	1.8 (±1.0)	1.8 (±1.0)	1.01 [0.66-1.53]	0.98
Pregnancy characteristics				
Multiple pregnancy (n=437)	2 (1)	12 (4)	0.31 [0.07-1.40]	0.13
Prenatal Ultrasound (n=292)	4.0 (±1.7)	4.1 (±1.8)	1.07 [0.69-1.65]	0.75
Pathology during pregnancy (n=272)	27 (31)	26 (14)	2.82 [1.52-5.21]	<0.01
*Drugs for HG**				
Metoclopramide	47 (28)	189 (63)	0.23 [0.15-0.35]	<0.01
Metopimazine	38 (23)	107 (36)	0.53 [0.35-0.82]	<0.01
Domperidone	33 (20)	102 (34)	0.48 [0.31-0.75]	<0.01
Pregnancy outcomes				
Births n (*%)*	150 (*91*)	286 (*96*)	0.42 [0.19-0.92]	0.03
Abortions n (*%*)	15 (9)	12 (4)		
Female babies n (%)	70 (47)	146 (51)	0.84 [0.57-1.25]	0.39
Deaths (n=436)	1	0		
Prematurity n (*%)*	19 *(13*)	19 (7)	2.04 [1.05-3.98]	0.04
Total Malformations	8 (4.9)	3 (1.0)	5.01 [1.31-19.15]	0.02
Major malformations	5 (3.0)	3 (1.0)	3.07 [0.76-13.03]	0.13

ALD = Affection longue durée = chronic disease
HG = Hyperemesis Gravidarum
‡ Profession : no occupation = Unemployed woman
*Doxylamine is not described because in France this drug is available in self-medication and not recorded in health administrative database.
Ondansetron is not prescribed here.

5.2.7 Annexes



Supplemental Figure 1: Proportion of pregnant women having received antipsychotic drugs according to the month of pregnancy (%)

FGAPs: First-Generation Antipsychotics
SGAPs: Second-Generation Antipsychotics

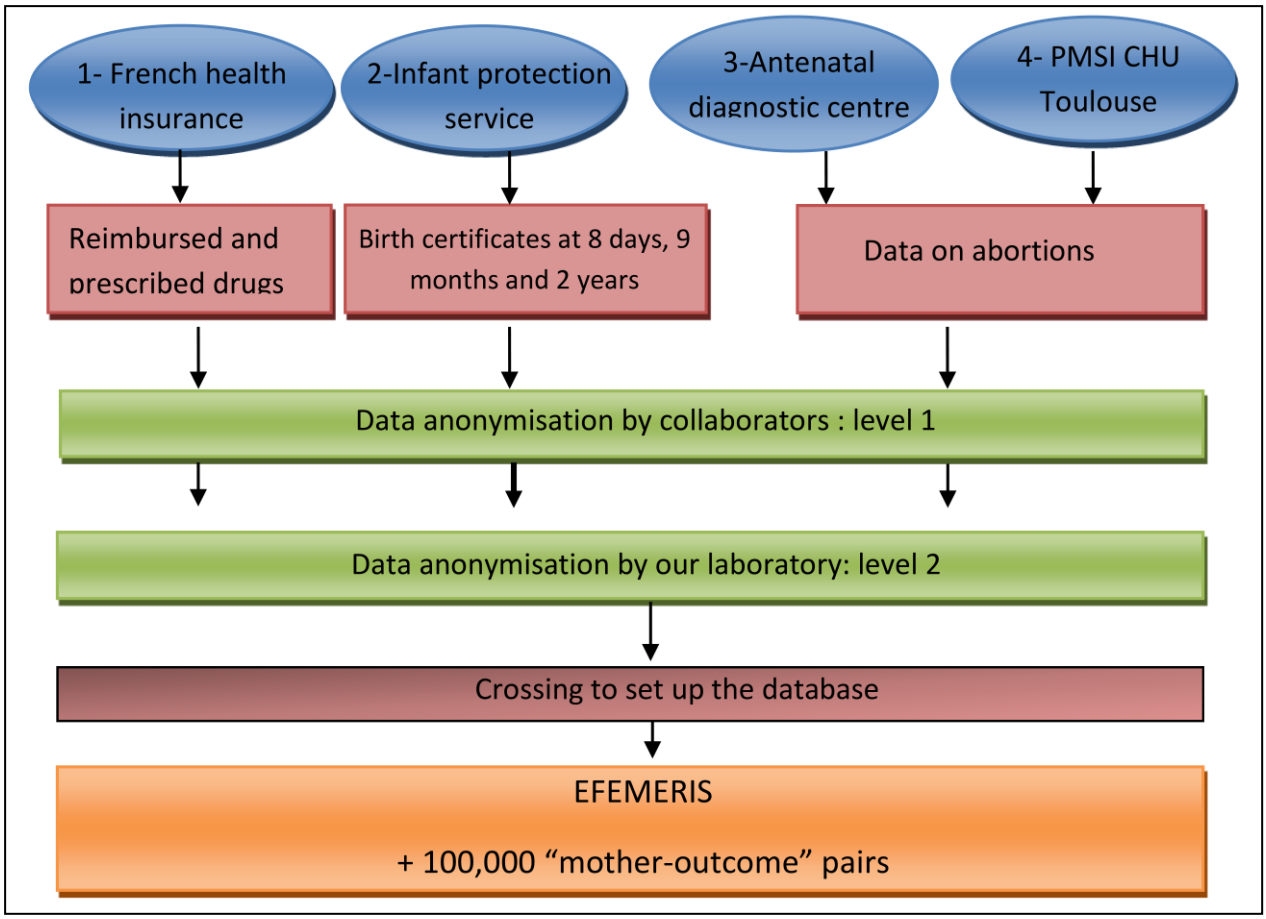
Supplemental information

EFEMERIS - Evaluation chez la Femme Enceinte des MEdicaments et de leurs RISques

The first French database evaluating drug risks during pregnancy

French women are heavy drug users, even through pregnancy. Nevertheless, drug intake during pregnancy can lead to congenital malformations or neonatal pathologies. Thalidomide or diethylstilboestrol (Distilbène°) are some of memorable cases. Data about teratogenic risks are limited; physicians are often deprived of relevant and sufficient information regarding medicinal prescriptions during pregnancy.

In 2005, in Haute-Garonne (a department in south-west France), we set up a database, EFEMERIS, evaluating the risk of medicine intake during pregnancy. EFEMERIS merges four databases (Figure 1): 1- the French health insurance database (drugs prescribed before and during pregnancy), 2- the mother and child protection centre database (newborn health) 3- the multidisciplinary prenatal diagnostic centre database (medical pregnancy interruptions) and 4- medical data from the hospital (pregnancy interruptions). Currently, EFEMERIS records anonymous data concerning more than 100,000 pregnant women, who delivered in Haute-Garonne between July, 1 2004 and December, 31 2014.



EFEMERIS DESIGN

EFEMERIS is the first French database on prescriptions during pregnancy in general population which enables the study of prescribed and reimbursed medicines during pregnancy and pregnancy outcomes.

Prescribing practices over the time can be studied through EFEMERIS. The database allows the evaluation of drug risks for the foetus, plays a role in safety alerts on malformations or on the contrary highlights potential innocuousness of misjudged medicines.

Consequences in terms of prevention of malformations, neonatal pathologies, children’s handicap, and costs reduction linked to these pathologies are significant.

Several studies have been conducted in EFEMERIS database to evaluate drug risks during pregnancy, especially risks for phloroglucinol (Spasfon°), benfluorex (Mediator°), or influenza H1N1 vaccination

Publications EFEMERIS

1. Atropinic burden of drugs during pregnancy and psychological development of children: a cohort study in the EFEMERIS database. Beau AB, Montastruc JL, Lacroix I, Montastruc F, Hurault-Delarue C, Damase-Michel C.Br J Clin Pharmacol. 2016 Apr 16.

2. How to take into account exposure to drugs over time in pharmacoepidemiology studies of pregnant women? Hurault-Delarue C, Chouquet C, Savy N, Lacroix I, Beau AB, Montastruc JL, Damase-Michel C. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016 Mar 27.

3. First epidemiological data for venotonics in pregnancy from the EFEMERIS database. Lacroix I, Beau AB, Hurault-Delarue C, Bouilhac C, Petiot D, Vayssière C, Vidal S, Montastruc JL, Damase-Michel C. Phlebology. 2016 Jun;31(5):344-8.

4. Hurault-Delarue C, Montastruc J-L, Beau A-B, Lacroix I, Damase-Michel C. Pregnancy outcome in women exposed to dopamine agonists during pregnancy: a pharmacoepidemiology study in EFEMERIS database. Arch Gynecol Obstet. 2014 Aug 1;290(2):263–70.

5. Charlton RA, Neville AJ, Jordan S, Pierini A, Damase-Michel C, Klungsøyr K, et al. Healthcare databases in Europe for studying medicine use and safety during pregnancy. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2014 Jun;23(6):586–94.

6. Beau A-B, Hurault-Delarue C, Vial T, Montastruc J-L, Damase-Michel C, Lacroix I. Safety of oseltamivir during pregnancy: a comparative study using the EFEMERIS database. BJOG. 2014 Jun;121(7):895–900.

7. Beau AB, Hurault-Delarue C, Vidal S, Guitard C, Vayssière C, Petiot D, et al. Pandemic A/H1N1 influenza vaccination during pregnancy: a comparative study using the EFEMERIS database. Vaccine. 2014 Mar 5;32(11):1254–8.

8. Damase-Michel C, Lacroix I, Hurault-Delarue C, Beau A-B, Montastruc J-L, les partenaires d'EFEMERIS. Drug in pregnancy: studies in the French database EFEMERIS. Therapie. 2014 Feb;69(1):91–100.

9. Lacroix I, Hurault-Delarue C, Montastruc J-L, Damase-Michel C. Can benfluorex induce congenital malformations? Diabetes & Metabolism. 2012 Oct;38(4):373–4.

Supplemental table 1: List of Antipsychotics studied

FGAPs	**SGAPs**
amisulpride	aripiprzaole
chlorpromazine	loxapine
cyamemazine	olanzapine
flupentixol	quetiapine
fluphénazine	risperidone
halopéridol	
levomepromazine	
pimozide	
pipamperone	
pipotiazine	
propericiazine	
sulpiride	
tiapride	
veralipride	
zuclopentixol	

FGAPs First Generation of Antipsychotics
SGAPs Second Generation of Antipsychotics

Supplemental Table 2: Exposure to antipsychotics

Antipsychotics	**Number of women having received at least one antipsychotic (%)**				
	During the study period (n=712)	**3 months before pregnancy (n=230)**	**First trimester (n=463)**	**Second trimester (n=207)**	**Third trimester (n=184)**
FGAPs	615 (86)	128	396	169	147
Chlorpromazine *	284 (46)	13	160	96	104
Sulpiride *	178 (29)	19	147	17	4
Cyamemazine	79 (13)	47	34	28	21
Amisulpride	44 (7)	22	20	20	11
Halopéridol	43 (7)	11	30	13	12
Others ‡	44 (7)	21	15	7	2
SGAPs	156 (22)	124	87	50	50
Aripiprazole	58 (37)	51	35	13	11
Olanzapine	52 (33)	31	27	24	21
Risperidone	39 (25)	28	19	10	13
Loxapine	19 (12)	16	5	2	3
Quetiapine	12 (8)	10	7	3	2

* Antipsychotics also prescribed for hyperemesis gravidarum

‡ Others antipsychotics: flupentixol, fluphenazine, Levomepromazine, pimozide, pipamperone, pipotiazine, propericiazine, tiapride, veralipride, zuclopentixol

Supplemental Table 3: Top 10 drugs prescribed in association with antipsychotics during whole pregnancy (whatever the trimester) for "exposed" and "unexposed" women, in the EFEMERIS cohort

Ranking	*Concomitant Drugs*	First trimester exposure to antipsychotics (n=463) n (%)	Unexposed to antipsychotics (n=1398) n (%)	*p value*
1	Paracetamol	377 *(81)*	950 *(68)*	<0.01*
2	Iron	236 *(51)*	708 *(51)*	0.98
3	Folic acid	259 *(56)*	692 *(49)*	0.14
4	Phloroglucinol	256 *(55)*	580 *(41)*	<0.01*
5	Amoxicillin	189 *(41)*	438 *(31)*	<0.01*
6	Colecalciferol	143 *(31)*	422 *(30)*	0.08
7	Metoclopramide	236 *(51)*	250 *(18)*	<0.01*
8	sodium bicarbonate	180 *(39)*	292 *(21)*	<0.01*
9	sodium alginate	171 *(37)*	283 *(20)*	<0.01*
10	Helicidine	113 *(24)*	302 *(22)*	0.34

Supplemental Table 4: Description of congenital malformations in the exposed group (n=11)

Antipsychotic(s) exposure during pregnancy *(trimester exposure)*	Malformations ICD-10	Major malformation	Mother age (years)	Baby gender	Term of pregnancy (GW)	Chronic disease (ALD)	Other drug-exposure during the embryonic period (1st trimester)
aripiprazole (0, 1, 2, 3)	Congenital malformation of knee Q74.1	yes	32	M	37.3	yes	phloroglucinol, paracetamol
aripiprazole (0, 1)	Other congenital deformities of feet Q66.8	no	29	F	36.9	no	acide folique, mupirocine hexomedine, beclomethasone, mometasone, budesonide salbutamol venlafaxine, lorazepam, metronidazole, fungizone, sertaconazole, fosfomycine
aripiprazole (0, 1) olanzapine (0) haloperidol (1, 2) cyamemazine (2, 3) chlorpromazine (1, 2)	Congenital cataract Q12.0	yes	32	M	36.4	yes	acide folique, magnesium alprazolam, bromazepam, lormétazépam, clorazepate, oxazepam, zolpidem, hydroxyzine, amitriptylline, tropatépine, flurbiprofene, paracetamol, phloroglucinol metronidazole, secnidazol,
cyamemazine (0, 1, 2, 3)	Congenital malformation of heart, unspecified Q24.9	yes	39	F	36.7	yes	norfloxacine aubépine
quetiapine (0, 1, 2, 3)	Ectopic testis Q53.0	no	32	M	38.1	no	acide folique, citalopram,
risperidone (0, 1) cyamemazine (0, 1)	Congenital absence, atresia and stenosis of anus without fistula Q42.3	yes	33	F	31.4 ‡	yes	Venlafaxine, bromazepam Alimémazine, **domperidone***
risperidone (0, 1, 2, 3) cyamemazine (0, 1, 2, 3)	Other congenital deformities of feet- Q66.8	no	33	M	37.9	yes	alginate sodium, esomeprazole zopiclone, oxazepam clonazepam, alimemazine
sulpiride (1, 2)	Congenital malformation of urinary system, unspecified - Q64.9	yes	33	F	37.3	no	amoxicilline, paracetamol, ranitidine, dihydroergotamine **domperidone*, metoclopramide*, metopimazine*,**
chlorpromazine (1)	Hypospadias, unspecified - Q54.9.0	yes	30	M	38.4	no	ranitidine, omeprazole paracetamol, levothyroxine helicidine, menthol, oxyde aluminium, calcium, acétylcystéine, gadopentétate de diméglumine **metoclopramide*, metopimazine***
chlorpromazine (1)	Congenital cataract Q12.0	yes	30	F	36.7	no	alginate sodium, ipécacuanha, magnesium, calcium, passiflore, paracetamol, phloroglucinol, omeprazole **metoclopramide***
lévomépromazine (1)	Congenital tracheomalacia Q32.0	no	33	M	37.9	no	acide folique, hexomedine ketoprofene, dextropropoxyphene, paracetamol propranolol, fluoxetine triamcinolone, solumedrol tinzaparine **domperidone*, metoclopramide*, metopimazine***

*** Antiemetic drugs;** ‡ Prematurity; ALD = Affection longue durée = chronic disease; GW : Gestational week ; M= Male ; F= Female; ICD-10 : International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision

5.3 Remarques complémentaires sur l'article

5.3.1 Complémentarité de l'utilisation de la base de pharmacovigilance VigiBase et de la base de données EFEMERIS.

Ce travail dans la base de données EFEMERIS s'associe au précèdent travail mené dans la base de pharmacovigilance VigiBase. Les données EFEMERIS n'ont pas permis de mettre en évidence une différence significative entre exposées et non exposées vis-à-vis du risque malformatif, alors que nous avions trouvé un signal potentiel de malformations congénitales gastro-intestinales dans VigiBase. Le résultat principal dans EFEMERIS ne nous permet cependant pas de conclure sur l'absence de risque malformatif, des études supplémentaires étant nécessaires. A partir de l'hypothèse générée par l'étude menée dans VigiBase, il conviendrait de poursuivre le travail d'exploration chez la femme enceinte à l'aide de bases de données permettant d'atteindre une puissance statistique plus importante. Une mutualisation des bases de données européennes (dont EFEMERIS) étudiant le risque malformatif induit par médicaments pourrait être une première alternative pour résoudre cette question.

D'après nos résultats (dans VigiBase et EFEMERIS) et les résultats récents de l'étude menée par Huybretchts et al. sur une cohorte de 9258 femmes enceintes exposées aux neuroleptiques [63], une attention particulière doit être portée à la rispéridone vis-à-vis d'un potentiel risque malformatif.

5.3.2 Une importante utilisation des neuroleptiques antiémétiques ?

Dans notre étude, nous retrouvons une forte prévalence d'utilisation des neuroleptiques par rapport aux données de travaux précédemment menés dans d'autres pays. L'une des raisons pouvant expliquer cette différence de prévalence, est probablement l'utilisation plus importante en France des neuroleptiques à visée antiémétique type chlorpromazine ou sulpiride en plus des neuroleptiques « cachés » ayant une indication spécifique antiémétique de type métoclopramide, dompéridone ou des autres alternatives médicamenteuses type doxylamine. D'après les données épidémiologiques les plus récentes, on estime que les vomissements incoercibles gravidiques ou *hyperemesis gravidarum* concernent entre 0,3% et 1% des femmes

enceintes [64]. En considérant la population totale d'EFEMERIS, cela correspondrait à une fourchette s'étendant de 270 à 900 femmes atteintes de vomissements incoercibles nécessitant une prise en charge médicamenteuse. Dans notre étude, l'utilisation de la chlorpromazine et du sulpiride concernait environ 250 femmes, soit au minimum 28% et au maximum 90% des femmes atteintes de vomissements incoercibles dans EFEMERIS. En considérant les recommandations internationales sur l'hyperemesis gravidarum (traitements médicamenteux de « première intention» par doxylamine et/ou la vitamine B6, de « deuxième intention » par metoclopramide), la proportion de femmes utilisant un traitement médicamenteux de troisième « intention » (chlorpromazine ou sulpiride) serait au minimum de 28%. Même s'il n'existe pas de données épidémiologiques estimant les nombres de femmes nécessitant une prise en charge médicamenteuse complémentaire aux antagonistes dopaminergiques D2 anti-émétiques type métoclopramide, cette prévalence d'utilisation de neuroleptiques (chlorpromazine/sulpiride) nous parait cependant importante. A ce titre, une évaluation de l'utilisation des antiémétiques neuroleptiques au cours de la grossesse justifierait une étude spécifique.

