

**UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER**

**FACULTES DE MEDECINE**

ANNEE 2014

2014 TOU3 1542

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**MEDECINE SPECIALISEE**

Présentée et soutenue publiquement

Par **François Montastruc**

**Interne des Hôpitaux de Toulouse**

Le 12 Septembre 2014

**Affinité sérotoninergique 5-HT<sub>2c</sub> et  
risque de diabète médicamenteux :  
étude de Pharmacoépidémiologie-Pharmacodynamie  
(PE-PD) dans la base de PharmacoVigilance de l'OMS**

Directeur de thèse : Dr Maryse Lapeyre-Mestre

**JURY**

Monsieur le Professeur Olivier Rascol	Président
Monsieur le Professeur Laurent Schmitt	Assesseur
Monsieur le Professeur Jean-Michel Senard	Assesseur
Madame le Professeur Sandrine Andrieu	Assesseur
Monsieur le Professeur Atul Pathak	Suppléant
Monsieur le Professeur Laurent Molinier	Membre invité
Madame le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre	Membre invité



L'imitation ne se contente pas de rapprocher les gens ; elle les sépare, et le paradoxe est qu'elle peut faire ceci et cela simultanément.

*René Girard*

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**MEDECINE SPECIALISEE**

Présentée et soutenue publiquement

Par **François Montastruc**

**Interne des Hôpitaux de Toulouse**

Le 12 Septembre 2014

**Affinité sérotoninergique 5-HT<sub>2c</sub> et  
risque de diabète médicamenteux :  
étude de Pharmacoépidémiologie-Pharmacodynamie  
(PE-PD) dans la base de PharmacoVigilance de l'OMS**

Directeur de thèse : Dr Maryse Lapeyre-Mestre

**JURY**

Monsieur le Professeur Olivier Rascol	Président
Monsieur le Professeur Laurent Schmitt	Assesseur
Monsieur le Professeur Jean-Michel Senard	Assesseur
Madame le Professeur Sandrine Andrieu	Assesseur
Monsieur le Professeur Atul Pathak	Suppléant
Monsieur le Professeur Laurent Molinier	Membre invité
Madame le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre	Membre invité



**P.U. - P.H.**

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophthalmologie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DEGUINE O.	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Nutrition
M. LAUQUE D.	Médecine Interne
M. LIBLAU R.	Immunologie
M. MAGNAVAL J.F	Parasitologie
M. MALAVALD B.	Urologie
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B (C.E)	Biochimie
M. POURRAT. J	Néphrologie
M. PRADERE B.	Chirurgie générale
M. QUERLEU D (C.E)	Cancérologie
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-entérologie

**P.U. - P.H.**

2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BUREAU Ch	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. PERON J.M.	Hépatogastro-entérologie
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
<b>P.U.</b>	
M. OUSTRIC S.	Médecine Générale

Professeur Associé de Médecine Générale  
Dr. POUTRAIN J.Ch  
Dr. MESTHE P.  
Professeur Associé de Médecine du Travail  
Dr NIEZBORALA M.

**P.U. - P.H.**  
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Ph.	Pédiatrie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DELABESSE E.	Hématologie
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologique
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépatogastro-entérologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.
M. PLANTE P.	Urologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. REME J.M.	Gynécologie-Obstétrique
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L. (C.E)	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SAMI E K. (C.E)	Anesthésiologie Réanimation
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