5.3.3 La question des médicaments nouvellement commercialisés et de leurs prescriptions chez la femme en âge de procréer : l'exemple de l'aripiprazole

Comme nous l'avons mentionné ci-dessus, dans notre étude le NL2G le plus prescrit était l'aripiprazole. Ce neuroleptique a obtenu une AMM en France en juin 2004, soit exactement un an avant le début de l'étude. En 2005, les résumé des caractéristiques du produit mentionnait, à la partie « fertilité, grossesse et allaitement », les informations suivantes :

« Aucune étude contrôlée spécifique n'a été réalisée avec l'aripiprazole chez la femme enceinte. ***Des anomalies congénitales ont été rapportées*** *; cependant, une relation de causalité avec l'aripiprazole n'a pas pu être établie. Les études chez l'animal n'ont pas pu exclure une toxicité potentielle sur le développement (voir rubrique 5.3). Les patientes doivent être averties de la nécessité d'informer leur médecin de toute grossesse ou désir de grossesse au cours du traitement par l'aripiprazole.* ***En raison d'informations insuffisantes sur la tolérance chez l'homme et des interrogations suscitées par les études de reproduction chez l'animal, le médicament ne doit pas être administré pendant la grossesse****, sauf si le bénéfice attendu justifie clairement le risque potentiel pour le fœtus »*

L'évolution de l'utilisation de l'aripiprazole, montre que c'est en 2010 qu'il est devenu le premier NL2G prescrit chez la femme enceinte devant l'olanzapine et la rispéridone. L'augmentation de prescription de l'aripiprazole suit l'évolution globale de la prescription de neuroleptiques en population générale. D'après les données de DRUG-SAFE, en 2012 l'incidence de prescription de l'aripiprazole était similaire à celle de l'olanzapine chez les femmes de 16-64 ans (données chez les 16-50 ans non disponibles).

On observe donc que, dans la population des femmes enceintes, l'accroissement de l'utilisation de l'aripiprazole a globalement suivi la tendance globale observée en population générale, alors qu'initialement les données sur l'absence de risque tératogène n'étaient pas forcement robustes. Il semble que l'utilisation de l'aripiprazole se soit répandue de la même manière en population générale et dans la population des femmes en âge de procréer et, donc, potentiellement, des femmes enceintes. Tout en considérant l'effet favorable clinique de l'aripiprazole (bien que ce neuroleptique n'ait pas montré de bénéfice supérieur aux autres), comment interpréter l'absence de différence de prescription entre la population générale et les femmes en âge de procréer ?

Cette observation même si elle mérite une exploration complémentaire (données DRUG-SAFE à compléter), interroge sur la gestion du risque tératogène potentiel des médicaments récemment mis sur le marché, comme en 2004 pour l'aripiprazole. Ne convient-il pas de mieux encadrer la prescription chez la femme en âge de procréer, en particulier celle des médicaments récemment mis sur le marché, pour lesquels il existe des doutes sur leur tératogénicité et pour lesquels des alternatives cliniques valables (comme ici l'olanzapine pour l'aripiprazole) sont disponibles ? La question peut paraître provocatrice. Le comportement de prescription reste cependant difficile à modifier, y compris dans la population des femmes en âge de procréer. L'exemple récent de l'acide valproïque, pour lequel les effets malformatifs sont connus depuis plusieurs décennies, illustre bien la difficulté, même après mise en place de mesures d'encadrement (ex : consentement éclairé avant la prescription) de limiter l'usage des médicaments dans cette population.

6. Publication 5: An original pharmacoepidemiologic – pharmacodynamic method: application to antipsychotic-induced movement disorders

6.1 Résumé détaillé en français

Les bases de pharmacovigilance sont principalement utilisées pour la détection de signaux potentiels d'effets indésirables médicamenteux. Ces sources de données sont par contre relativement peu utilisées dans une approche explicative, en particulier pour comprendre le mécanisme d'action des effets indésirables. L'objectif principal de notre étude était donc de combiner des données de pharmacodynamie et de pharmacovigilance pour étudier le mécanisme d'action d'un effet indésirable bien connu sous neuroleptique, les mouvements anormaux. Nous avons voulu, en particulier, estimer l'association potentielle entre l'occupation des récepteurs D2, 5HT2A, et M1 et la fréquence de notifications de mouvements anormaux.

Dans un premier temps, nous avons réalisé une étude de type cas/non-cas en utilisant la base OMS de pharmacovigilance, VigiBase°. Nous avons ainsi obtenu une estimation du risque de notification de mouvements anormaux (*Reporting Odds Ratio* ROR) par rapport à l'ensemble des autres effets indésirables pour les neuroleptiques de première génération (NL1G) *versus* les deuxièmes (NL2G), puis pour chaque neuroleptique. Dans un deuxième temps, nous avons effectué une analyse de régression linéaire pour explorer l'association entre l'estimateur de risque obtenu avec chaque neuroleptique et sa capacité d'occuper les récepteurs D2, 5HT2A, and M1 potentiellement impliqués dans les mouvements anormaux.

Les NL1G étaient significativement plus associés à un risque de notification de mouvement anormal en général que les NL2G ; ceci était également vrai pour le risque de notification de dystonie aiguë, de parkinsonisme, d'akathisie et de dyskinésie tardive, et cela quel que soit le genre. Parmi l'ensemble des neuroleptiques, la clozapine était statistiquement moins associée aux mouvements anormaux. Nous avons retrouvé une corrélation inverse entre la valeur du ROR des mouvements anormaux et l'occupation pour les récepteurs 5HT2A ($p<0,001$; $R^2=0,51$;

pente=-0,014 IC95 % [-0,029 ; 0,001]), M1 (p<0,001 ; R^2=0,56 ; pente=-0,014 IC95 % [-0,0280 ; 0,001]) mais pas pour le récepteur dopaminergique D2 (p=0,54 ; R^2=0,02 ; pente=-0,003 IC95 % [-0,007 ; 0,001]).

A partir de l'exemple bien connu (quant à son mécanisme de survenue) des mouvements anormaux induits par les neuroleptiques, cette étude souligne l'intérêt de la méthode dite PE-PD (Pharmaco-Epidémiologie-PharmacoDynamie) pour explorer les mécanismes des effets indésirables chez l'homme, ceci en conditions réelles d'utilisation. Dans cette étude, nous retrouvons principalement que c'est l'occupation des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A et muscariniques M1 qui participe à la réduction de la survenue des mouvements anormaux sous neuroleptiques.

6.2 Article publié dans le British Journal of Clinical Pharmacology

Thi Thu Ha Nguyen, Antoine Pariente, Jean-Louis Montastruc, Maryse Lapeyre-Mestre, Vanessa Rousseau, Olivier Rascol, Bernard Bégaud, François Montastruc

What is already known about this subject

- Drug mechanisms of action are mainly studied *in vitro* during their preclinical development phases.
- Pharmacovigilance data are usually used to detect new potential drug safety signals.

What this Study Adds

- Using the example of movement disorders induced by antipsychotics, we developed an original method combining both pharmacovigilance and pharmacodynamic data. We term this method "the pharmacoepidemiologic-pharmacodynamic approach, i.e. the PE-PD approach
- This method could be useful in humans to validate preclinical results about the pharmacological mechanisms of adverse drug reactions

6.2.1 Introduction

Pharmacovigilance (PV) is the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse drug reactions (ADRs) or any other drug-related problems (1). The first PV program was established in 1961. Since then, numerous PV large databases have been set up to register reports of ADRs. They at least contain information about patients suffering from ADRs and about the drugs involved in their occurrence. For these reasons, they are invaluable for detecting potential drug safety signals. Several methods can be used to compare the reporting rate of a reaction of interest for a given drug or drug class compared to all other drugs in the database. This disproportionality analysis is termed case/non-case approach, which is based on the case-control study principle (2; 3).

While ADR identification is of primary importance, understanding their mechanism(s) is essential for optimizing prevention and crisis management (4). In fact, drug mechanisms of action are mainly studied in vitro during the preclinical development phases by using cellular and receptor binding models (5–7). At this stage, the understanding of the pharmacodynamic properties putatively predicting the occurrence of ADRs is often quite limited (8). Nevertheless, even in the post-marketing phases, very few methods have been developed in humans to understand the mechanism of ADRs besides clinical molecular imaging (9; 10). In a recent study, we assessed a method combining the use of pharmacodynamic (PD) and PV data (11) to study the potential role of serotonin 5-HT2C and histamine H1 receptor occupancy in the differences existing across antipsychotics (APs) within regard to the risk of drug-induced diabetes.

Since the mechanism putatively involved in this ADR was a subject of debate (12–14), we then applied this approach to study an ADR for which the pathophysiology is more consensual. One of the most frequent and well-known ADRs of APs is the occurrence of movement disorders i.e. dystonia, Parkinsonism, akathisia or tardive dyskinesia. These disorders mainly result from a direct or indirect blockade of D2 dopamine receptors in the cerebral nigrostriatal pathways (15). Among other hypotheses, the involvement of the antagonist properties of these drugs on M1 muscarinic or/and 5-HT2A serotoninergic receptors in modulating the occurrence of this ADR is suspected (16). If this hypothesis is correct, a proportional association between reports of AP-

induced movement disorders and the antagonist activity of dopamine D2 or serotonin 5-HT2A or muscarinic M1 would be found in pharmacovigilance databases.
Therefore, we investigated this association between D2, 5-HT2A, and M1 receptor occupancy and the risks of AP-induced movement disorders by combining the use of both PV and PD data.

6.2.2 Methods

Design

- ***PV evaluation***

First, we performed a case/non-case analysis using spontaneous reports from the World Health Organization (WHO) Global Individual Case Safety Report (ICSR) database, VigiBase®. We were thus able to measure the risk of movement disorder reporting amongst all other ADRs for all marketed APs.

- ***PD evaluation***

Second, we performed a linear regression analysis to explore the association between the estimated risk of reporting for individual drugs and their receptor occupancy properties for D2, 5-HT2A, and M1 receptors. Receptor occupancy was computed by using the classical equation derived from the pharmacological receptor theory's model (17). Hereafter we refer to this combined pharmacological evaluation as the pharmacoepidemiologic-pharmacodynamic approach, i.e. the PE-PD approach.

Data and data sources

- ***Spontaneous reporting data from the WHO Pharmacovigilance Database, VigiBase®***

In the framework of the WHO Program for International Drug Monitoring, the Uppsala Monitoring Center (UMC) has been in charge of the development of pharmacovigilance and drug safety at the international level since 1978. Its main tasks are to collect and analyze reports of ADRs transmitted by the 123 countries contributing to the system worldwide. For this purpose, individual case safety reports (ICSRs) are continuously registered in the WHO global database of spontaneous reporting, VigiBase® (18).

Each ICSR a priori includes available data concerning the reporting country, the reporter's qualification, the patient's demographic characteristics, the drug(s) used, and the characteristics of the ADR. The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) or the WHO Adverse Reaction Terminology (WHO-ART) are used for coding the type of ADRs (19; 20). To help searching and analyzing data related to the 12 million ICSRs currently recorded in VigiBase®, the VigiLyze® tool was developed (21).

For this study, all ICSRs entered in VigiBase® between January 1st 1972 (year of the first report involving an AP) and August 31st 2015 for the 53 APs identified in the database were included in the study (32 first-generation APs (FGAPs) and 21 second-generation ones (SGAPs), list provided in Supplemental Table 1). We considered only ICSRs for which data on age or gender were recorded to ascertain a minimal quality of reporting (Figure 1).

Amongst these ICSRs, cases of AP-induced movement disorders were identified using the MedDRA dictionary specific codes. This is organized into five hierarchical levels from the least to the most precise: "System Organ Class" (SOC), "High-Level Groups Terms" (HLGT), "High-Level Terms" (HLT), "Preferred Terms" (PT) and "Lowest Level Terms" (LLT) (22). We focused on five subtypes of movement disorders induced by antipsychotic drugs: "Parkinsonism", "Dystonia", "Akathisia", "Tardive Dyskinesia" and "Movement Disorders in general". The MedDRA terms were selected by three authors (FM, OR, JLM) specialized in neuropsychopharmacology in general and in movement disorders in particular. The HLT term "dystonias" was used to identify cases of dystonia. Cases of Parkinsonism were selected by using the following PT levels: "akinesia", "bradykinesia", "hypokinesia", "masked facies", "Parkinson's disease", "Parkinsonian gait" and "Parkinsonism". Cases of akathisia and tardive dyskinesia were selected by using respectively the PTs levels "akathisia" and "tardive dyskinesia". Finally, cases of movement disorders in general were selected by all of the terms quoted above. All other HLT such as “choreiform movements” and PT terms like “vascular parkinsonism” were excluded from the analysis since they occur infrequently, so the corresponding numbers of recorded ADRs in Vigibase® were too low.

- ***PD: Data sources and methods for estimating AP receptor occupancy***

For each drug studied, we estimated the degree of receptor occupancy for three receptors of interest (D2 dopamine, 5-HT2A serotonin and M1 muscarinic receptors; Table 1) by using an

equation derived from the pharmacological receptor theory's model (17). This model is useful for predicting receptor-mediated pharmacological actions on a quantitative basis (23). It has already been used to evaluate movement disorders induced by the AP risperidone (24). The equation used was the following:

Degree of receptor occupancy (%)=([CR])/((Ki+[Cr]))×100, where

[Cr] represents the concentration of unbound AP and Ki is a constant which characterizes, for antagonist drugs like APs, the drug affinity for a given receptor, i.e. its ability to bind to this receptor. [Cr] values were derived from the "therapeutic reference ranges" reported in the "AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry" (25) and data on plasma protein binding were those reported in pharmacological reference textbooks (26; 27). Values of Ki of the 53 APs studied for the three receptors considered were obtained by a search on the iPHACE project website (Integrative navigation in PHarmaCological spacE) (28). This tool, which represents a new integrative conceptual framework to navigate in the pharmacological space covered by drugs, contains data related to interactions between drugs and targets extracted from the IUPHAR (International Union of Basic and Clinical Pharmacology) database (29) and the National Institute of Mental Health PDSP (Psychoactive Drug Screening Program) (30). Our approach was conformed to BJP's Concise Guide to pharmacology 2015/2016 (31).

Statistical analysis

○ *Analysis of spontaneous reporting data*

In this study, the parameter chosen for disproportionality analyses was the Reporting Odds Ratio (ROR) of the case/non-case method (32; 33). The ROR is the ratio of the odds of exposure to a given drug in the reports concerning an ADR of interest (cases) compared to the odds of exposure for all other ADR reports present in the database (non-cases). In the case/non-case method, the ROR is provided with its 95% confidence interval (CI).

For the five movement disorders of interest (movement disorders in general, dystonia, Parkinsonism, akathisia, tardive dyskinesia), we estimated RORs (i) for FGAPs versus SGAPs, and (ii) for each of the 53 APs studied. We compared the differential risks of movement disorders for the two drug classes by splitting the study population according to gender (male and female groups) and age groups. Newborns (0 to 27 days) were excluded.

- ***PD analysis for movement disorders***

Univariate linear regression models were used to investigate the association between the ROR estimates for movement disorders in general and the D2, 5HT2A and M1 receptor occupancies estimated for each individual AP. The ROR for movement disorders in general was the dependent variable and receptor occupancy the explanatory one. We excluded degrees of receptor occupancy that were below 0.1%. Owing to a lack of data about the affinity for receptors of some APs, linear regressions were performed for 23 products. All analyses were performed using the SAS statistical software, version 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA).

6.2.3 Results

Case/non-case analysis

Between 1st January 1972 and 31st August 2015, 291,112 reports involving at least one of the 53 APs of interest were recorded in VigiBase. The sex ratio for subjects with ADR was 1.0 and the mean age was 43.5 years (±15.3). Reports originated mainly from the United States (38.1%). The greatest number of reports concerned clozapine (29%) followed by quetiapine (15%) and risperidone (13%). Table 2 presents the characteristics of all reports involving the 53 APs. Movement disorders in general were reported in 16,917 (5.8%) patients: they included 6,580 reports of dystonia (2.3%), 3,955 reports of tardive dyskinesia (1.4%), 3,829 reports of Parkinsonism (1.3%), and 3,368 reports of akathisia (1.2%).

Table 3 shows the results of the disproportionality analyses for FGAPS versus SGAPs. FGAPs were significantly more associated with reporting of movement disorders in general, dystonia, Parkinsonism, akathisia and tardive dyskinesia irrespective of gender (except for akathisia in women). Results were less consistent when comparing age categories: no association was found for Parkinsonism in patients aged under 23 months and patients aged 65 to 74 years, for akathisia in patients under 17 years and in patients over 65 years, and for tardive dyskinesia in patients under 17 years. RORs were maximal for dystonia followed by movement disorders and Parkinsonism.

Risperidone was the most frequently associated drug followed by haloperidol and aripiprazole. Figure 2 shows RORs for the 49 APs accounting for more than 10 reports. Clozapine was significantly less associated (ROR = 0.1 CI95% [0.11-0.13]) with reporting of movement

disorders in general, whereas the ROR was maximal with prochlorperazine (ROR= 5.4 CI95% [5.09-5.79]).

Dystonia was reported in 6,580 (2.3%) patients. Haloperidol was the most frequently involved drug followed by prochlorperazine and risperidone. Supplemental Figure 1 shows the RORs for the 38 APs accounting for more than 10 reports. Clozapine was significantly less associated (ROR = 0.1 CI95% [0.08-0.10]) with dystonia reporting whereas the ROR was maximal with prochlorperazine (ROR= 13.8 CI95% [12.84-14.80]).

Tardive dyskinesia was reported in 3,955 (1.4%) patients. Risperidone was the most frequently involved drug followed by quetiapine and aripiprazole. Supplemental Figure 2 shows the RORs for the 29 APs accounting for more than 10 reports. Clozapine was significantly less associated (ROR = 0.1 CI95% [0.10-0.13]) with tardive dyskinesia reporting whereas the ROR was maximal with dixyrazine (ROR = 7.5 CI95% [4.12-13.54]).

Parkinsonism was reported in 3,829 (1.3%) patients. Risperidone was the most frequently involved drug followed by haloperidol and clozapine. Supplemental Figure 3 shows the RORs for the 35 APs accounting for more than 10 reports. Clozapine was less associated (ROR = 0.3 CI95% [0.26-0.32]) with Parkinsonism reporting whereas the ROR was maximal with benperidol (ROR= 4.2 CI95% [2.37-7.59]).

Akathisia were reported in 3,368 (1.2%) patients. Aripiprazole was the most frequently involved drug followed by risperidone and olanzapine. Supplemental Figure 4 shows the RORs for the 27 APs accounting for more than 10 reports. Clozapine was significantly less associated (ROR = 0.06 CI95% [0.05-0.07]) with akathisia reporting whereas the ROR was maximal with aripiprazole (ROR = 3.8 CI95% [3.49-4.13]) and pipotiazine (ROR = 3.8 CI95% [2.21-6.73]).

The PE - PD approach (Figure 3).

For the 23 APs considered for analysis, a significant inverse correlation was found between RORs for movement disorders in general and receptor occupancy for 5-HT2A receptors ($p<0.001$; $R2=0.51$; slope=-0.014 95%CI [-0.029; 0.001]) and M1 receptors ($p<0.001$; $R2=0.56$; slope=-0.014 95%CI [-0.028; 0.001]), but not with D2 dopamine ($p=0.54$; $R2=0.02$; slope=-0.003 95%CI [-0.007; 0.001]) receptors.

6.2.4 Discussion

Main results

The present study aimed to explore the mechanisms of AP-induced movement disorders using the PE-PD method, i.e. an original approach combining the case/non-case approach and pharmacodynamic data analysis. We first ranked the investigated APs according to the risk of reporting movement disorders. Clozapine was found to be the least associated with this adverse effect. For each individual AP, we then investigated the mechanism of AP-induced movement disorders by studying the association between the RORs for movement disorders and 5-HT2A, M1 and D2 receptor occupancy values. These results support the consistency of our original approach, the PE-PD method.

Case/non-case analysis

First, we found that SGAPs were less frequently associated with movement disorders in general, dystonia, Parkinsonism, akathisia and tardive dyskinesia than FGAPs whatever the gender (except for akathisia in women). Clozapine was less associated with movement disorders in general, and with dystonia, Parkinsonism, akathisia and tardive dyskinesia in particular, than FGAPs or other SGAPs. These results derived from real-world prescription data are important since they support the conclusions of several previous studies based upon more conventional approaches, (34; 35) including the Leutch meta-analysis of clinical trials (36). Considering the results obtained with clozapine, we performed a sensitivity analysis to explore its relative influence on the results: after exclusion of clozapine, the difference between FGAPs and SGAPs still persisted for movement disorders (ROR=1.9 CI95% [1.80-1.93). In contrast, among SGAPs, several drugs like aripiprazole, ziprasidone, risperidone, paliperidone and lurasidone were found to be associated (ROR) with more movement disorders than other APs. In fact, these SGAPs are more involved in akathisia or tardive dyskinesia than dystonia or Parkinsonism. For these SGAPs, the high association with akathisia and tardive dyskinesia could explain the observed difference with all movement disorders. Concerning akathisia, our results are in line with previous studies suggesting that akathisia rates do not differ between FGAPs and SGAPs (37).

Movement disorders were more frequently observed with FGAPs than SGAPs, whatever the age. Similar results were found for dystonia, tardive dyskinesia (except between 2 and 17

years) but not akathisia. For Parkinsonism, the difference disappeared between 65 and 74 years and was only marginally significant after 74 years. This could be due to the well-known susceptibility of elderly people to D2 receptor blockade, whatever the AP or its generation (38).

PE-PD analysis

The main originality of our work was to combine the results of the case/non-case study with pharmacodynamic data for three different receptors (D2, 5-HT2A, M1) selected owing to their involvement in the pathophysiology of AP-induced movement disorders. In fact, the respective role of these three receptors in these disorders remains debated, especially 5-HT2A (16). In the present work, D2 receptor occupancy did not clearly explain the observed disproportionality between the different Aps, probably because the dosage levels are selected on the basis of their antidopaminergic activity observed during animal experiments. In contrast, 5HT2A and M1 receptor occupancies were congruent with these differences. Our models suggest that the greater 5-HT2A or M1 receptor occupancy is, the fewer movement disorders are reported. In fact, our results indicate that blockade of muscarinic or 5-HT2A receptors is more involved in mitigating the motor effects of APs than the sole blockade of D2 receptors. Thus, serotoninergic 5-HT2A antagonist properties could partly counteract AP-induced parkinsonism (39). Similarly, dopamine receptor activity in the nigrostriatal pathways is positively balanced by the blockade of muscarinic cholinergic receptors (40).

Our results are in line with previous data obtained in animals and with the few human clinical studies (using molecular imaging) conducted on this topic. However, to our knowledge, our study is the first to demonstrate such a relationship in humans by using data from a pharmacovigilance database.

We deliberately selected ADRs with a well-established mechanism, i.e. movement disorders, in order to test the validity of the PE-PD method. The fact that our results were clearly congruent with what was expected highlights the potential of the PE-PD method for investigating the putative mechanisms associated with the occurrence of various ADRs in real life. In fact, a comparable design was previously used to investigate the association between drug-induced cardiac arrhythmias and anti-HERG activity (41) and AP-induced diabetes and 5-HT2C and H1 receptors (11), two ADRs whose mechanism is currently being debated.

In brief, our findings show that the PE-PD method is promising for analyzing data from pharmacovigilance databases, not only to explore and better understand the mechanisms of ADRs but also to prevent the use or the development of drugs with a suspicion of inducing a given ADR.

Limitations and strengths

Our work suffers from the inescapable limitations of data-mining approaches in pharmacovigilance, the first being underreporting (42). However, this might not be relevant in the present case since it has been previously shown that underreporting is expected to be roughly similar for drugs belonging to the same therapeutic class (43). In fact, underreporting might affect the absolute numbers of ROR, but not the comparison between APs for each ADRs studied which is the more relevant for our analysis. Second, we did not take into account the doses used or exposure durations, this information not being systematically recorded in pharmacovigilance databases. For example, underreporting could be more important for delayed than for acute ADRs. Moreover, we only considered 23 APs for the analyses since the receptor-binding properties were not available for the others. However, this list covered most APs used in current practice. Similarly, we did not consider cerebrospinal fluid concentrations of APs since these data are generally not available. Concerning the identification of movement disorders, we used the MedDRA dictionary which may not always fit with the complex character of movement disorders. Therefore, some clinically atypical disorders may have been misclassified.

Concerning statistical analysis, we performed univariate linear regressions to graph potential correlation between occupancy and ROR. However, PD effects (degree of occupancy) often have a nonlinear shape, thus limiting the graphical analyses. In fact in PE-PD methods, others models should be used, as logistic regression, but for a graphic representation, linear regression models are adapted. Estimates of the receptor occupancies should also be discussed. Indeed, receptor occupancy for the three receptors considered was calculated according to the pharmacological receptor theory's model which has several limitations already described by Kenakin (17). One could postulate that receptor occupancy does not directly reflect the intrinsic activity of a drug. For example, some SGAPs also act as inverse agonists of 5-HT2A receptors and aripiprazole as a D2 partial agonist. However, it is well known that the action of APs is explained

in clinical practice by their antagonist activity at the level of 5HT2A and M1 receptors. We also considered only three receptors since there is a consensus about their involvement in the pharmacological mechanism of AP-induced movement disorders. The putative role of other receptors such as serotoninergic, glutamatergic or adrenergic receptors has been also evoked but, since their role is still debated, they were not investigated herein. Finally, as this information was lacking in the database used, it was not possible to take into account the pharmacogenetic factors putatively involved in the occurrence of these ADRs induced by APs.

Despite these limitations, the present work has several strengths. First, it was conducted in the largest pharmacovigilance database available, Vigibase® which includes more than 12 million reports worldwide, which clearly minimizes the risk of a bias specific to a given country. Furthermore, almost 300,000 reports were included in the study, which attests to its statistical power. The material also represents a unique source of data for studying the effects of drugs in real-life settings and adds to knowledge acquired from clinical trials.

6.2.5 Conclusion

Using the example of AP-induced movement disorders, the present study supports the interest of the PE-PD method for investigating the mechanisms of ADRs recorded in pharmacovigilance databases. By using this method, we found an inverse proportional correlation between serotoninergic 5-HT2A or muscarinic M1 receptor occupancies and reports of movement disorders involving APs. This new tool could be used to validate the results of pharmacological preclinical studies in humans. Finally, we found that pharmacovigilance databases, which are used pragmatically to detect new potential signals of drug safety, can also be used for explanatory purposes, i.e. to explain the putative mechanisms of ADRs with a pharmacodynamic approach.

6.2.6 References

1. WHO | Pharmacovigilance [Internet]. WHO [cited 2016 Feb 26] Available from: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/

2. Moore N, Thiessard F, Begaud B: The history of disproportionality measures (reporting odds ratio, proportional reporting rates) in spontaneous reporting of adverse drug reactions. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2005; 14:285–286

3. Montastruc F, Scotto S, Vaz IR, Guerra LN, Escudero A, Sáinz M, Falomir T, Bagheri H, Herdeiro MT, Venegoni M, Montastruc JL, Carvajal A: Hepatotoxicity related to agomelatine and other new antidepressants: a case/noncase approach with information from the Portuguese, French, Spanish, and Italian pharmacovigilance systems. J. Clin. Psychopharmacol. 2014; 34:327–330

4. Edwards IR, Aronson JK: Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet Lond. Engl. 2000; 356:1255–1259

5. Bender A, Scheiber J, Glick M, Davies JW, Azzaoui K, Hamon J, Urban L, Whitebread S, Jenkins JL: Analysis of Pharmacology Data and the Prediction of Adverse Drug Reactions and Off-Target Effects from Chemical Structure. ChemMedChem 2007; 2:861–873

6. Kuhlmann PJ, Mück W: Clinical-Pharmacological Strategies to Assess Drug Interaction Potential During Drug Development. Drug Saf. 2012; 24:715–725

7. Schenone M, Dančík V, Wagner BK, Clemons PA: Target identification and mechanism of action in chemical biology and drug discovery. Nat. Chem. Biol. 2013; 9:232–240

8. Rogers AS: Adverse drug events: identification and attribution. Drug Intell. Clin. Pharm. 1987; 21:915–920

9. Uchida H, Takeuchi H, Graff-Guerrero A, Suzuki T, Watanabe K, Mamo DC: Dopamine D2 receptor occupancy and clinical effects: a systematic review and pooled analysis. J. Clin. Psychopharmacol. 2011; 31:497–502

10. Jeraj R, Bradshaw T, Simončič U: Molecular Imaging to Plan Radiotherapy and Evaluate Its Efficacy. J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med. 2015; 56:1752–1765

11. Montastruc F, Palmaro A, Bagheri H, Schmitt L, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M: Role of serotonin 5-HT2C and histamine H1 receptors in antipsychotic-induced diabetes: A

pharmacoepidemiological-pharmacodynamic study in VigiBase. Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol. 2015; 25:1556–1565

12. Chebane L, Tavassoli N, Bagheri H, Montastruc J-L, Centres Régionaux de Pharmacovigilance Français: [Drug-induced hyperglycemia: a study in the French pharmacovigilance database]. Thérapie 2010; 65:447–458

13. Fathallah N, Slim R, Larif S, Hmouda H, Ben Salem C: Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. Drug Saf. 2015; 38:1153–1168

14. Reynolds GP, Kirk SL: Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment--pharmacological mechanisms. Pharmacol. Ther. 2010; 125:169–179

15. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RSE, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK, Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N. Engl. J. Med. 2005; 353:1209–1223

16. Stahl SM: What makes an antipsychotic atypical? J. Clin. Psychiatry 1998; 59:403–404

17. Kenakin T: Principles: receptor theory in pharmacology. Trends Pharmacol. Sci. 2004; 25:186–192

18. Lindquist M: VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. Drug Inf. J. 2008; 42:409–419

19. Lindquist M, Edwards IR: The WHO Programme for International Drug Monitoring, its database, and the technical support of the Uppsala Monitoring Center. J. Rheumatol. 2001; 28:1180–1187

20. Brown EG, Wood L: The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). Drug Saf 1999; 20(2):109–17

21. Uppsala Monitoring Centre - who-umc.org [Internet]. [cited 2016 Mar 9] Available from: http://who-umc.org/DynPage.aspx?id=123391&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7254&mn4=7695

22. MedDRA MSSO Welcome [Internet]. [cited 2013 Jun 4] Available from: http://www.meddramsso.com/

23. Ayuhara H, Takayanagi R, Okuyama K, Yoshimoto K, Ozeki T, Yokoyama H, Yamada Y: Receptor occupancy theory-based analysis of interindividual differences in antiemetic effects of 5-HT3 receptor antagonists. Int. J. Clin. Oncol. 2009; 14:518–524

24. Yamada Y, Ohno Y, Nakashima Y, Fukuda M, Takayanagi R, Sato H, Tsuchiya F, Sawada Y, Iga T: Prediction and assessment of extrapyramidal side effects induced by risperidone based on dopamine D(2) receptor occupancy. Synap. N. Y. N 2002; 46:32–37

25. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, Fric M, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Jaquenoud Sirot E, Kirchherr H, Laux G, Lutz UC, Messer T, Müller MJ, Pfuhlmann B, Rambeck B, Riederer P, Schoppek B, Stingl J, Uhr M, Ulrich S, Waschgler R, Zernig G: AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. Pharmacopsychiatry 2011; 44:195–235

26. Brunton L, Chabner BA, Knollman B: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition. Édition : 12. New York: McGraw-Hill Medical; 2011.

27. Brayfield A: Martindale: The Complete Drug Reference. Édition : 38th Revised edition. Pharmaceutical Press; 2014.

28. iPHACE [Internet]. [cited 2013 May 9] Available from: http://agave.health.unm.edu/iphace/main.php?text=fluoxetine&source=all

29. IUPHAR - International Union of Basic and Clinical Pharmacology [Internet]. [cited 2013 May 9] Available from: http://www.iuphar.org/

30. PDSP - Home Page [Internet]. [cited 2013 May 9] Available from: http://pdsp.med.unc.edu/indexR.html

31. Alexander SP, Kelly E, Marrion N, Peters JA, Benson HE, Faccenda E, Pawson AJ, Sharman JL, Southan C, Buneman OP, Catterall WA, Cidlowski JA, Davenport AP, Fabbro D, Fan G, McGrath JC, Spedding M, Davies JA, CGTP Collaborators: The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16: Overview. Br. J. Pharmacol. 2015; 172:5729–5743

32. Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST: The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2004; 13:519–523

33. Montastruc J-L, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M: Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. Br. J. Clin. Pharmacol. 2011; 72:905–908

34. Caroff SN, Hurford I, Lybrand J, Campbell EC: Movement disorders induced by antipsychotic drugs: implications of the CATIE schizophrenia trial. Neurol. Clin. 2011; 29:127–148, viii

35. Naber D, Lambert M: The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. CNS Drugs 2009; 23:649–659

36. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM: Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet Lond. Engl. 2013; 382:951–962

37. Shirzadi AA, Ghaemi SN: Side effects of atypical antipsychotics: extrapyramidal symptoms and the metabolic syndrome. Harv. Rev. Psychiatry 2006; 14:152–164

38. Uchida H, Kapur S, Mulsant BH, Graff-Guerrero A, Pollock BG, Mamo DC: Sensitivity of older patients to antipsychotic motor side effects: a PET study examining potential mechanisms. Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry 2009; 17:255–263

39. Reynolds GP: Antipsychotic drug mechanisms and neurotransmitter systems in schizophrenia. Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 1994; 380:36–40

40. Snyder S, Greenberg D, Yamamura HI: Antischizophrenic drugs and brain cholinergic receptors. Affinity for muscarinic sites predicts extrapyramidal effects. Arch. Gen. Psychiatry 1974; 31:58–61

41. De Bruin ML, Pettersson M, Meyboom RHB, Hoes AW, Leufkens HGM: Anti-HERG activity and the risk of drug-induced arrhythmias and sudden death. Eur. Heart J. 2005; 26:590–597

42. Hazell L, Shakir SAW: Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. Drug Saf. 2006; 29:385–396

43. Pierfitte C, Bégaud B, Lagnaoui R, Moore ND: Is reporting rate a good predictor of risks associated with drugs? Br. J. Clin. Pharmacol. 1999; 47:329–331

6.2.7 Tables/Figures

Ligands table

LIGANDS FGAPs & SGAPs	
chlorpromazine	AMISULPRIDE
fluphenazine	ARIPIPRAZOLE
haloperidol	ASENAPINE
loxapine	CLOZAPINE
perphenazine	ILOPERIDONE
pimozide	MELPERONE
prochlorperazine	OLANZAPINE
thioridazine	PALIPERIDONE
tiotixene	QUETIAPINE
trifluoperazine	RISPERIDONE
	SERTINDOLE
	ZIPRASIDONE
	ZOTEPINE

FGAPs: First-Generation AntiPsychotics; SGAPs: Second-Generation AntiPsychotics (SGAP written in capital letters)

Table 1. Degree of receptor occupancy for antipsychotics and parameters involved

LIGANDS FGAPs & SGAPs	C'_{T^*} (ng/ml)	f_u (%)	**TARGETS** GPCRs					
			Dopaminergic (D_2)		Serotoninergic (5-HT_{2A})		Muscarinic (M_1)	
			K_i (nM)	Degree (%)	K_i (nM)	Degree (%)	K_i (nM)	Degree (%)
chlorpromazine	300	4.0	50.12	42.94	7.94	82.61	30.83	55.03
fluphenazine	10	5.0	1.45	44.10	31.62	3.49	1093.96	0.10
haloperidol	10	8.0	7.94	21.17	100.00	2.09	> 10000.00	0.02
loxapine	30	3.0	7.76	28.66	7.94	28.20	105.68	2.87
perphenazine	2	7.0	0.60	40.99	6.31	6.19	2000.00	0.02
pimozide	20	1.0	12.59	3.33	39.81	1.08	800.00	0.05
prochlorperazine	40	5.0	3.63	59.62	15.00	26.33	547.78	0.97
thioridazine	200	5.0	14.59	64.93	19.95	57.52	6.22	81.29
tiotixene	15	1.0	1.40	19.47	50.12	0.67	2600.00	0.01
trifluoperazine	2	1.0	1.11	4.84	12.59	0.45	663.33	0.01
AMISULPRIDE	320	84.0	12.59	98.30	8304.00	8.06	> 10000.00	6.79
ARIPIPRAZOLE	500	1.0	0.79	93.40	15.85	41.37	6776.42	0.16
ASENAPINE	5	5.0	1.20	42.22	0.06	93.60	8128.31	0.01
CLOZAPINE	600	5.0	446.68	17.08	5.01	94.83	6.59	93.31
ILOPERIDONE	10	5.0	5.94	16.49	0.35	77.02	4897.79	0.02
MELPERONE	100	50.0	152.00	55.54	180.00	51.33	> 10000.00	1.86
OLANZAPINE	80	7.0	2.09	89.57	1.78	90.97	11.38	61.19
PALIPERIDONE	60	26.0	5.01	87.96	0.79	97.89	8800.00	0.41
QUETIAPINE	500	17.0	63.10	77.85	199.53	52.65	240.44	47.99
RISPERIDONE	60	11.0	0.44	97.34	0.22	98.65	> 10000.00	0.16
SERTINDOLE	100	0.5	3.31	25.55	0.50	69.44	>10000.00	0.01
ZIPRASIDONE	200	0.1	2.82	14.68	0.70	40.94	6081.35	0.01
ZOTEPINE	150	3.0	10.97	55.34	2.51	84.41	1342.77	1.00

FGAPs: First-Generation AntiPsychotics; SGAPs: Second-Generation AntiPsychotics (SGAP written in capital letters) C'_{T^*}: total plasma concentration of a drug; f_u: free fraction of a drug in plasma; K_i: equilibrium dissociation constant