**P.U. - P.H.**  
2ème classe

M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. COURBON	Biophysique
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadaptation
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÓWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. HUYGHE E.	Urologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREUEW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H	
M. APOIL P. A	Immunologie	Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie	Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BIETH E.	Génétique	M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
Mme BONGARD V.	Epidémiologie	M. CAMBUS J.P.	Hématologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition	Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CASSAING S.	Parasitologie	Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation	Mme CASSOL E.	Biophysique
M. CONGY N.	Immunologie	Mme CAUSSE E.	Biochimie
Mme COURBON	Pharmacologie	M. CHASSAING N.	Génétique
Mme DAMASE C.	Pharmacologie	Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie	M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme COLLIN L.	Cytologie
Mme DE-MAS V.	Hématologie	M. CORRE J.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale	M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique	M. EDOUARD T.	Pédiatrie
M. DUPUI Ph.	Physiologie	Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme FAUVEL J.	Biochimie	Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme FILLAUX J.	Parasitologie	Mme GALINIER A.	Nutrition
M. GANTET P.	Biophysique	Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
Mme GENNERO I.	Biochimie	M. GASQ D.	Physiologie
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. HAMDI S.	Biochimie	Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
Mme HITZEL A.	Biophysique	Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie	M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale	M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. KIRZIN S.	Chirurgie générale	M. LEPAGE B.	Biostatistique
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie	M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique	Mme MAUPAS F.	Biochimie
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail	M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ R.	Anatomie	Mme PERIQUET B.	Nutrition
M. MONTOYA R.	Physiologie	Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie	M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. PILLARD F.	Physiologie	Mme SOMMET A.	Pharmacologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie	M. TKACZUK J.	Immunologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie	M. VALLET P.	Physiologie
Mme RAGAB J.	Biochimie	Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène		
Mme SABOURDY F.	Biochimie		
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie		
M. SOLER V.	Ophthalmologie		
M. TAFANI J.A.	Biophysique		
M. TREINER E.	Immunologie		
Mme TREMOLLIERES F.	Biologie du développement		
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique	M. BISMUTH S.	Médecine Générale
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire	Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.  
Dr BRILLAC Th.  
Dr ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.  
Dr BISMUTH M.  
Dr BOYER P.  
Dr ANE S.



## REMERCIEMENTS

**A mes Maîtres,  
et membres du jury,**

**Au Professeur Olivier Rascol,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie de bien avoir voulu lire cette thèse écrite en français, même si j'essaye d'appliquer vos conseils, en pratiquant la langue de Shakespeare ! Je suis heureux de pouvoir partager avec vous ce travail, autour de notre belle discipline de Pharmacologie.

**Au Professeur Laurent Schmitt,**

Je vous remercie de juger ce travail qui fait le pont entre nos deux disciplines, la pharmacologie et la psychiatrie. Mon internat a été marqué par votre enseignement, votre bienveillance ainsi que votre accueil à deux reprises dans votre service. Mon expérience en psychiatrie clinique a participé grandement à enrichir mon approche future de pharmacologue. J'émet le souhait de continuer la très enrichissante collaboration entre votre service et le service de pharmacologie.

**Au Professeur Jean-Michel Senard,**

Je vous remercie d'avoir pris le temps de lire ce travail. Je garde en mémoire la qualité de votre enseignement de la pharmacologie durant mes études de médecine. Vos conseils et remarques pharmacologiques, notamment au cours des réunions du lundi midi, m'ont toujours marqué au cours de mon internat. Ce travail a grandement bénéficié de votre expertise en pharmacodynamie et je vous en remercie. Je me réjouis de pouvoir travailler bientôt avec vous.

**Au Professeur Sandrine Andrieu,**

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse. La qualité de vos enseignements, de vos conseils, de votre rigueur en épidémiologie sont pour beaucoup dans ce travail. J'espère pouvoir encore bénéficier de votre expertise à travers nos collaborations, notamment dans nos réflexions communes sur le médicament chez la personne âgée.

**Au Professeur Atul Pathak,**

Je te remercie de participer à ce jury. Ta motivation, tes réflexions et ton dynamisme m'ont aidé au cours de mon internat pour mon orientation vers la pharmacologie. Je garde en souvenir tes conseils lors des préparations de cours ou des communications orales.

**Au Professeur Laurent Molinier,**

Je vous remercie d'avoir accepté mon invitation à participer à ce jury. J'ai pu apprécier votre accompagnement, vos conseils et votre gentillesse au cours de ma formation en Santé Publique. J'espère pouvoir continuer à profiter de votre expertise dans l'analyse médico-économique.

**Au Docteur Maryse Lapeyre-Mestre,**

Je te remercie d'avoir accepté la responsabilité de l'encadrement de ce travail. J'ai pu découvrir et apprécier au cours de mon année de master 2 ton savoir en pharmacoépidémiologie, mais aussi ta détermination, ta bienveillance et ta bonne humeur. Grace à toi, je me suis formé au niveau international à la pharmacoépidémiologie et à la pharmacovigilance à Uppsala. Je suis heureux et honoré de bientôt devenir un de tes collaborateurs. Ton travail et ta compétence en pharmacoépidémiologie sont un exemple pour moi.