Table of Links list key protein targets and ligands in this article that are hyperlinked* to corresponding entries in http://www.guidetopharmacology.org, the common portal for data from the IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY, and are permanently archived in The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16 (31)

Table 2. Characteristics of all reports for the 53 antipsychotics of interest in VigiBase® (n=291,112)

Characteristics	n	*%*
Age group		
0-17	17,205	*5.9*
18-44	144,845	*49.8*
45-64	87,212	*30.0*
65-74	20,762	*7.1*
>=75	21,088	*7.2*
Female	142,941	*49.1*
WHO reporting area		
Africa	1,531	*0.5*
Americas	128,988	*44.3*
Canada	11,439	*3.9*
United States	111,002	*38.1*
Others countries	6,547	*2.2*
Asia	29,537	*10.2*
China	4,688	*1.6*
India	6,614	*2.3*
Japan	4,810	*1.7*
Singapore	1,653	*0.6*
South Korea	7,246	*2.5*
Vietnam	74	*0.03*
Others countries	4,452	*1.5*
Europe	113,503	*39.0*
France	15,839	*5.4*
Germany	21,127	*7.3*
Italy	6,113	*2.1*
United Kingdom	39,440	*13.5*
Others countries	30,984	*10.6*
Oceania	17,553	*6.0*
Australia	15,152	*5.2*

Table 3. ROR (FGAPs vs SGAPs) and its 95% CI calculated according to types of study population for 5 groups of ADR of interest

	ROR [95% CI]				
	MD-overall	Parkinsonism	Tardive Dyskinesia	Akathisia	Dystonia
All patients	2.7 [2.64 - 2.82]	2.1 [1.98 - 2.26]	1.3 [1.24 - 1.44]	1.2 [1.13 - 1.32]	5.6 [5.31 - 5.87]
Sex					
Male	3.0 [2.88 - 3.16]	2.4 [2.16 - 2.61]	1.6 [1.43 - 1.77]	1.5 [1.30 - 1.63]	5.4 [5.05 - 5.79]
Female	2.5 [2.37 - 2.59]	1.9 [1.72 - 2.08]	1.2 [1.04 - 1.27]	1.0 [0.92 - 1.15]	5.8 [5.40 - 6.24]
Age					
28d - 23m	7.4 [2.95 - 18.38]	1.6 [0.10 - 26.37]	N/A	N/A	10.6 [3.60 - 31.14]
2y - 11y	2.2 [1.85 - 2.63]	2.7 [1.38 - 5.13]	0.4 [0.23 - 0.66]	0.8 [0.33 - 1.75]	3.3 [2.71 - 4.03]
12y - 17y	3.1 [2.77 - 3.56]	1.7 [1.14 - 2.54]	0.4 [0.24 - 0.72]	0.5 [0.29 - 0.78]	5.2 [4.48 - 6.02]
18y - 44y	3.5 [3.33 - 3.65]	3.0 [2.65 - 3.40]	1.3 [1.15 - 1.46]	1.3 [1.13 - 1.40]	7.1 [6.60 - 7.55]
45y - 64y	2.3 [2.16 - 2.47]	2.4 [2.14 - 2.77]	1.4 [1.27 - 1.63]	1.5 [1.29 - 1.73]	4.6 [4.10 - 5.27]
65y - 74y	1.6 [1.40 - 1.75]	1.1 [0.95 - 1.33]	1.5 [1.23 - 1.86]	1.3 [0.90 - 1.74]	3.5 [2.73 - 4.41]
≥ 75y	1.5 [1.34 - 1.67]	1.2 [1.02 - 1.37]	1.8 [1.46 - 2.29]	1.4 [0.94 - 2.10]	2.2 [1.76 - 2.85]

ROR: Reporting Odds Ratio; CI: Confidence Interval; ADR: Adverse Drug Reaction
MD: Movement Disorders; d: days of age; m: months of age; y: years of age; N/A: Not Applicable

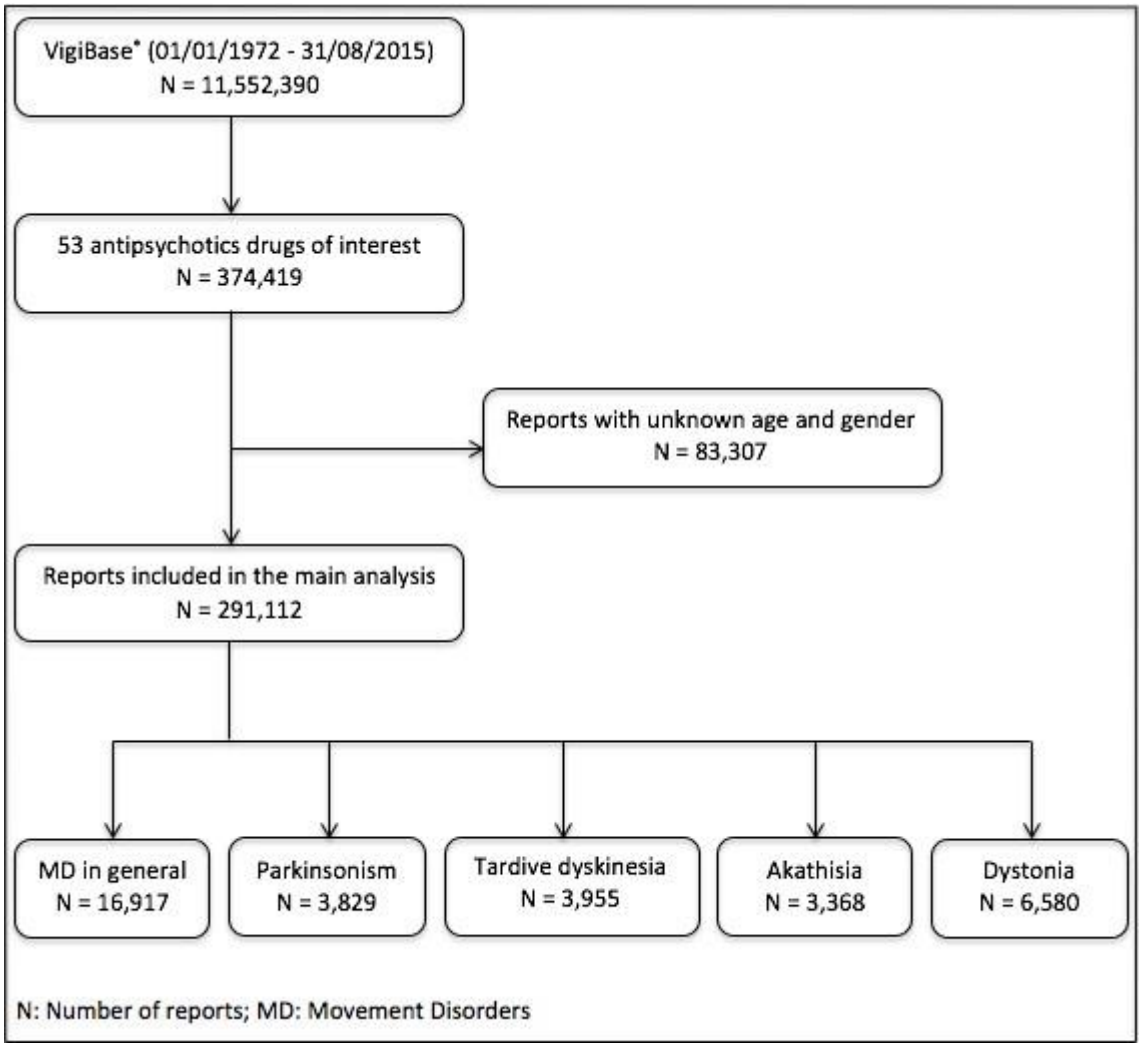


Figure 1. Flowchart

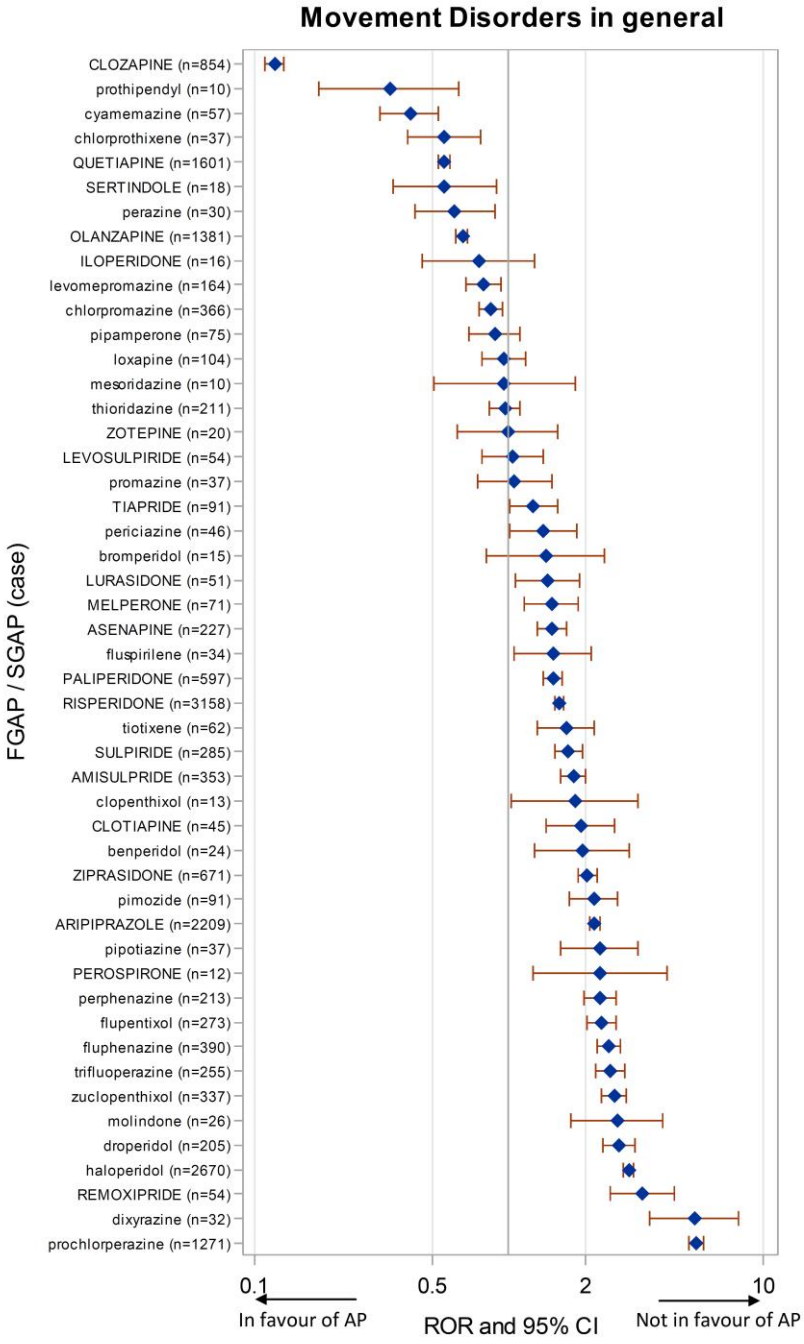


Figure 2. Case-non case analysis for individual antipsychotics : Association between Antipsychotic exposure and reporting of Movement Disorders in general in VigiBase® (second-generation antipsychotics SGAP are figured in capitals).

FGAP: First-Generation AntiPsychotics; SGAP: Second-Generation AntiPsychotics
ROR: Reporting Odds Ratio; CI: Confidence Interval

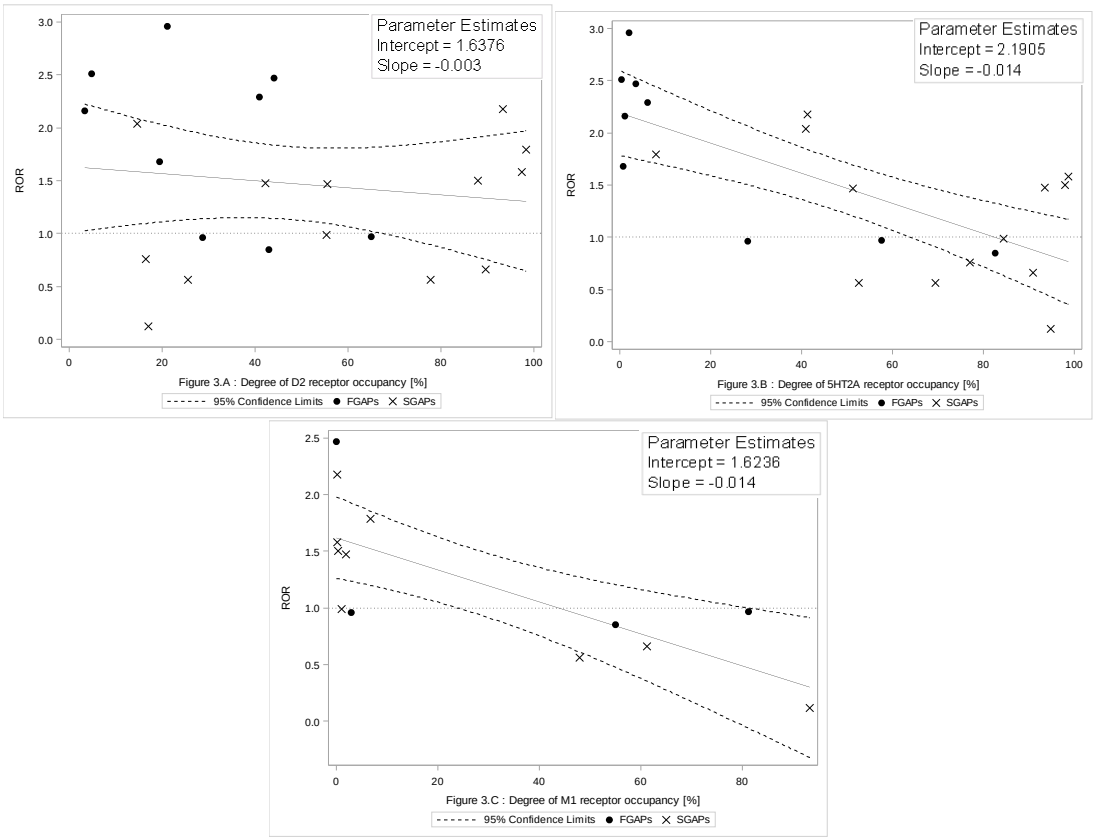


Figure 3. Association between Dopamine D_2 (A) (p=0.53), Serotonin $5HT_{2A}$ (B) (p<0.01), Muscarinic M_1 (C) (p<0.01) receptor occupancy and Reporting Odds Ratio (ROR) for Movement Disorders in general

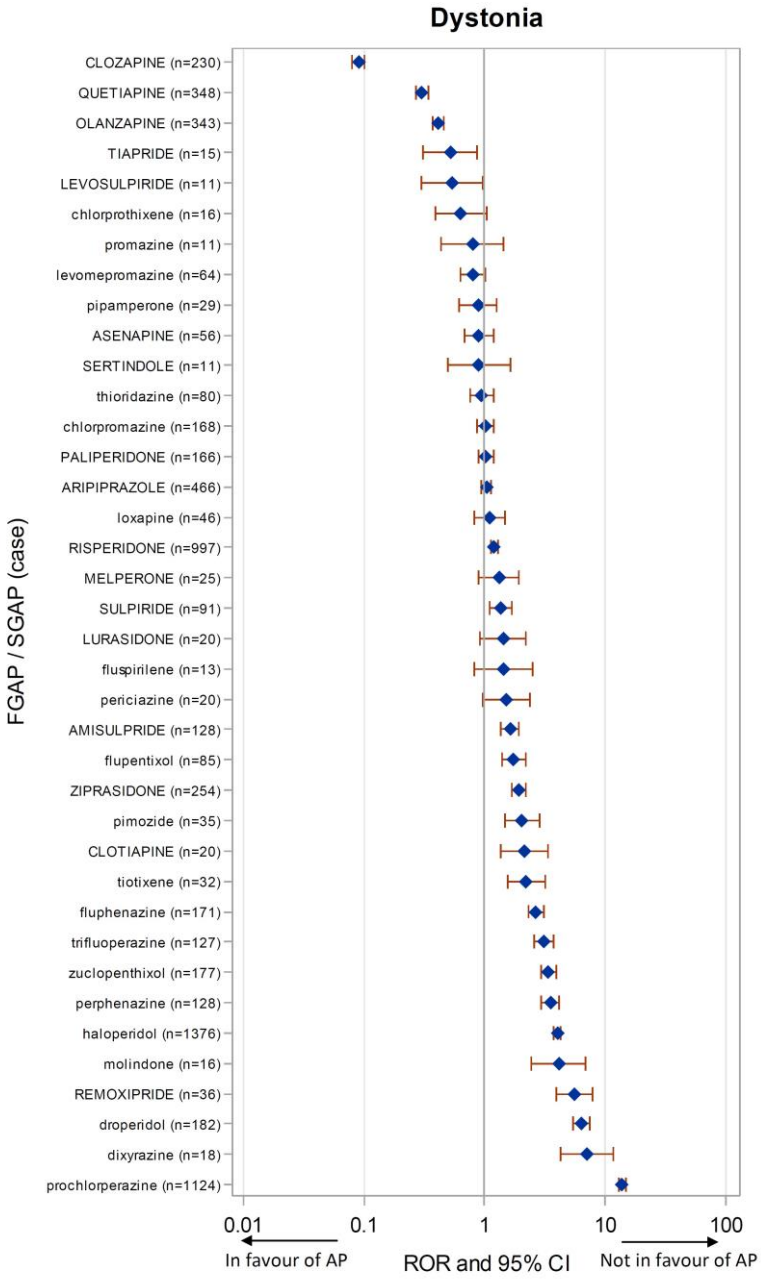
We excluded degrees of receptor occupancy that were below 0.1%". Linear regression were performed with 23 values of antipsychotics for D2 (Figure 3A) and 5-HT2A (Figure 3B) receptors, and 14 values of antipsychotics for M1 (Figure 3C) receptor.

6.2.8 Supplemental data

Supplemental Table 1. List of the 53 antipsychotic (AP) drugs of interest, ranked by type of AP and alphabetical order.

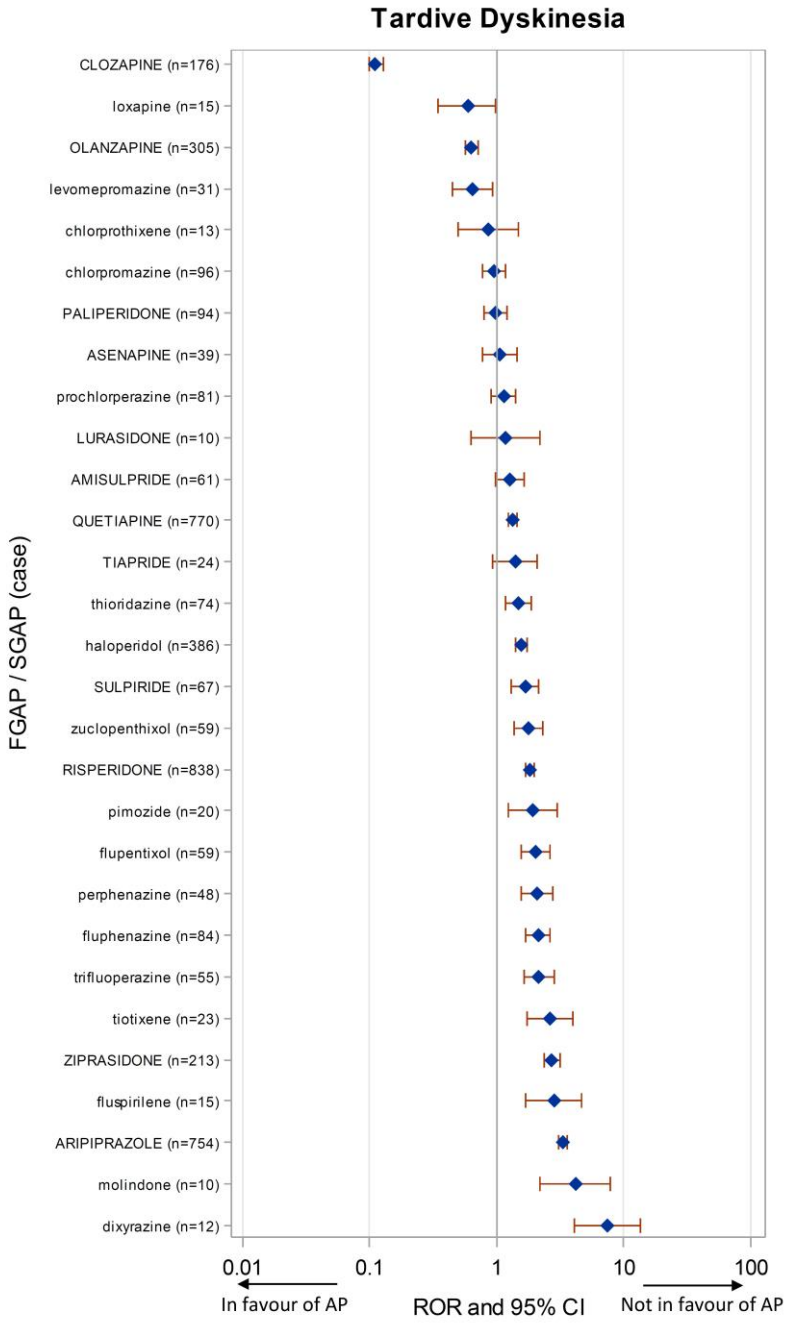
First - Generation AntiPsychotics (FGAPs)	**Second - Generation AntiPsychotics (SGAPs)** (*)
1. benperidol	1. AMISULPRIDE
2. bromperidol	2. ARIPIPRAZOLE
3. chlorpromazine	3. ASENAPINE
4. chlorprothixene	4. CLOTIAPINE
5. clopenthixol	5. CLOZAPINE
6. cyamemazine	6. ILOPERIDONE
7. dixyrazine	7. LEVOSULPIRIDE
8. droperidol	8. LURASIDONE
9. flupentixol	9. MELPERONE
10. fluphenazine	10. OLANZAPINE
11. fluspirilene	11. PALIPERIDONE
12. haloperidol	12. PEROSPIRONE
13. levomepromazine	13. QUETIAPINE
14. loxapine	14. REMOXIPRIDE
15. mesoridazine	15. RISPERIDONE
16. molindone	16. SERTINDOLE
17. penfluridol	17. SULPIRIDE
18. perazine	18. SULTOPRIDE
19. periciazine	19. TIAPRIDE
20. perphenazine	20. ZIPRASIDONE
21. pimozide	21. ZOTEPINE
22. pipamperone	
23. pipotiazine	
24. prochlorperazine	
25. promazine	
26. prothipendyl	
27. thioproperazine	
28. thioridazine	
29. tiotixene	
30. trifluoperazine	
31. trifluopromazine	
32. zuclopenthixol	

Supplemental Figure 1. Case-non case analysis for individual antipsychotics : Association between Antipsychotic exposure and reporting of Dystonia general in VigiBase® (second-generation antipsychotics SGAP are figured in capitals).



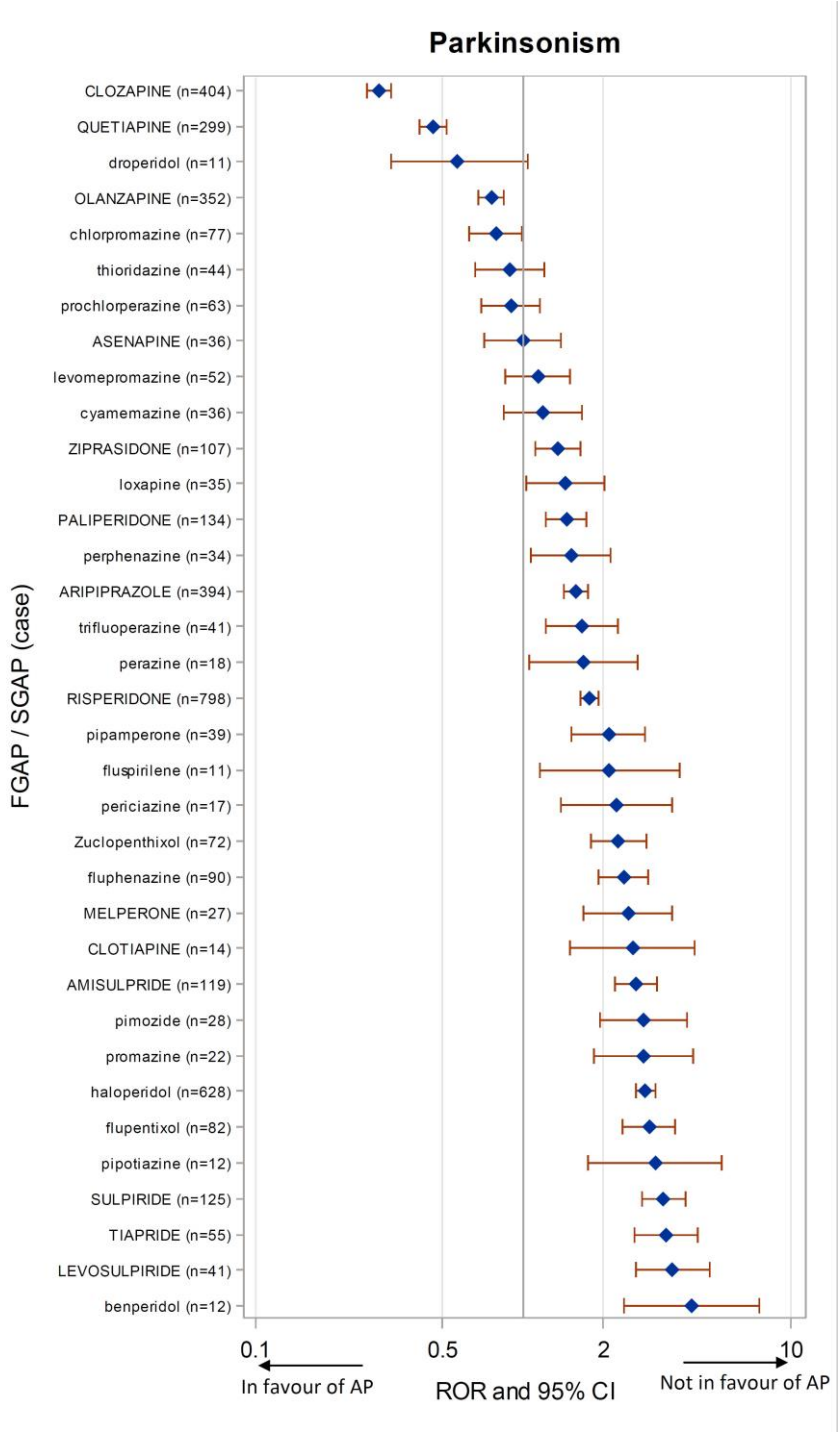
FGAP: First-Generation AntiPsychotics; SGAP: Second-Generation AntiPsychotics
ROR: Reporting Odds Ratio; CI: Confidence Interval

Supplemental Figure 2. Case-non case analysis for individual antipsychotics : Association between Antipsychotic exposure and reporting of Tardive Dyskinesia in general in VigiBase® (second-generation antipsychotics SGAP are figured in capitals).



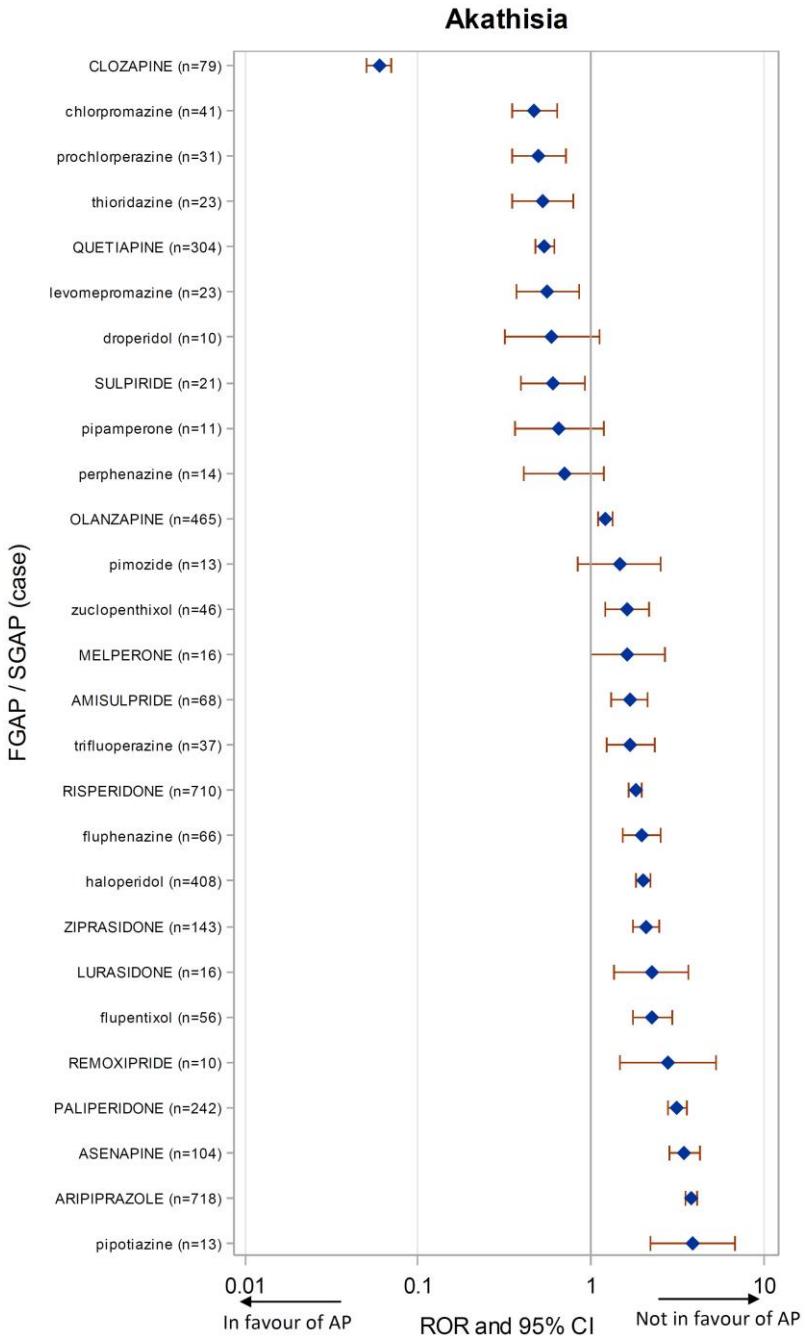
FGAP: First-Generation AntiPsychotics; SGAP: Second-Generation AntiPsychotics
ROR: Reporting Odds Ratio; CI: Confidence Interval

Supplemental Figure 3. Case-non case analysis for individual antipsychotics : Association between Antipsychotic exposure and reporting of Parkinsonism in VigiBase® (second-generation antipsychotics SGAP are figured in capitals).



FGAP: First-Generation AntiPsychotics; SGAP: Second-Generation AntiPsychotics
ROR: Reporting Odds Ratio; CI: Confidence Interval

Supplemental Figure 4. Case-non case analysis for individual antipsychotics : Association between Antipsychotic exposure and reporting of Akathisia in VigiBase® (second-generation antipsychotics SGAP are figured in capitals).



FGAP: First-Generation AntiPsychotics; SGAP: Second-Generation AntiPsychotics
ROR: Reporting Odds Ratio; CI: Confidence Interval

6.3 Remarques complémentaire sur l'article :

« La place du mécanisme d'action dans l'évaluation du médicament : approche de pharmacologie sociale »

Article soumis à Thérapie

Notre étude intitulée *« An original pharmacoepidemiological-pharmacodynamic method: application to antipsychotic-induced movement disorders » [1]* avait pour ambition de tester la méthode dite PE-PD (Pharmaco-épidémiologie-Pharmacodynamie), à partir de l'exemple bien connu des mouvements anormaux sous neuroleptique. Nous avons pu mettre en évidence une participation potentielle des récepteurs sérotoninergiques 5-HT2A et muscariniques M1 dans la réduction des mouvements anormaux induits par les neuroleptiques antagonistes dopaminergiques D2. Ainsi, la méthode PE-PD pourrait permettre d'estimer le (ou les) mécanisme(s) d'action potentiel(s) de certains effets indésirables des médicaments en utilisant les données de pharmaco-épidémiologie au sens large (bases de donnée de l'assurance maladie, base de pharmacovigilance, données de cohortes…).

Cette approche visant à mieux comprendre le mécanisme d'action des médicaments est relativement paradoxale dans le monde de la pharmaco-épidémiologie dont les données sont de plus en plus utilisées dans une approche « pragmatique » afin de mettre en évidence, en situation réelle d'utilisation, un événement (favorable ou dommageable) associé (au sens statistique) à un médicament sans forcément apporter des éléments explicatifs quant à son mécanisme de survenue. Cette approche « pragmatique » semble en rupture avec les méthodes « explicatives » utilisées à l'origine en pharmacologie, visant principalement à la compréhension du mécanisme d'action (pharmacodynamie) des médicaments. Cette rupture nous permet de nous interroger sur le fait de savoir s'il n'y a pas un conflit théorique entre la pharmacologie des origines « explicative » (la pharmacologie fondamentale) et la discipline relativement nouvelle « pragmatique » qu'est la pharmaco-épidémiologie ? Nous allons essayer d'apporter un éclairage sur cet apparent clivage en centrant notre réflexion sur la

place du mécanisme d'action dans l'évaluation du médicament. Nous évoquerons aussi la situation de la pharmacologie clinique vis-à-vis de l'étude du mécanisme d'action.

6.3.1 A l'origine de la pharmacologie, le mécanisme d'action

Les premières approches modernes formalisées en pharmacologie sont dérivées de la médecine bernardienne, c'est à dire de la physiologie expérimentale. C'est par l'observation expérimentale des modifications physiologiques induites par l'administration d'une substance naturelle ou chimique que naît la pharmacologie. Les travaux historiques de François Magendie (1783-1855) puis de son élève Claude Bernard (1813-1878) sont pionniers dans l'établissement de la pharmacologie. En 1858, Claude Bernard dans les « Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses » [2] définit d'abord le médicament ainsi : *« Le médicament serait inutile à la nutrition et impropre à devenir partie constituante des organes, mais il place l'organisme dans des conditions particulières qui en modifient heureusement les procédés physiques et chimiques lorsqu'ils ont été troublés »*. Cette définition pourrait correspondre à ce qu'on entend actuellement par la pharmacodynamie (ou effet du médicament sur l'organisme). Par la suite, lorsque Claude Bernard décrit ses expériences avec la nicotine, la notion de mécanisme d'action de cette substance (sur le système sympathique) est sous-jacente *« Le contraire s'observe lorsqu'au lieu de couper le grand sympathique, on le galvanise ; et la similitude des effets produits sur la circulation dans l'empoisonnement par la nicotine me porte à penser que cette substance agit sur le système vasculaire par l'intermédiaire du grand sympathique ».* Dans ces extraits des « Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses », on constate donc que la pharmacologie s'est constituée d'abord autour de la compréhension des mécanismes d'action et de la pharmacodynamie des médicaments. Par la suite, il faut remarquer que les pharmacologues historiques sont généralement présentés en leur associant le mécanisme d'action pharmacologique qu'ils ont découvert. On parle ainsi d'Oswald Schmiedeberg et des effets muscariniques de l'atropine (1869), de Sir Henry Hallet Dale et Otto Loewi pour les effets de l'acétylcholine (1921), de Daniel Bovet pour les antihistaminiques H1 (1933), etc. Cette période de découverte de grands médicaments consacre ainsi l'approche expérimentale en pharmacologie et l'étude du mécanisme d'action. Par la suite, la pharmacologie que l'on appelle maintenant « fondamentale » va se structurer autour des outils qu'elle utilise (études

in vitro, études chez l'animal…) et qui vont la renforcer (biochimie puis biologie moléculaire, génétique).

6.3.2 Position ambiguë de la pharmacologie clinique vis-à-vis du mécanisme d'action

L'apparition de l'essai clinique randomisé

Malgré les grands progrès apportés par ces approches de pharmacologie expérimentale et leur légitimité fondée sur les explications physiologiques, l'exigence de démonstration de l'efficacité clinique des médicaments a émergé au cours du vingtième siècle. Sous l'influence des travaux réalisés dans l'agroalimentaire, l'essai clinique va devenir progressivement la référence, le *gold standard,* le symbole de l'« *evidence-based medecine* » ou médecine fondée sur les preuves.

Deux personnalités peuvent être identifiées comme centraux dans l'émergence du concept de l'essai clinique. D'abord, Ronald Fisher, statisticien va décrire les bases théoriques de l'essai expérimental comparatif [3]. Il affranchit l'expérience des biais de confusion par la mise en place *a priori* du tirage au sort aléatoire (la randomisation) des sujets à inclure dans les groupes comparés. *« On peut dire que la simple précaution de la randomisation suffira à garantir la validité du test de signification statistique, par lequel les résultats d'une expérience sont jugés* » (Fisher, 1935). L'autre personnalité, est Sir Austin Bradford Hill, qui va permettre l'intégration des méthodes de randomisation de Fisher (développées initialement pour l'agroalimentaire) dans le monde de la médecine et de l'évaluation du médicament. *« Fisher a clairement été le fondateur de la randomisation en tant que partie intégrante d'expérimentation comparative rigoureuse (...) Hill, aidé par ses collègues Philip D'Arcy et Marc Daniels dans l'essai sur la streptomycine, a eu la capacité et la personnalité de persuader la profession médicale que cela était la marche à suivre » (Armitage, 2003) [4]*.