## DEDICACES

**A Jeanne**, la femme de ma vie, parfaite ! Je t'aime à la folie pour tout ce que tu me donnes chaque jour, toi ma tendresse. Tu m'as comblé avec les plus beaux trésors de nos vies, Théodore et Camille, qui portent ton sourire, ta bonne humeur et ta beauté. Tu as aussi indirectement participé à cette thèse, en sacrifiant ton temps et ton énergie pour moi (à charge de revanche pour ta thèse l'année prochaine !).

A mes enfants, Théodore et Camille, les merveilles de ma vie.

### **A ma famille**

A mes parents, pour tout l'amour que vous me donnez et que vous portez à ma famille. Merci pour la complicité et la tendresse pour Théodore et Camille et les nombreuses heures passées à vous en occuper.

A Maman, pour ta douceur, ta patience, ta disponibilité, ton amour que tu as donné pour me faire grandir. Merci de créer ces lieux de retrouvailles familiales à Vieilleville, Luchon et Arcachon.

A Papa, pour ton exemple de père, pour ta constance dans les moments heureux (étapes cyclistes dans le Lauraguais, ski sur la Record, Novillada à Parentis...) et les moments plus difficiles (rares). Je suis heureux de venir travailler avec toi en pharmacologie.

A mon frère et à mes sœurs, merci pour leur constante confiance et leur affection. Je nous souhaite de pouvoir continuer à partager ensemble de bons moments familiaux.

A mon frère Guillaume, pour le bon grand frère que tu es, pour ta bienveillance et le guide que tu as été dans mes études de médecine.

A ma sœur Sophie, pour tes attentions de toujours et ta jolie famille.

A ma petite sœur Béa, merci pour ta gaité que tu sais si bien transmettre à ceux qui t'entourent. Je suis fier de toi.

A Julie et William, toujours présents pour supporter la belle-famille, surtout en haut des cols et du Céciré...

A mes neveux et nièces, à mon filleul Jean, pour tout le bonheur que vous apportez par vos rires, vos jeux (et parfois vos cris !).

**A mes grand-parents,**

A Grand-mère, pour ton attention toujours présente et nos voyages au cours desquels tu m'as transmis ton aficion pour l'Espagne et les toros.

A Papaul, pour tout ce que tu m'as transmis comme pistes de vie et de réflexion. Je ne peux dire toute l'importance des bons moments passés auprès de toi, au cours des étés à Montauriol ou de nos escapades navarraises. Ce sujet de thèse s'inscrit je crois, dans le chemin que tu as tracé, il y a quelques années. J'espère pouvoir continuer à appliquer ce que tu m'as donné dans ma vie de famille et de pharmacologue.

A Mamie, pour ta constante bienveillance et tes multiples témoignages d'affection.

A Papi, tu as su me transmettre l'importance du lien familial. Tu m'as appris à savourer la vie autour des petits moments, avec tes bons films ou au cours de nos découvertes des régions françaises.

A ma belle-famille, pour votre accueil et votre affection toujours au rendez-vous. A Anne, Bruno, Mané, Papico, aux Loyaux, aux Caz de Nîmes (à Marcello !), aux Hugot et à Antoine, je vous remercie.

### **A mes co-externes**

En particulier aux 4 doigts de la main ! Pour leurs amitiés toujours solides malgré leurs départs dans le Nord et l'Est de la France et leurs soutiens lors des révisions de l'internat, je veux remercier Marie, Julie et Michel. Je suis sûr qu'ils sont d'excellents psychiatres, pédiatres et médecins généralistes.

### **A mes co-internes,**

En commençant par les internes de Santé Publique et membres de l'ISPMP, les anciens Pauline, Jacques, Emilie, Florian, Marie, Anne-Cécile, Jérémie, Delphine et les plus jeunes, Lucie, Sylvain, Samantha, Nicolas, Deborah, Catherine, Matthieu, Dominique, Hélène, Maxime, Laurine et Jeremy, merci pour vos soutiens et votre dynamisme au cours de cet internat.

Aux autres internes, croisés en stage ou au cours des longues nuits de garde aux urgences. J'ai une pensée particulière pour internes de psychiatrie, toujours intrigués par cet interne venu de la santé publique pour faire de la pharmacologie ! Je pense à leur complicité et à leur bonne humeur. Merci à Audrey, Mathilde, Axel, Sylvain, Grégoire (ou Dr Shopi !), Claire, Gwennola et Nicolas.