Les essais clinique « explicatifs »

A la suite du premier essai randomisé avec la streptomycine, cette méthode simple mais efficace va progressivement s'imposer dans l'évaluation de l'efficacité des médicaments. Mais elle va d'abord être utilisée dans la logique des premières approches expérimentales de pharmacologie (issue de la médecine bernardienne). En effet, l'utilisation de la méthode des essais cliniques randomisés va servir à une approche toujours « explicative » du médicament. Afin de s'assurer de l'efficacité pharmacologique du médicament, l'évaluateur souhaite

s'affranchir de l'effet placebo liés à la prise de tout médicament, quelle qu'en soit l'efficacité. Ainsi, le médicament à évaluer sera principalement comparé à un placebo dans les essais clinique. Le choix de ce comparateur, se fait dans une logique « explicative ». Il s'agit ici de déterminer si le médicament est bien pharmacologiquement efficace. Il y a en quelque sorte de façon cachée dans la méthode de l'essai clinique médicament *versus* placebo, l'idée du mécanisme d'action du médicament. En effet, l'essai clinique part du principe que le médicament se différencie du placebo d'abord par l'existence d'un mécanisme d'action et d'une pharmacodynamie. L'idée première des pharmacologues ayant utilisé la méthode des essais cliniques était de tester l'existence d'un mécanisme d'action et d'une pharmacodynamie par rapport au placebo.

Nous voyons donc que dans cette approche des essais cliniques (prouver l'efficacité d'un nouveau médicament) la démarche « explicative » de la pharmacologie fondamentale persiste. On retrouve l'idée que ce qui est prouvé dans l'expérience, pourra être transféré à l'ensemble de la population malade concernée. *« On teste une propriété pharmacologique très générale, vraisemblablement extrapolable d'une population à l'autre, l'essai prolongeant au fond l'expérimentation animale. Jacques MONOD disait : « Ce qui est vrai pour Escherichia coli est vrai pour l'éléphant ». Sans doute, cette extrapolation, valable pour des lois universelles comme le code génétique, ne l'est-elle pas dans tous les domaines. Mais il reste qu'une relation du type causal comme « telle molécule a un effet hypnotique », si elle est valable pour un groupe, l'est sans doute pour d'autres. »* (Daniel Schwartz) [5].

Afin d'éprouver l'efficacité d'un médicament, la méthode de l'essai clinique nécessite souvent une définition stricte qui rentre dans la logique de l'expérimentation mais pas de la logique de la « vrai vie », de la médecine de tous les jours.

Critères de l'essai clinique « explicatif » (d'après Daniel Schwartz)

Traitements	Conditions égales
Critères de jugements	Peu nombreux, explicatifs
Patients	Groupe choisi
Comparaison	Test

Les essais cliniques « pragmatiques »

Face à la difficulté de transférabilité et à l'application des données issues des essais cliniques « explicatifs » à la pratique clinique, plusieurs méthodes ont été développé. Les travaux de Daniel Schwartz et Joseph Lellouch sur les essais pragmatiques apportent une réponse. *« La démarche pragmatique, c'est l'évaluation des traitements dans les conditions habituelles d'administration, aux patients concernés, avec une méthode d'appréciation consensuelle, par une comparaison rigoureuse : c'est une rationalisation de la conduite médicale » [5].* Les essais cliniques « pragmatiques » ne testent donc plus les propriétés pharmacologiques du médicament, mais l'efficacité de la démarche médicale avec la prescription du médicament en situation réelle. Cette méthode est adaptée à la prise de décision afin notamment de statuer sur l'intérêt de santé publique d'une prise en charge médicamenteuse ou non.

Critères de l'essai « pragmatique (d'après Daniel Schwartz)

Traitements	Conditions optimales
Critères de jugements	Nombreux (efficacité, couts)
Patients	Groupe représentatif
Comparaison	Méthode décisionnelle

Un des modèles d'essai pragmatique concerne en particulier les neuroleptiques. L'essai pragmatique CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) réalisé au Etats-Unis par le National Institut of Mental Heath (NIMH) a permis d'évaluer « l '*effectiveness* » des neuroleptiques (c'est-à-dire les effets favorables, les dommages et le coût liés à la prise de ces médicaments). Cette étude a notamment permis de mieux préciser le risque métabolique des neuroleptiques de la deuxième génération, en particulier de

l'olanzapine en situation réelle d'utilisation et de mettre en évidence une efficacité similaire entre les neuroleptiques de la première génération et de la deuxième génération.

6.3.3 Une position ambivalente vis-à-vis du mécanisme d'action dans la décision de mise sur le marché du médicament

En dépit, de l'intérêt au niveau décisionnel des essais « pragmatiques », c'est la démarche « explicative » qui prédomine encore. Il est intéressant d'observer que les agences du médicament prennent plutôt leurs décisions sur la base d'essais cliniques de type « explicatif », (principalement comparant le médicament à un placebo). Ils n'imposent pas la mise en place systématique d'essais pragmatiques. L'une des raisons est probablement la plus grande complexité de mise en place des études pragmatiques par rapport au *design* simple et éprouvé des essais « explicatifs ». Les autorités sanitaires intègrent donc, de façon peut-être paradoxale et indirecte, la pharmacologie du médicament dans sa décision.

Concernant spécifiquement le mécanisme d'action du médicament, les structures des agences et notamment la Commission de la Transparence en France ont une position que l'on peut qualifier d'ambivalente. En effet, lors des décisions pour statuer sur l'efficacité des médicaments (SMR, ASMR), il est acté que le mécanisme d'action ne doit pas être considéré, et seuls les résultats de l'évaluation clinique doivent servir de base. En même temps, dans le dossier d'évaluation, le mécanisme d'action du médicament à évaluer est souvent largement mis en avant. On a l'impression qu'en théorie le mécanisme d'action n'est pas là, alors qu'en réalité il reste intégré de manière consciente ou inconsciente dans la prise de décision. La Commission de la Transparence pourrait-t-elle donner un avis favorable à un médicament dont on ne connaitrait pas le mécanisme d'action ? En réalité, il pourrait bien se faire que le mécanisme d'action soit finalement nécessaire pour assurer la validité d'une décision concernant pourtant l'efficacité du médicament. Le mécanisme d'action du médicament jouerait-t-il le rôle d'objet rassurant dans le processus décisionnel ?

Dans l'étape de mise sur le marché, il est également intéressant d'observer le comportement *marketing* des firmes pharmaceutiques pour promouvoir leurs médicaments. Si la décision des agences s'est effectuée principalement à partir des données cliniques du médicament (en intégrant probablement, de manière plus ou moins consciente, l'aspect rassurant du mécanisme d'action), l'information auprès des prescripteurs par les firmes va être, elle, essentiellement centrée sur le mécanisme d'action. Tout se passe comme si ce

mécanisme d'action devenait un argument commercial. En psychopharmacologie, ce constat est vrai. Les derniers antidépresseurs arrivés sur le marché rivalisent en termes de mécanisme d'action de plus en plus « innovant » (par exemple, on met en avant l'action mélatoninergique (agomelatine) ou, maintenant, l'action multimodale sur les récepteurs! (vortioxetine)) sans qu'une preuve significative d'efficacité supplémentaire ne soit apportée par rapport aux anciens antidépresseurs présentés intuitivement comme « démodés ».

6.3.4 La place du mécanisme d'action en pharmaco-épidémiologie

Si dans les essais cliniques l'approche « explicative » prédomine, en pharmaco-épidémiologie (et en épidémiologie en général), c'est l'inverse. Dès lors, il n'est pas étonnant que le mécanisme d'action du médicament ne soit pas priorisé ni même souvent intégré dans le domaine de la pharmaco-épidémiologie.

« A l'inverse de ce qui se passe pour les essais thérapeutiques, l'épidémiologie pragmatique est beaucoup plus pratiquée que l'épidémiologie explicative, ce qui se comprend facilement : la recherche causale est peu « gratifiante », car la preuve de causalité étant de principe exclue dans une enquête d'observation, on ne peut espérer qu'une forte présomption au prix d'un accumulation d'études variées. » (Daniel Schwartz) [5].

Concernant la recherche causale en pharmaco-épidémiologie, il faut se rapprocher des critères de causalité classiques proposés par Bradford Hill [6]. Cinquante ans après l'article de Hill, la pertinence scientifique de ces critères est parfois remise en cause, et en particulier, le critère de plausibilité biologique (critère que nous pouvons rattacher au mécanisme d'action pharmacologique). A propos de ce critère, Hill écrivait *« It will be helpful if causation we suspect is biologically plausible [..] 'But this is a feature I am convinced we cannot demand. What is biologically plausible depends upon the biological knowledge of the day»*. Actuellement, l'épidémiologie moderne, reste très réticente vis-à-vis de ce critère, peut-être du fait d'une culture initiale différente. Par exemple, Ioannidis écrit en 2015 "*I have to admit that I am very disappointed with biological possibility in my professional life. […] Clearly, biological possibility can be used in whatever way one wants" [7]*. Ici les résultats de l'approche « explicative » biologique (avec ses forces et ses faiblesses) ne semble pas être pris au sérieux.

En pharmacologie, un exemple illustre bien le fait que le mécanisme d'action des médicaments puisse vite être caricaturé à tort par les résultats des études « pragmatiques », c'est notamment le cas des bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque. Initialement, les

bétabloquants par leurs propriétés pharmacodynamiques inotropes négatives étaient clairement contre-indiqués en cas d'insuffisance cardiaque. Cependant, plusieurs essais cliniques ont montré que ces médicaments amélioraient de façon paradoxale la durée de vie des patients insuffisants cardiaques. Une première analyse à ce stade conclurait donc que le mécanisme d'action (pharmacodynamie) avait été pris en défaut. En fait, les études expérimentales menées par la suite ont permis de mettre en évidence que les bêtabloquants sont responsables d'une resensibilisation des récepteurs béta 1 cardiaques, initialement désensibilisés du fait de l'hyperadrénergie réactionnelle de l'insuffisance cardiaque. Il est probable qu'il existe une défiance de l'épidémiologie moderne vis-à-vis de la pharmacologie expérimentale du fait des logiques de recherche différentes. En effet, si le mécanisme d'action apporte de la compréhension et du sens dans le médicament, l'épidémiologie et la pharmaco-épidémiologie sont souvent utilisées dans la prise de décision, sans quête de connaissance « *illustrant ce constat heureux et souvent dénié qu'on peut agir sans comprendre* » [5].

La méthode PE-PD que nous avons appliquée aux neuroleptiques est donc une proposition d'approche « explicative » en pharmaco-épidémiologie s'intéressant au mécanisme des effets indésirables. Cette approche nécessite d'être explorée au-delà des bases de pharmacovigilance par des études complémentaires utilisant les autres outils de la pharmaco-épidémiologie moderne, par exemple les bases de données de l'assurance maladie en France ou de la CPRD en Angleterre.

6.3.5 Conclusion

Dans notre analyse, nous avons pu mettre en évidence la place centrale du mécanisme d'action dans l'approche « explicative » du médicament. Cette approche « explicative » est pourtant très peu utilisée par la pharmaco-épidémiologie qui a choisi l'approche « pragmatique » afin de servir de base à des décisions de santé publique. La méthode PE-PD peut constituer une alternative à la meilleure compréhension des mécanismes d'action des médicaments et à la direction, principalement pragmatique, prise par la pharmaco-épidémiologie.

Enfin, nous pensons que dans le contexte toujours plus pragmatique, statistique et décisionnel qui prévaut dans le domaine du médicament, la recherche du mécanisme d'action des médicaments reste toujours essentielle. En effet, le mécanisme d'action va au-delà des

simples aspects biologique ou clinique, il fait sens. Il fait sens pour le pharmacologue, le médecin, le patient mais aussi à l'échelle de la société. Le médicament ne peut-être que compris par la société sans son mécanisme d'action, même hypothétique. Le mécanisme d'action tient donc en lui une part du *caractère symbolique du médicament*, et donc osons le dire, de nous-mêmes.

Pour conclure, nous proposons ces deux citations:

« Quête de connaissance et prise de décision, ces opérations ne sont-elles pas les deux pôles autour desquels s'oriente notre vie ? Et ceci aux échelons du conscient et de l'inconscient, du macroscopique comme du microscopique : quête d'information et action, les molécules du vivant font-elles autres chose ? Sans doute ce constat est-t-il un lieu commun, mais ce qui l'est moins, c'est que ces deux opérations, en revanche, nécessitent des protocoles radicalement différents, donc un choix clair de la formulation au départ » (Daniel Schwartz) [5].

« Les caractères symboliques, culturels et affectifs du médicament sont éternels. Ils sont le signe des temps, de la vie et de l'espérance des hommes dans les perspectives scintillantes et multiformes de la pharmacologie, de l'art médical, du caducée, de la pratique religieuse, du sacrée et du profane. » (Paul Montastruc) [8].

6.3.6 Références

1 Nguyen TTH, Pariente A, Montastruc J-L, et al. An original pharmacoepidemiological-pharmacodynamic method: application to antipsychotic-induced movement disorders. Br J Clin Pharmacol 2017;83:612–22. doi:10.1111/bcp.13145

2 Bernard C 1813-1878. Lecons Sur Les Effets Des Substances Toxiques Et Medicamenteuses. Wentworth Press 1813.

3 Fisher SRA. Design of Experiments. 8th Revised edition. New York: : Hafner Press 1972.

4 Armitage P. Fisher, Bradford Hill, and randomization. Int J Epidemiol 2003;32:925-928-948.

5 Schwartz D. Connaissance ou décision. Attitude explicative-Attitude pragmatique. Journal de la société française de statistique 1994;135:3–18.

6 Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? Proc R Soc Med 1965;58:295–300.

7 Ioannidis JPA. Exposure-wide epidemiology: revisiting Bradford Hill. Stat Med 2016;35:1749–62. doi:10.1002/sim.6825

8 Montastruc P. Pharmacologie de l'eucharistie. Rev Prescrire 1990;10:65.

7. Conclusion

Notre travail de thèse sur l'utilisation et les risques associés à l'utilisation des neuroleptiques en population générale s'est appuyé sur deux approches. Une approche classique en pharmaco-épidémiologie, de type « pragmatique » **(1)**, nous a d'abord permis (i) de montrer que l'utilisation des NL2G était en augmentation dans deux groupes de la population potentiellement vulnérables aux effets indésirables : les enfants/adolescents et les femmes enceintes. Cette utilisation des médicaments neuroleptiques était par ailleurs (ii) associée à une prescription importante de médicaments à fort poids atropinique. Chez la femme enceinte (iii), la prescription de neuroleptiques était associée à un signal de malformation gastro-intestinale dans VigiBase, que nous n'avons pas pu confirmer avec les données EFEMERIS. Nous avons complété notre travail par une approche « explicative » **(2)** du mécanisme d'action des mouvements anormaux sous neuroleptiques, avec l'implication des récepteurs 5HT2A et M1.

L'étude des neuroleptiques nous a permis de discuter en particulier trois points pouvant servir de perspectives à ce travail :

- D'abord, au niveau de la méthode, nos résultats ont permis de mettre en évidence une certaine complémentarité entre les bases médicamenteuses (type EGB et EFEMERIS) et les bases de pharmacovigilance pour les études d'utilisation des médicaments et des risques associés à leur usage. Nous avons notamment étudié le risque malformatif des médicaments avec VigiBase.
- Ensuite, au niveau pharmacologique, nous avons mis en évidence une situation paradoxale concernant la coprescription des médicaments atropiniques dans le contexte de la prescription des médicaments neuroleptiques. Nous devons poursuivre notre étude sur le poids atropinique des prescriptions associées aux neuroleptiques et de l'impact clinique potentiel de cette prescription.
- Enfin, dans une approche de pharmacologie sociale, en partant des résultats de la méthode PE-PD, nous avons discuté la place du mécanisme d'action dans l'évaluation du médicament, de la pharmacologie fondamentale, en passant par la pharmacologie clinique, et de son éventuelle intégration en pharmaco-épidémiologie. Afin de

renforcer la méthode PE-PD, d'autres études utilisant d'autres outils utilisés en pharmaco-épidémiologie (comme la base CPRD au Royaume Uni) sont nécessaires.

8. Références de la thèse

1 Shen WW. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiatry* 1999;**40**:407–14.

2 HALPERN BN. Recent advances in the domain of the anti-histamine substances; the phenothiazine derivatives. *Bull N Y Acad Med* 1949;**25**:323–30.

3 LABORIT H, HUGUENARD P, ALLUAUME R. [A new vegetative stabilizer; 4560 R.P..]. *Presse Médicale* 1952;**60**:206–8.

4 DELAY J, DENIKER P, HARL JM. [Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP)]. *Ann Méd-Psychol* 1952;**110**:112–7.

5 DELAY J, DENIKER P. Neuroleptic effects of chlorpromazine in therapeutics of neuropsychiatry. *J Clin Exp Psychopathol* 1955;**16**:104–12.

6 Deniker P. *La psychopharmacologie*. 3ème édition. P.U.F 1976.

7 Kane J, Honigfeld G, Singer J, *et al.* Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;**45**:789–96.

8 Llorca PM, Pere JJ. [Leponex, 10 years after -- a clinical review]. *L'Encéphale* 2004;**30**:474–91.

9 Costentin J. Le regard du pharmacologue: Des neuroleptiques aux antipsychotiques non neuroleptiques L'attrait pour leur action prolongée. *L'Encéphale* 2009;**35**, **Supplement 3**:S119–22. doi:10.1016/S0013-7006(09)75548-4

10 Lempérière T, Féline A, Adès J, *et al. Psychiatrie de l'Adulte*. 2ème édition. 2006.

11 Ballon N, Ursulet G, Merle S, *et al.* Excess of psychoses among the French West Indian population. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr* 2004;**49**:335–8. doi:10.1177/070674370404900510

12 McGrath J, Saha S, Welham J, *et al.* A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* 2004;**2**:13. doi:10.1186/1741-7015-2-13

13 Schizophrénie. http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/schizophrenie (accessed 27 Oct 2013).

14 John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update. In: *Comparative Effectiveness Review Summary Guides for Clinicians*. Rockville (MD): : Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2007. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100372/ (accessed 27 Oct 2013).

15 Gareri P, De Fazio P, Manfredi VGL, *et al.* Use and Safety of Antipsychotics in Behavioral Disorders in Elderly People With Dementia. *J Clin Psychopharmacol* Published Online First: 23 October 2013. doi:10.1097/JCP.0b013e3182a6096e

16 Sartorius N. [Evolution of international consensus on antipsychotic agents of the second generation]. *L'Encéphale* 2006;**32**:S851-852.

17 La Revue Prescrire. Guide des Interactions Médicamenteuses. 2013.

18 Gaio J-M, Pollak P. *Les Effets extrapyramidaux des psychotropes : Rapport de neurologie*. Paris; New York: : Masson 1984.

19 van Harten PN, Hoek HW, Kahn RS. Acute dystonia induced by drug treatment. *BMJ* 1999;**319**:623–6.

20 Corsini GU, Del Zompo M, Spissu A, *et al.* Parkinsonism by haloperidol and piribedil. *Psychopharmacology (Berl)* 1978;**59**:139–41.

21 Revol L, Ey H. *La Thérapeutique par la chlorpromazine en pratique psychiatrique : Par L. Revol,... A. Achaintre, P. Balvet, M. Beaujard, C. Berthier, P. Broussolle,... etc. Préface de Henri Ey*.

22 Bollini P, Pampallona S, Orza MJ, *et al.* Antipsychotic drugs: is more worse? A meta-analysis of the published randomized control trials. *Psychol Med* 1994;**24**:307–16.

23 Satterthwaite TD, Wolf DH, Rosenheck RA, *et al.* A meta-analysis of the risk of acute extrapyramidal symptoms with intramuscular antipsychotics for the treatment of agitation. *J Clin Psychiatry* 2008;**69**:1869–79.

24 Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TRE, *et al.* Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2012;**200**:387–92. doi:10.1192/bjp.bp.111.101485

25 Shimizu S, Mizuguchi Y, Ohno Y. Improving the treatment of schizophrenia: role of 5-HT receptors in modulating cognitive and extrapyramidal motor functions. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2013;**12**:861–9.

26 Carbon M, Hsieh C-H, Kane JM, *et al.* Tardive Dyskinesia Prevalence in the Period of Second-Generation Antipsychotic Use: A Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry* Published Online First: 31 January 2017. doi:10.4088/JCP.16r10832

27 Halstead SM, Barnes TR, Speller JC. Akathisia: prevalence and associated dysphoria in an in-patient population with chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 1994;**164**:177–83.

28 Thomas JE, Caballero J, Harrington CA. The Incidence of Akathisia in the Treatment of Schizophrenia with Aripiprazole, Asenapine and Lurasidone: A Meta-Analysis. *Curr Neuropharmacol* 2015;**13**:681–91.

29 Leucht S, Cipriani A, Spineli L, *et al.* Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet Lond Engl* 2013;**382**:951–62. doi:10.1016/S0140-6736(13)60733-3

30 Ruetsch O, Viala A, Bardou H, *et al.* [Psychotropic drugs induced weight gain: a review of the literature concerning epidemiological data, mechanisms and management]. *L'Encéphale* 2005;**31**:507–16.

31 Minzenberg MJ, Poole JH, Benton C, *et al.* Association of anticholinergic load with impairment of complex attention and memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;**161**:116–24. doi:10.1176/appi.ajp.161.1.116

32 Munro J, O'Sullivan D, Andrews C, *et al.* Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 1999;**175**:576–80.

33 Legge SE, Hamshere ML, Ripke S, *et al.* Genome-wide common and rare variant analysis provides novel insights into clozapine-associated neutropenia. *Mol Psychiatry* Published Online First: 12 July 2016. doi:10.1038/mp.2016.97

34 Valevski A, Klein T, Gazit E, *et al.* HLA-B38 and clozapine-induced agranulocytosis in Israeli Jewish schizophrenic patients. *Eur J Immunogenetics Off J Br Soc Histocompat Immunogenetics* 1998;**25**:11–3.

35 Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. 12th Edition. Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ: : Wiley-Blackwell 2015.

36 Douglas IJ, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. *BMJ* 2008;**337**:a1227.

37 Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P. Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. *Drug Saf* 2010;**33**:273–88. doi:10.2165/11319120-000000000-00000

38 Dumortier G, Welniarz B, Sauvebois C, *et al.* [Prescription of psychotropic drugs in paediatry: approved indications and therapeutic perspectives]. *L'Encéphale* 2005;**31**:477–89.

39 Patten SB, Waheed W, Bresee L. A review of pharmacoepidemiologic studies of antipsychotic use in children and adolescents. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr* 2012;**57**:717–21.

40 Deniau E, Bonnot O, Cohen D. [Drug treatment of early-onset schizophrenia]. *Presse Médicale Paris Fr 1983* 2008;**37**:853–8. doi:10.1016/j.lpm.2008.01.014

41 Saunders-Pullman R, Braun I, Bressman S. Pediatric movement disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 1999;**8**:747–765, viii.

42 Woods SW, Martin A, Spector SG, *et al.* Effects of development on olanzapine-associated adverse events. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;**41**:1439–46. doi:10.1097/00004583-200212000-00015

43 Malone RP, Cater J, Sheikh RM, *et al.* Olanzapine versus haloperidol in children with autistic disorder: an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;**40**:887–94. doi:10.1097/00004583-200108000-00009

44 Frazier JA, Biederman J, Tohen M, *et al.* A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001;**11**:239–50. doi:10.1089/10445460152595568

45 Sikich L. Efficacy of atypical antipsychotics in early-onset schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2008;**69 Suppl 4**:21–5.

46 Holzer L, Eap CB. Risperidone-induced symptomatic hyperprolactinaemia in adolescents. *J Clin Psychopharmacol* 2006;**26**:167–71. doi:10.1097/01.jcp.0000203194.58087.9a

47 Howard L, Kirkwood G, Leese M. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2007;**190**:129–34. doi:10.1192/bjp.bp.106.023671

48 Bonnot O, Inaoui R, Raffin-Viard M, *et al.* Children and adolescents with severe mental illness need vitamin D supplementation regardless of disease or treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011;**21**:157–61. doi:10.1089/cap.2010.0079

49 Miller WH, Bloom JD, Resnick MP. Prenatal care for pregnant chronic mentally ill patients. *Hosp Community Psychiatry* 1992;**43**:942–3.

50 Jablensky AV, Morgan V, Zubrick SR, *et al.* Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry* 2005;**162**:79–91. doi:10.1176/appi.ajp.162.1.79

51 MacCabe JH, Martinsson L, Lichtenstein P, *et al.* Adverse pregnancy outcomes in mothers with affective psychosis. *Bipolar Disord* 2007;**9**:305–9. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00382.x

52 Patel NC, Sanchez RJ, Johnsrud MT, *et al.* Trends in antipsychotic use in a Texas medicaid population of children and adolescents: 1996 to 2000. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002;**12**:221–9. doi:10.1089/104454602760386905

53 Olfson M, Blanco C, Liu L, *et al.* National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006;**63**:679–85. doi:10.1001/archpsyc.63.6.679

54 Pringsheim T, Lam D, Patten SB. The pharmacoepidemiology of antipsychotic medications for Canadian children and adolescents: 2005-2009. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011;**21**:537–43. doi:10.1089/cap.2010.0145

55 Rani F, Murray ML, Byrne PJ, *et al.* Epidemiologic features of antipsychotic prescribing to children and adolescents in primary care in the United Kingdom. *Pediatrics* 2008;**121**:1002–9. doi:10.1542/peds.2007-2008

56 Trifirò G, Spina E, Brignoli O, *et al.* Antipsychotic prescribing pattern among Italian general practitioners: a population-based study during the years 1999-2002. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;**61**:47–53. doi:10.1007/s00228-004-0868-3

57 Schick J, Willem P, Weill G. Prescriptions de médicaments psychotropes aux enfants et aux adolescents. *Revue Médicale de l'Assurance Maladie* 2004;:13–8.

58 Sevilla-Dedieu C, Kovess-Masféty V. Psychotropic medication use in children and adolescents: a study from France. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008;**18**:281–9. doi:10.1089/cap.2007.0091

59 Acquaviva E, Legleye S, Auleley GR, *et al.* Psychotropic medication in the French child and adolescent population: prevalence estimation from health insurance data and national self-report survey data. *BMC Psychiatry* 2009;**9**:72. doi:10.1186/1471-244X-9-72

60 Begaud B. *Dictionnaire de Pharmacoépidémiologie*. 2ème édition. Bordeaux : ARME-pharmacovigilance éd 1995.

61 Berthet S, Grolleau S, Brefel-Courbon C, *et al.* [Prevalence of diabetes in france and drug use: study based on the French pharmacovigilance database]. *Therapie* 2007;**62**:483–8. doi:10.2515/therapie:2007076

62 Goldstein DJ, Corbin LA, Fung MC. Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. *J Clin Psychopharmacol* 2000;**20**:399–403.

63 Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Patorno E, *et al.* Antipsychotic Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations. *JAMA Psychiatry* 2016;**73**:938–46. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.1520

64 Niebyl JR. Nausea and Vomiting in Pregnancy. *N Engl J Med* 2010;**363**:1544–50. doi:10.1056/NEJMcp1003896

9. Annexes

Annexe 1 : Publications de la thèse

Articles Publiés

- Nguyen TT, Pariente A, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M, Rousseau V, Rascol O, Bégaud B, **Montastruc F**. An original pharmacoepidemiological-pharmacodynamic method: application to antipsychotic-induced movement disorders. Br J Clin Pharmacol. 2017 ; 83:612-622.
- **Montastruc F**, Salvo F, Arnaud M, Bégaud B, Pariente A. Signal of Gastrointestinal Congenital Malformations with Antipsychotics After Minimising Competition Bias: A Disproportionality Analysis Using Data from Vigibase(®). Drug Saf. 2016; 39:689-96.

Articles en revue

- **Montastruc F**, Bénard-Laribière A, Noize P, Pambrun E, Bazin F, Verdoux H, Tournier M, Bégaud B, Pariente A Trends and Medical Characteristics of antipsychotic use in France: a population-based study
- **Montastruc F**, Benevent J, Touafchia A, Chebane L, Araujo M, Guitton-Bondon E, Durrieu G, Arbus C, Schmitt L, Begaud B, Montastruc JL. Atropinic (Anticholinergic) Burden in Patients taking antipsychotic(s)
- **Montastruc F**, Hurault-Delarue C, Pariente A, Benevent J, Lacroix I, Montastruc JL, Bégaud B, Damase-Michel C. Antipsychotic use in pregnancy: Is Reproductive Safety different depending on the indication?

Communications congrés

- **Montastruc F**. Use of Pharmacovigilance database to investigate mechanism of Adverse Drug Reactions (ADRs): application to movement disorders in VigiBase® Communication affichée, 16th ISoP Annual Meeting ‘‘Pharmacovigilance for Safer Tomorrow’’ Agra, India 16–19 October, 2016, Drug Saf 2016; 39: 989.
- **Montastruc F**. Extrapyramidal effects of antipsychotics: a Pharmacodynamic-Pharmacoepidemiological study in VigiBase. Communication orale. Abstracts of the 20th Annual Meeting of French Society of Pharmacology and Therapeutics, 37th

Pharmacovigilance Meeting, 17th APNET Seminar, 14th CHU CIC Meeting, 19-21 April 2016, Nancy, France. Fundam.Clin.Pharmacol. 2016; 30, suppl.1:15.

- **Montastruc F**. Signals unmasked for antipsychotics and gastrointestinal congenital malformations: a study in Vigibase. Communication affichée 15th ISoP Annual Meeting "Cubism in Pharmacovigilance" Prague, Czech Republic 27-30 October, 2015 Abstract in Drug Saf. 2015; 38:1010.
- **Montastruc F**. Antipsychotics and congenital malformations: an analysis of french spontaneous reporting data. Communication orale au 19th Annual Meeting of French Society of Pharmacology and Therapeutics, 36th Pharmacovigilance Meeting, 16th APNET Seminar, 13th CHU CIC Meeting. Caen du 21 au 23 avril 2015. Fundam Clin Pharmacol. 2015; 29:4.

Annexes 2 : Publications satellites de la thèse

Articles Publiés

- De Germay S, Montastruc JL, Rousseau V, Chebane L, Bondon-Guitton E, Moulis F, Durrieu G, Bagheri H, Rascol O, Pariente A, Bégaud B, **Montastruc F**. Atropinic (Anticholinergic) Burden in Parkinson's Disease. Mov Disord. 2016 ;31:632-6
- **Montastruc F**, Palmaro A, Bagheri H, Schmitt L, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Role of serotonin 5-HT2C and histamine H1 receptors in antipsychotic-induced diabetes: A pharmacoepidemiological-pharmacodynamic study in VigiBase. Eur Neuropsychopharmacol. 2015 ;25:1556-65

  = Prix de la meilleure publication Française de l'année 2019 en psychiatrie, *Congrés Français de Psychiatrie à Montpellier, Novembre 2016, 2000€*
- **Montastruc F**, Rouanet S, Gardette V, Rousseau V, Bagheri H, Montastruc JL. Atropinic burden of prescriptions forms in patients with Alzheimer disease: a cross-sectional study in a French PharmacoVigilance Database. Eur J Clin Pharmacol. 2015 Jul;71(7):891-5.
- **Montastruc F,** Retailleau E, Rousseau V, Bagheri H, Montastruc JL. Atropinic burden of prescription forms in France: a study in community pharmacies in 2013. Eur J Clin Pharmacol. 2014 ;70 :1147-8

Communications satellites de la thèse

- **Montastruc F.** Jeu pathologique sous antipsychotiques chez les adultes : analyse de disproportionnalité dans VigiBase®. Communication affichée Congrés de Psychiatrue et de Neurologie de Langue Française (CPNLF) Juin 2016, Toulouse
- **Montastruc F** Atropinic burden of prescriptions forms in patients with neurodegenerative diseases: a cross-sectional study comparing patients with Parkinson's and Alzheimer diseases in a French PharmacoVigilance Database. Communication orale. Abstracts of the 20th Annual Meeting of French Society of Pharmacology and Therapeutics, 37th Pharmacovigilance Meeting, 17th APNET Seminar, 14th CHU CIC Meeting, 19-21 April 2016, Nancy, France. Fundam.Clin.Pharmacol. 2016;30, suppl.1:16.
- **Montastruc F,** Atropinic burden of drugs: a new tool in clinical pharmacology. Communication orale au 19th Annual Meeting of French Society of Pharmacology and Therapeutics, 36th Pharmacovigilance Meeting, 16th APNET Seminar, 13th CHU CIC Meeting. Caen du 21 au 23 avril 2015. Fundam Clin Pharmacol. 2015;29:15.
- **Montastruc F**. 5-HT2C Serotonin and H1 histamine receptor affinity and the risk of antipsychotic-induced diabetes: a pharmacodynamics-pharmacoepidemiological study in Vigibase. Communication orale au congrés de Poitiers, avril 2014.
- **Montastruc F.** Role of serotonin 5-HT2C and histamine H1 receptors in antipsychotic-induced diabetes a PharmacoEpidemiological-PharmacoDynamic study in Vigibase. Communication affichée au 15th ISOP Annual Meeting "Cubism in pharmacovigilance". Prague, République Tchèque du 27 au 30 octobre 2015. Abstract in Drug Saf. 2015;38:1009.

  = Prix du Meilleur poster du Congrés ISOP, Prague 2015
- **Montastruc F.** Diabetes mellitus onset-delay with antipsychotic drugs in vigibase. Communication affichée au 19th Annual Meeting of French Society of Pharmacology and Therapeutics, 36th Pharmacovigilance Meeting, 16th APNET Seminar, 13th CHU CIC Meeting. Caen du 21 au 23 avril 2015. Fundam Clin Pharmacol. 2015;29:71.
- **Montastruc F,** Affinité histaminergique H1 et sérotoninergiques 5-HT2C et risque de diabète médicamenteux: Etude de PharmacoEpidémiologie dans la base de

pharmacovigilance de l'OMS. Communication affichée au congrès de Psychiatrie de Nice. Novembre 2014.

Eur J Clin Pharmacol (2015) 71:891–895
DOI 10.1007/s00228-015-1869-0

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND PRESCRIPTION

Atropinic burden of prescriptions forms in patients with Alzheimer disease: a cross-sectional study in a French PharmacoVigilance Database

François Montastruc[1] · Sarah Rouanet[1] · Virginie Gardette[2] · Vanessa Rousseau[1] · Haleh Bagheri[1] · Jean-Louis Montastruc[1]

Received: 30 March 2015 / Accepted: 12 May 2015 / Published online: 21 May 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Abstract
Aim Atropinic drugs in patients with Alzheimer disease (AD) can decrease the effects of anticholinesterase drugs and/or induce adverse drug reactions (ADRs). Several atropinic risk scales defining an atropinic burden of drugs were proposed but were little used in AD patients.
Methods All ADRs' notifications of AD patients registered in the Midi-Pyrénées PharmacoVigilance Database between 1999 and 2013 were analyzed using Anticholinergic Drug Scale (ADS) and Anticholinergic Duran's list. The primary objective was to quantify atropinic burden in AD patients and the secondary one to investigate associated factors.
Results Among the 475 notifications, at least one atropinic drug was found in 282 notifications (59.4 %) according to ADS and 214 (45.1 %) according to Duran. Mean number of atropinics per notifications was 0.9±0.9 (ADS) and 0.7± 0.9 (Duran). Mean atropinic burden per notifications was 1.2± 1.5 (ADS) and 0.9±1.3 (Duran). Atropinic burden≥3 was found in 87 notifications (18.2 %) according to ADS and 50 (10.5 %) according to Duran. There was no association between atropinic burden and age of patients. The number of drugs is associated to a high atropinic burden.
Conclusion The present work found an association between an atropinic drug and an anticholinesterase agent in around 1 out of 2 AD patients and a clinically significant atropinic burden (≥3) in around 1 to 2 AD patients out of 10. The benefit harm balance of atropinic drugs must be discussed before each prescription in AD patients.

Keywords Atropinic drugs · Atropinic burden · Anticholinergic Drug Scale · Duran list · Alzheimer disease

The precise pathophysiological mechanisms of Alzheimer disease (AD) remain unknown, but degeneration of subcortical cholinergic neurons, particularly those in the basal forebrain (nucleus basalis of Meynert) that provide cholinergic innervation to the cerebral cortex, is a common feature of the disease [1]. The selective deficiency of acetylcholine in AD and the observation that cholinergic antagonists, like atropine, can induce memory loss and/or confusional states with some resemblance to the dementia of AD has given rise to the "cholinergic hypothesis" of AD, which supposes that a deficit in central cholinergic function is critical in the genesis of AD symptoms [2, 3]. Thus, the main drugs used today in AD remain cholinesterase inhibitors [2–4]. These two observations (the "cholinergic hypothesis" of AD and the use of anticholinesterase drugs) explain that, from a pharmacodynamic point of view [5], atropinic (or antimuscarinic) drugs should not be used in AD. They can lead to decrease (or lack) of anticholinesterase drugs' efficiency and/or deterioration of AD symptoms. However, several papers suggest that use of atropinic drugs is relatively common in elderly people or AD [6].