Aux internes de pharmacovigilance et de pharmacoépidémiologie, qui ont supporté « le fils du prof », mais qui ont surtout apporté leurs rires et la dose de dérision nécessaire à la bonne ambiance des stages et à l'année du Master 2. Merci à Lucie, Charlène, Liselotte, Nicolas, Hélène, Laure, Caroline, Guillaume, Layla, Alicia, Julie, Aurore, Clarisse, Manuela. Je tiens à associer Guillaume Moulis pour sa gentillesse et sa disponibilité au cours de mon internat. Nous continuerons à travailler ensemble.

### **A mes chefs de clinique,**

Je pense à leur disponibilité et leur accueil. Merci à Eric, Julie, Sophie, Emilie, Fabien, Axel et Antoine.

**A toutes les équipes soignantes** des urgences, de psychiatrie et de gériatrie, infirmier(e)s, aides soignant(e)s et ASH qui ont égayé mes journées et nuits de soin.

**A l'équipe médicale de Gériatrie** pour leurs accueils et professionnalisme, J'ai beaucoup appris du Dr Thierry Voisin. J'ai été heureux de collaborer avec le Dr Antoine Piau. Je veux remercier le Professeur Vellas pour son accueil et sa confiance.

**A toute l'équipe du service de Pharmacologie Médicale**, pour son accueil, pour sa compétence et sa bienveillance. Les semestres d'internat passés auprès de vous m'ont convaincu de continuer en pharmacologie. Je veux témoigner de votre enthousiasme, votre sens de l'humain et votre souci pédagogique permanent. Un grand merci à Haleh, Geneviève, Isabelle, Emmanuelle, Delphine, Christine D., Agnès, Christine B., Fabien, Pascale, Ana, Céline, Caroline, Annabelle, Vanessa, Julien, Mireille, Sophie, Leila, Emilie, ainsi qu'au Professeur Anne Roussin. A tous ceux qui chaque jour participent au bon fonctionnement du service de pharmacologie : Jean-Michel, Nathalie, Evelyne, Gaëlle, Babeth, Françoise, Muriel, Stéphanie. Je suis heureux de venir travailler avec vous.

**A mes amis,**

De toujours : ceux qui ont suivi sans trop comprendre mes études médicales (non je ne savais pas recoudre la plaie de Benoist en Indonésie !) et qui m'ont accueilli lors de mes formations. Je pense à Xavier, Arthur, Thomas, Corentin et Benoist.

A ceux de Toulouse et d'ailleurs, pour leur amitié fidèle. Merci Adrien, Le Grand François, Delphine, Matthieu, Justine, Pierre-Yves, Maud, Tanguy, Isabelle, Florence, Guillaume, Claire et Nicolas, Cécile, Augustin, Moïse, Arnaud, Laure, Céline, Jean, Mélanie, Benjamin, Marie-Marie, Jean-Emmanuel, Charlotte, Olivier, Ariane, Inès, Juan, Olivier, Lise, Amélie, Caroline, Carolina.

A l'équipe des GREMiste, avec une dédicace particulière pour Frère Thomas qui nous a porté dans les réflexions d'éthiques médicales pendant ces 5 dernières années. Nous te regrettons déjà, mais nous savons que tu apporteras ta vivacité d'esprit et ta générosité à ceux que tu croieras à la Réunion. Un grand merci !

Un fuerte abrazo a mis amigos de Sevilla y de Pamplona, Gonzalo y su familia, Bosco, Peto y Miguel.

Recuerdos a mis amigos, los maestros Antonio Morante de la Puebla y Salvador Vega.

---

# TABLES DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>9</b>
<b>DEDICACES</b>	<b>16</b>
<b>1. INTRODUCTION</b>	<b>26</b>
1.1. CONTEXTE	26
1.2. EPIDEMIOLOGIE DU DIABETE EN PSYCHIATRIE	26
1.3. DONNEES DE PHARMACOEPIDEMIOLOGIE	27
1.3.1. DIABETE SOUS NEUROLEPTIQUES	27
1.3.2. DIABETE SOUS ANTIDEPRESSEURS	27
1.4. MECANISMES PHARMACOLOGIQUES POSSIBLEMENT IMPLIQUES DANS L'APPARITION D'UN DIABETE SOUS PSYCHOTROPES	28
1.4.1. EFFETS PERIPHERIQUES	28
1.4.2. EFFETS CENTRAUX	30
1.5. OBJECTIFS D'ETUDE	32
<b>2. MATERIELS ET METHODES</b>	<b>33</b>
2.1. SCHEMA DE L'ETUDE	33
2.2. BASE DE DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE	33
2.3. MESURES	35
2.3.1. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	35
2.3.2. VARIABLES EXPLICATIVES	36
2.4. CIRCUIT DES DONNEES	40
2.4.1. EXTRACTION DES DONNEES DE VIGIBASE™	40
2.4.2. METHODES STATISTIQUES	40
<b>3. RESULTATS</b>	<b>42</b>
3.1. ANALYSE DESCRIPTIVE	42
3.2. ANALYSE EXPLICATIVE	45
3.3. ETUDE CAS/NON CAS	47
<b>4. DISCUSSION</b>	<b>49</b>
4.1. RESULTATS MARQUANTS	49
4.2. LIMITES	50
4.3. POINTS FORTS DE L'ETUDE	52
	21

<b>4.4. PERSPECTIVES</b>	<b>53</b>
<b><u>RÉFÉRENCES</u></b>	<b><u>55</u></b>
<b><u>ANNEXES</u></b>	<b><u>60</u></b>
<b>ANNEXE 1 : EXEMPLE DE FICHE FRANÇAISE DE DECLARATION D'UN EFFET INDESIRABLE MEDICAMENTEUX</b>	<b>61</b>
<b>ANNEXE 2 : ATTESTATION DE FORMATION SUR LA PHARMACOVIGILANCE AU CENTRE OMS D'UPPSALA</b>	<b>63</b>
<b>ANNEXE 3 : MEDICAMENTS ANOREXIGENES RETENUS</b>	<b>64</b>
<b>ANNEXE 4 : COMMANDES SAS DES MODELES INITIAUX (AVANT PROCEDURE DESCENDANTE)</b>	<b>65</b>
<b><u>ABSTRACT</u></b>	<b><u>66</u></b>

---

# TABLE DES FIGURES

<b>FIGURE 1 : ACTIVITE INTRINSEQUE DES MEDICAMENTS AGONISTES (PLEINS ET PARTIELS), ANTAGONISTES ET AGONISTES INVERSES (PLEINS ET PARTIELS) EN FONCTION DU LOGARITHME DE LEUR CONCENTRATION (D'APRES PR JM SENARD) .....</b>	<b>29</b>
<b>FIGURE 2 : RECEPTEURS POTENTIELLEMENT ASSOCIEES AU RISQUE DE DIABETE SOUS PSYCHOTROPES (D'APRES STAHL) .....</b>	<b>31</b>
<b>FIGURE 3 : PROPORTION D'EFFETS INDESIRABLES ENREGISTRES DANS VIGIBASE® EN MARS 2013 (D'APRES LES DONNEES DE L'UPPSALA MONITORING CENTRE).....</b>	<b>34</b>
<b>FIGURE 4 : EVOLUTION DU NOMBRE DE NOTIFICATIONS D'EFFETS INDESIRABLES DANS VIGIBASE® DEPUIS LE DEBUT JUSQU'AU 20/06/2014.....</b>	<b>35</b>
<b>FIGURE 5 : COURBE DE COMPETITION ENTRE LE RADIOLIGAND L* ET LE MEDICAMENT NON MARQUE.....</b>	<b>38</b>
<b>FIGURE 6 : EVOLUTION DU NOMBRE DE DIABETE NOTIFIE POUR LES 15 PSYCHOTROPES DANS VIGIBASE® DEPUIS 1994 (D'APRES LES DONNEES DE L'UPPSALA MONITORING CENTRE).....</b>	<b>43</b>
<b>FIGURE 7 : AFFINITE SEROTONINERGIQUE 5-HT<sub>2C</sub> (PKi*) EN FONCTION DU LOGARITHME DU REPORTING ODDS RATIO POUR L'EFFET INDESIRABLE DE TYPE DIABETE .....</b>	<b>49</b>
<b>FIGURE 8: RELATION CAUSALE ASYMETRIQUE A 2 FACTEURS (AFFINITE 5-HT<sub>2C</sub> ET PRISE DE POIDS).....</b>	<b>51</b>