✉ Jean-Louis Montastruc
jean-louis.montastruc@univ-tlse3.fr

[1] Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Centre Midi-Pyrénées de PharmacoVigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Information sur le Médicament, Equipe de Pharmacoépidémiologie de l'UMR INSERM 1027, Faculté de Médecine de l'Université Paul-Sabatier et Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France

[2] Service d'Epidémiologie, UMR INSERM 1027, Faculté de Médecine de l'Université Paul-Sabatier et Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France

VIEWPOINT

Atropinic (Anticholinergic) Burden in Parkinson's Disease

Sibylle De Germay, PharmD,[1,2,3] Jean-Louis Montastruc, MD, PhD,[1,2,3,4,5*] Vanessa Rousseau, PhD,[1,2,3,4] Leila Chebane, MSc,[1,2] Emmanuelle Bondon-Guitton, PharmD, PhD,[1,2,3] Florence Moulis, MD,[1,2] Genevieve Durrieu, PharmD, PhD,[1,2] Haleh Bagheri, PharmD, PhD,[1,2,3,5] Olivier Rascol, MD, PhD,[1,4,5,6] Antoine Pariente, MD, PhD,[7,8] Bernard Bégaud, MD, PhD,[7,8] and François Montastruc, MD, PhD Student[1,2,3,4,5,7]

[1]*Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Centre Hospitalier Universitaire et Faculté de Médecine de Toulouse, Toulouse, France*
[2]*Centre Midi-Pyrénées de PharmacoVigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament et Pharmacopôle Midi-Pyrénées, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France*
[3]*INSERM UMR 1027, Faculté de Médecine, Université de Toulouse, Toulouse, France*
[4]*CIC INSERM 1436, Université et Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France*
[5]*NeuroToul Centre of Excellence in Neurodegeneration, Université et Centre Hospitalier Universitaire, France*
[6]*INSERM UMR 825, Université de Toulouse, Toulouse, France*
[7]*Département de Pharmacologie, Université et Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Bordeaux, France*
[8]*INSERM U 657, Pharmacoepidemiology, Université et Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Bordeaux, France*

ABSTRACT: Use of atropinic drugs remains controversial in Parkinson's disease (PD) because there is insufficient evidence about their efficacy and they can induce serious adverse drug reactions. Atropinic risk scales were developed to help to identify atropinic drugs in prescription forms and to evaluate their burden in clinical practice. In the present review, we discuss the few studies investigating atropinic burden in PD and present the results of our study indicating that atropinic drugs are still widely prescribed in PD (almost 3 of 5 prescriptions) with a clinically significant atropinic burden in around 1 of 6 PD patients. Drugs mainly responsible for high values of atropinic burden were those used for nonmotor symptoms. Clinically significant atropinic burdens were mainly induced by associations of several "low-risk" drugs. Physicians must be aware that in addition to classical atropinic antiparkinsonian drugs, many others (psychotropics) can contribute to increased atropinic burden in PD patients. © 2016 International Parkinson and Movement Disorder Society

Key Words: atropinic drugs; anticholinergic drugs; atropinic burden; anticholinergic burden; Parkinson's disease

Drugs acting as competitive antagonists of muscarinic receptors (also called atropinic or antimuscarinic drugs[1]) are widely prescribed in medicine for their bronchodilator, urinary, or gastrointestinal antispasmodic, mydriatic, or antiparkinsonian properties. In Parkinson's disease (PD), they are 1 of the 2 classical pharmacodynamic options.[2] They can be used for motor[3] or nonmotor[4] symptoms. The 2011 Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine review indicated that they are "likely efficacious" for symptomatic monotherapy or as a symptomatic adjunct to levodopa, whereas there is insufficient evidence about their efficacy in prevention of clinical progression, prevention, or treatment of motor complications.[3] For nonmotor symptoms, the same review concluded there was "insufficient evidence" for urinary or salivary dysfunctions in PD.[4] The 2003 *Cochrane Systematic Review* found, first, very few convincing studies

*Correspondence to: Professor Jean-Louis Montastruc, Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine, 37 Allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse, France. E-mail: jean-louis.montastruc@univ-tlse3.fr

Funding agencies: The work was performed during the university research time of the authors using the database, which is available without fees in the departments of the authors. There were no funding sources.

Relevant conflicts of interests/financial disclosures: none related to the article.

Received: 29 January 2016; **Accepted:** 3 February 2016

Published online 29 March 2016 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/mds.26595

European Neuropsychopharmacology (2015) 25, 1556–1565

www.elsevier.com/locate/euroneuro

Role of serotonin 5-HT$_{2C}$ and histamine H$_1$ receptors in antipsychotic-induced diabetes: A pharmacoepidemiological-pharmacodynamic study in VigiBase

Prix de la Meilleure publication française de l'année 2015-2016 en Psychiatrie CPF 2016

François Montastruc[a,b,c,e,*], Aurore Palmaro[a,b,e], Haleh Bagheri[a,b,c,e], Laurent Schmitt[d], Jean-Louis Montastruc[a,b,c,e], Maryse Lapeyre-Mestre[a,b,e]

[a]*Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine de Toulouse, Centre H... Universitaire de Toulouse, France*
[b]*INSERM UMR 1027, Pharmacoépidémiologie, Evaluation de l'utilisation et du risque médicamen... Université de Toulouse, France*
[c]*Pharmacopôle Midi-Pyrénées, Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le médicament, Toulouse, France*
[d]*Service Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie et Psychologie Médicale, Faculté de Médecine de Toulouse, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, France*
[e]*Inserm CIC 1436 Toulouse, CIC de Toulouse, Toulouse University Hospital, Place du Dr Baylac, 31059 Toulouse Cedex 9, France*

Received 20 April 2015; received in revised form 23 June 2015; accepted 14 July 2015

KEYWORDS
Serotonin 5-HT2C;
Histamine H1;
Antipsychotics;
Diabetes;
Pharmacoepidemiology;
Pharmacovigilance

Abstract
Pharmacodynamic mechanisms of diabetes induced by antipsychotic drugs remain unclear, while numerous receptors have been suspected to be involved in the genesis of this Adverse Drug Reaction (ADR). We investigated potential relationships between antipsychotics' receptor occupancy (serotonin 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C, histamine H1, muscarinic M3, adrenergic α_1, α_2 or dopaminergic D2 D3 occupancies) and reports of diabetes using VigiBase®, the World Health Organization (WHO) global Individual Case Safety Report (ICSR) database. All ADR reports from 15 first and second generation antipsychotic drugs recorded in VigiBase® were extracted. Logistic regression models, completed by disproportionality analysis, were used to determine the associations between antipsychotics' receptor occupancy and ICSRs of diabetes on VigiBase®. During the study period, 94,460 ICSRs involved at least one of the 15 antipsychotics of interest. Diabetes was reported in 1799 (1.9%) patients. Clozapine was the most frequently

*Correspondence to: Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine, 37 Allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse, France.
E-mail address: francois.montastruc@univ-tlse3.fr (F. Montastruc).

http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.07.010
0924-977X/© 2015 Elsevier B.V. and ECNP. All rights reserved.

Jeu pathologique sous antipsychotiques chez les adultes : analyse de disproportionnalité dans VigiBase®

C. Ponté [1], A. Yrondi [2], JL. Montastruc [1], L. Schmitt [2], M. Lapeyre-Mestre [1], F. Montastruc [1]

[1] Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, CEIP-A, CRPV, INSERM UMR 1027, CIC INSERM 1436,Faculté de Médecine, CHU de Toulouse
[2] Service Universitaire de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, CHU de Toulouse

Introduction

Considéré comme un phénomène multifactoriel, le jeu pathologique a aussi été décrit comme **effet indésirable après exposition aux agonistes dopaminergiques D2.** Récemment, nous avons collecté **deux cas survenus avec un antipsychotique, l'aripiprazole.**

Mme F., 32 ans, est suivie pour un trouble obsessionnel compulsif sévère.
Un an après l'instauration d'aripiprazole et après diminution de la posologie de 15 à 10 mg/j, elle rapporte jouer au loto, à des jeux de grattage et se rendre régulièrement au casino. Les sommes dépensées sont de plus en plus importantes.
L'aripiprazole est interrompu et les symptômes cliniques en lien avec le jeu s'arrêtent.
On relève dans les antécédents de Mme F. des notions de jeu au casino et vidéo sur une courte période 3 ans auparavant (notion d'exposition à l'aripiprazole courte au cours de cette période).

Mme B., 51 ans, est suivie pour un trouble bipolaire depuis 15 ans.
Dans ses antécédents, on retrouve une dépendance à l'alcool sevrée.
Suite à l'introduction de l'aripiprazole Mme B. décrit la réalisation quasi quotidienne de jeux à gratter et dans un deuxième temps se rendre au casino. Ces comportements de jeu pathologique se poursuivent pendant 4 ans. Finalement, l'aripiprazole est arrêté et parallèlement ces comportements disparaissent.
Mme B. s'est fortement endettée pendant la période de jeu et a du réaliser un dossier de surendettement.

Objectif

Evaluer un éventuel signal de jeu pathologique sous antipsychotiques dans la base OMS de pharmacovigilance, VigiBase®

Méthode

- **Etude cas / non-cas** dérivée de la méthode des études cas-témoins
- L' évaluation est basée sur une **analyse de disproportionnalité** évaluant dans une base de pharmacovigilance l'association entre :
  - un médicament (ici les antipsychotiques)
  - et la déclaration d'un effet indésirable (ici le jeu pathologique) .
- L'estimateur de risque est le **Reporting Odds Ratio (ROR)** associé à un intervalle de confiance à 95% (IC95%).
- Base de pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé : **VigiBase®**
- Période d'étude : **1er Janvier 1967 au 8 Mars 2016**
- Exposition aux antipsychotiques définie par la mention d'un médicament de la classe ATC N05A (à l'exclusion du lithium)
- Termes MedDRA définis pour les cas : ***pathological gambling*** , ***gambling***
- Notifications exclues : genre non renseigné, âge inférieur à 18 ans
- Relecture des cas par 2 pharmacologues (FM et CP)

Résultats

⇨ L'analyse retrouve **1062 cas de jeu pathologique** dans VigiBase®, dont **63 cas (5,9%) sous antipsychotiques** :
- **49 (77,8%) sous aripiprazole, 9 (14,3%) sous quétiapine, 6 (9,5%) sous olanzapine, 4 (6,3%) sous rispéridone**
- **1 cas sous clozapine** associé à des agonistes dopaminergiques D2 (cabergoline, lévodopa et ropinirole)
- **8 cas sous neuroleptiques de 1ère génération** associés aux antipsychotiques de 2ème génération (aripiprazole, quétiapine ou olanzapine)
- **1 cas associant chlorpromazine et thioridazine**

	Nombre de cas [a,b] n = 1062	ROR	IC95%
ANTIPSYCHOTIQUES *(N05A, lithium exclu)*	**63**	**1.69**	**1.31 - 2.18** ★
Aripiprazole	49	22.02	16.53 – 29.35 ★
Quétiapine	9	1.57	0.82 - 3.03
Olanzapine	6	1.30	0.58 – 2.91
Rispéridone	4	0.84	0.31 - 2.23

n = nombre total de cas dans VigiBase®
ROR, Reporting Odds Ratio; IC95%, Intervalle de Confiance à 95%
[a] Un cas peut contenir un ou plusieurs antipsychotiques cités
[b] Tous niveaux d'imputabilité confondus (suspect, concomitant ou interaction)

Tableau 1 : Résultats de l'analyse de disproportionnalité

⇦ L'analyse de disproportionnalité (**Tableau 1**) met en évidence un **signal de jeu pathologique sous antipsychotiques.**★
Une **association significative est identifiée avec l'aripiprazole.**★
Il n'y a **pas d'association significative avec les autres antipsychotiques.**

Parmi les 63 cas sous antipsychotiques, **26 notifications mentionnent au moins un autre psychotrope associé** (**Tableau 2**).
Dans **18 cas (69,2%), un antidépresseur est associé.**

Classe de médicaments associés	Nombre de cas (%)[a,b] n = 26
Antidépresseurs	18 (69.2)
Anxiolytiques ou Hypnotiques	14 (53.8)
Autres Antipsychotiques	9 (34.6)
Antiépileptiques	9 (34.6)
Antiparkinsoniens	8 (30.8)
Autre médicament du SNC : opioïdes	1 (3.8)

n = nombre total de cas mentionnant au moins un autre psychotrope associé
SNC : système nerveux central
[a] Un cas peut contenir un ou plusieurs antipsychotiques cités
[b] Tous niveaux d'imputabilité confondus (suspect, concomitant ou interaction)

Tableau 2 : Psychotropes associés aux cas sous antipsychotiques

Références

- JL Montastruc, L Schmitt, H Bagheri. Comportement pathologique de jeu au cours d'une maladie de Parkinson traitée par lévodopa et bromocriptine. Rev Neurol. 2003;159:441-3
- M Grall-Bronnec, A Sauvaget et al. Pathological gambling associated with aripiprazole or dopamine replacement therapy. Do patients share the same features ? A review. J Clin Psychopharmacolol. 2016;36:63-70
- I Cuomo et al. Citalopram-associated gambling : a case report. J Gambl Stud. 2014;30:467-73

Conclusion

Nous avons identifié un signal de jeu pathologique sous aripiprazole. L'effet **agoniste partiel dopaminergique D2** peut expliquer sa survenue.
Compte tenu de la diversité des cibles pharmacologiques des antipsychotiques et de la coprescription d'antidépresseurs dans les cas décrits, le **rôle des récepteurs centraux sérotoninergiques et muscariniques peut aussi être discuté dans la survenue de cet effet indésirable.**

Titre : Neuroleptiques chez l'enfant, l'adolescent, et l'adulte jeune : évaluation pharmaco-épidémiologique de l'utilisation et des risques associés

Résumé

Notre travail porte sur l'évaluation de l'utilisation et des risques associés aux neuroleptiques en population générale. Nous avons organisé notre travail selon deux approches. D'abord, de façon classique en pharmaco-épidémiologie, une « approche « pragmatique » a permis d'étudier en « vie réelle », (i) l'utilisation des neuroleptiques dans la population générale en France à partir des données de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) et de la base Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance (BMPPV), ainsi que dans une population de femmes enceintes à partir de la base de données EFEMERIS (Evaluation chez la Femme Enceinte des MEdicaments et de leurs RISques); (ii) les risques associés à cette utilisation à partir de la BMPPV, de la base mondiale de pharmacovigilance, VigiBase® et de la base de données EFEMERIS. Deuxièmement, nous avons testé une approche originale « explicative » à partir de VigiBase®, la méthode PE-PD (PharmacoEpidémiologie-PharmacoDynamie) pouvant potentiellement mettre en évidence le mécanisme d'action de certains effets indésirables. Nous avons étudié pour cela l'exemple largement connu des mouvements anormaux induits par les neuroleptiques. Pour l'approche « pragmatique », l'analyse montre une modification de l'utilisation des neuroleptiques en population générale et chez la femme enceinte, avec un report des prescriptions des neuroleptiques de première génération (NL1G) vers ceux de deuxième génération (NL2G). Si l'utilisation reste globalement stable, on note un accroissement de l'utilisation des NL2G dans deux populations vulnérables vis-à-vis des effets indésirables : les enfants/adolescents et les femmes enceintes. Malgré le report NL1G vers les NL2G, la prescription des médicaments à fort poids atropinique est élevée et stable au cours des dernières années. Concernant les risques associés, nous n'avons pas pu confirmer dans la base EFEMERIS, le signal retrouvé dans VigiBase de malformations congénitales gastro-intestinales avec les neuroleptiques. Pour les mouvements anormaux, le risque apparait moins important avec la clozapine qu'avec les autres neuroleptiques. Des différences existent entre les classes d'âge, avec, par exemple, moins d'akathisie, mais plus de dystonie aiguë chez les moins de 18 ans. Pour l'approche « explicative », la méthode PE-PD a permis de mettre en évidence l'un des mécanismes potentiels responsables de la réduction des mouvements anormaux sous neuroleptique, à savoir l'action antagoniste sur les récepteurs sérotoninergique 5-HT2A et muscariniques M1. Notre travail de thèse nous a permis à travers l'étude des neuroleptiques de discuter, (1) d'abord au niveau méthodologique, de la complémentarité entre les bases médicamenteuses (type EGB et EFEMERIS) et les bases de pharmacovigilance pour les études d'utilisation des médicaments et des risques associés, avec, en particulier, l'opportunité d'étudier le risque malformatif des médicaments avec les bases de pharmacovigilance. Ensuite, (2), au niveau pharmacologique, de mettre en évidence la problématique du poids atropinique des prescriptions associées aux neuroleptiques sur les bénéfices et/ou les dommages. Enfin, (3), dans une approche de pharmacologie sociale, en partant des résultats de la méthode PE-PD, de discuter de la place du mécanisme d'action des médicaments dans leur évaluation, de la pharmacologie fondamentale, en passant par la pharmacologie clinique, et de son éventuelle intégration en pharmaco-épidémiologie.

Mots clés : *neuroleptiques, enfants, femmes enceintes, Pharmaco-épidémiologie, méthode Pharmaco-épidémiologie-Pharmacodynamie, mécanisme d'action*

Title: Antipsychotic in children, adolescent and young adults: a pharmaco-epidemiological evaluation of use and associated risks

Abstract

Our works deals with the use of antipsychotic drugs and risks associated with their use in general population. First, a "pragmatic" approach of pharmacoepidemiology was performed to evaluate in real life, (i) the use of antipsychotics in the French general population by using data from EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires) and from the Midi-Pyrénées Pharmacovigilance database (BMPPV), as well as in pregnant women with data from EFEMERIS (Evaluation chez la Femme Enceinte des MEdicaments et de leurs RISques); (ii) the risks associated with antipsychotics by using the BMPPV, VigiBase® the World Health Organization (WHO) Global Individual Case Safety Report (ICSR) and data from EFEMERIS. Secondly, we examined an original "explanatory" approach with VigiBase®, the PE-PD method (Pharmacoepidemiologic-Pharmacodynamic method) to investigate potential mechanisms of adverse drug reactions (ADRs). We deliberately selected an ADR with a well-established mechanism – i.e. movement disorders – in order to test the validity of the PE-PD method. For the "pragmatic approach", our analysis found marked changes in antipsychotics use both in the general population and in pregnant women, with a switch from first generation antipsychotics (FGAPs) to second generation antipsychotics (SGAPs). The use of antipsychotics in general population remained relatively constant but a raise was observed for SGAPs in two vulnerable populations concerning ADRs: children/adolescents and pregnant women. Despite the switch (from FGAPs to SGAPs), associated use of drugs with high atropinic properties was highly prevalent and constant during the recent years. Concerning risks, no association was found in EFEMERIS data, not allowing to confirm the signal of gastrointestinal congenital malformations associated with antipsychotic use described in VigiBase®. For movement disorders, the risk found was lower with clozapine than with other antipsychotics. Risks of movement disorders differed according to age classes, with less akathisia, but more acute dystonia in children and adolescents (< 18 years). For the "explanatory approach", the PE-PD method found an inverse correlation between serotonergic 5-HT2A or muscarinic M1 receptor occupancies and reports of movement disorders involving APs. Our thesis work allowed, through the study of neuroleptics (1) first, discussing, from a methodological point of view, the complementarity between French drugs databases (EGB and EFEMERIS) and pharmacovigilance databases for studying drug utilization and risks associated, in particular the opportunity to study the risk of malformations associated with drug use; then, (2) at the pharmacological level, highlighting the issues on the benefits and / or harms of the atropinic burden of prescriptions associated with antipsychotics; finally, (3) in a social pharmacology approach, starting from the results of the PE-PD method, discussing the place of the mechanism of drug action in drug evaluation, from basic to clinical pharmacology, and its possible integration into pharmacoepidemiology

Key-words: antipsychotics, children, pregnancy, pharmacoepidemiology, pharmacoepidemiologic-pharmacodynamic method, mechanism of action

Médicaments et Santé de Population, Unité U1219 Bordeaux Population Health

Université de Bordeaux – ISPED case 11 146 rue Léo-Saignat 33076 BORDEAUX cedex