---

# TABLES DES TABLEAUX

<b>TABLEAU 1 : AFFINITES RECEPTORIELLES DES 15 PSYCHOTROPES INCLUS DANS L'ETUDE .....</b>	<b>32</b>
<b>TABLEAU 2 : CALCUL DU REPORTING ODDS RATIO (ROR) .....</b>	<b>42</b>
<b>TABLEAU 3 : CARACTERISTIQUES DES EFFETS INDESIRABLES DE TYPE DIABETE ET DES AUTRES EFFETS INDESIRABLES.....</b>	<b>43</b>
<b>TABLEAU 4: AFFINITES RECEPTORIELLES DES PSYCHOTROPES PRESENTS DANS LES NOTIFICATIONS D'EFFETS INDESIRABLES DE TYPE DIABETE ET DES AUTRES EFFETS INDESIRABLES .....</b>	<b>44</b>
<b>TABLEAU 5 : ANALYSE BIVARIEE .....</b>	<b>45</b>
<b>TABLEAU 6 : ANALYSE LOGISTIQUE MULTIVARIEE .....</b>	<b>47</b>
<b>TABLEAU 7: ASSOCIATIONS ENTRE LES NOTIFICATIONS DE DIABETE ET L'EXPOSITION AUX 15 PSYCHOTROPES SELON LE REPORTING ODDS RATIO (ROR).....</b>	<b>49</b>

---

# LISTE DES ABREVIATIONS

5HT : Sérotonine

ATC : système de classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique des médicaments

CATIE : Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness

CIM : Classification Internationale des Maladies

COSTART : Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms

DCI : Dénomination Commune Internationale

HERG : Human Ether-a-go-go-Related Gene

HLGT : High Level Group Term (HLGT)

HLT : High Level Term (HLT)

IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%

ICD-CM: International Classification of Diseases with Clinical Modifications

ICH : Conférence Internationale sur l'Harmonisation

iPHACE : integrative navigation in PHarmaCological space

IUPHAR : The International Union of Basic and Clinical Pharmacology

KO : Knock-Out

LLT : Lowest Level Term

MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities

NIMH : National Institute of Mental Health

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PDSP : Psychoactive Drug Screening Program

PT : Preferred Term

RC : Rapport de cotes

ROR : Reporting Odds Ratio

SOC : System Organ Class

UMC : Uppsala Monitoring Centre

# 1. INTRODUCTION

## 1.1. Contexte

En psychiatrie, une large population de patients est traitée par neuroleptiques. Si ces médicaments étaient d'abord restreints aux troubles schizophréniques, leurs indications se sont étendues aux troubles bipolaires et plus récemment, à certaines formes de dépressions non bipolaires, résistantes notamment.

Les neuroleptiques appartiennent au groupe des médicaments psycholeptiques, c'est-à-dire des dépresseurs du psychisme. Ils possèdent des effets surtout centraux, diminuant les symptômes productifs et déficitaires des psychoses. Ils exercent aussi des effets périphériques, à l'origine de certains effets indésirables. L'exposition à ces neuroleptiques est souvent chronique ce qui majore le risque d'effets indésirables médicamenteux.

Les mécanismes pharmacodynamiques à l'origine de ces effets indésirables sont pour la plupart largement établis. Ainsi, les neuroleptiques par leur action antagoniste dopaminergique D2 sont responsables des effets de pseudo-parkinsonisme (rigidité, akinésie, tremblements). Leurs propriétés atropiniques favorisent des effets indésirables digestifs (sécheresse buccales, constipation, occlusion colique). L'effet pharmacodynamique sur les canaux HERG (Human Ether-a-go-go-Related Gene) des cellules cardiaques explique les allongements du QT à l'électrocardiogramme exposant au risque de torsades de pointes et de mort subite. Cependant, parmi les effets indésirables de cette classe médicamenteuse, la prise de poids et les effets endocriniens, et notamment l'apparition de diabète, n'ont pas fait l'objet d'explication pharmacodynamique claire (1). Comprendre et diminuer l'apparition d'un effet indésirable médicamenteux de type diabète est un enjeu dans la prise en charge des patients souffrant de trouble psychiatrique car cet effet fâcheux représente souvent un frein à l'adhésion et l'observance au traitement (2,3).

## 1.2. Epidémiologie du diabète en psychiatrie

Le diabète secondaire à la prise de psychotropes en psychiatrie est un diabète sucré. Ce diabète sucré se définit par des critères biologiques. Cette limite a été établie à partir d'études épidémiologiques ayant montré que ce risque existait à long terme pour une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l). Pour établir le diagnostic de diabète sucré (selon l'OMS), la valeur anormale de glycémie à jeun doit être confirmée dans les jours suivants.

Dans la population générale adulte, la prévalence du diabète est d'environ 7% dans les pays développés (4). Chez les patients suivis en psychiatrie, notamment les schizophrènes, cette prévalence est supérieure, 1,5 à 2 fois plus importante que dans la population générale (5,6). Dans l'étude multicentrique CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) qui avait pour but de comparer l'efficacité (effectiveness) des neuroleptiques de

nouvelle génération à celle d'un neuroleptique classique, la perphénazine, chez les 1433 patients atteints de schizophrénie chronique, 30% des patients présentaient à l'inclusion un diabète sucré (7). Dans les troubles de l'humeur, plusieurs études se sont intéressées au lien entre symptômes dépressifs et risque de diabète. La méta-analyse de Mezuk sur 13 études longitudinales montre chez les patients déprimés un risque augmenté de 60 % de développer un diabète (OR = 1,60 ; IC 95 %[1,37-1,88]) (8).

Pour expliquer cette prévalence élevée, la littérature souligne l'importance de l'inactivité physique, de la prise de poids, des antécédents familiaux, d'une possible vulnérabilité biologique, de la consommation d'alcool et de tabac mais aussi d'un possible effet direct des psychotropes, neuroleptiques ou antidépresseurs (9).

### 1.3. Données de pharmacoépidémiologie

#### 1.3.1. Diabète sous neuroleptiques

Les études établissent un lien entre la classe des neuroleptiques en général, et l'apparition d'un diabète chez l'homme (10–12). Dans la classe de neuroleptiques, on distingue ceux dits de première génération, découverts et utilisés à partir des années 1950 et ceux dits de deuxième génération, commercialisés à partir des années 90. Les neuroleptiques de première génération agissent principalement comme antagoniste dopaminergique D2 (rendant compte de leur action antiproductive), alors que les deuxièmes générations se distinguent, par leur action sérotoninergique plus marquée. Concernant la prévalence du diabète sucré sous neuroleptiques, celle-ci a augmenté avec l'apparition des neuroleptiques dits de deuxième génération (13,14). Le premier cas de diabète sous clozapine (chef de file des neuroleptiques de deuxième génération) a été décrit en 1994 chez une femme de 23 ans sans antécédent métabolique. Depuis, le risque de dysrégulation glycémique est établi sous clozapine et olanzapine et à un moindre degré rispéridone et quétiapine (tous neuroleptiques de deuxième génération) (1,14). L'étude multicentrique CATIE comparant les différents neuroleptiques dans la prise en charge des patients schizophrènes met en évidence notamment une augmentation de l'incidence de diabète sous olanzapine (15). Parmi les neuroleptiques de première génération, les phénothiazines et particulièrement les dérivés aliphatiques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine) seraient plus associés à un risque de diabète que les phénothiazines pipérazinées (fluphénazine) ou les butyrophénones (type halopéridol) (16).

#### 1.3.2. Diabète sous antidépresseurs

Quelques études suggèrent un risque de développer un diabète chez les patients traités au long cours par antidépresseurs. L'étude de cohorte d'Andersohn montre une majoration du risque de développer un diabète de type 2 après une prescription récente ou bien chronique d'antidépresseurs à des doses modérées ou élevées (17). Les médicaments les plus impliqués

appartiennent à différentes classes pharmacologiques : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (IRS) (paroxétine, fluvoxamine), Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNA) (venlafaxine) ou imipraminiques (amitriptyline). Dans une cohorte finlandaise, on retrouve une augmentation dose-dépendante de l'incidence à 5 ans chez les patients traités au long cours par antidépresseurs (18). Après ajustement, le risque relatif est de 1,10 (IC95% [1,00-1,22]) pour les IRS et de 1,26 (IC95% [1,11-1,42]) pour les imipraminiques.

## 1.4. Mécanismes pharmacologiques possiblement impliqués dans l'apparition d'un diabète sous psychotropes

### 1.4.1. Effets périphériques

Les psychotropes pourraient jouer sur les principaux organes du métabolisme, foie, muscle squelettique, tissu adipeux et pancréas responsable de la sécrétion d'insuline. Leurs actions sur ces différents organes favoriseraient l'apparition d'une insulino-résistance.

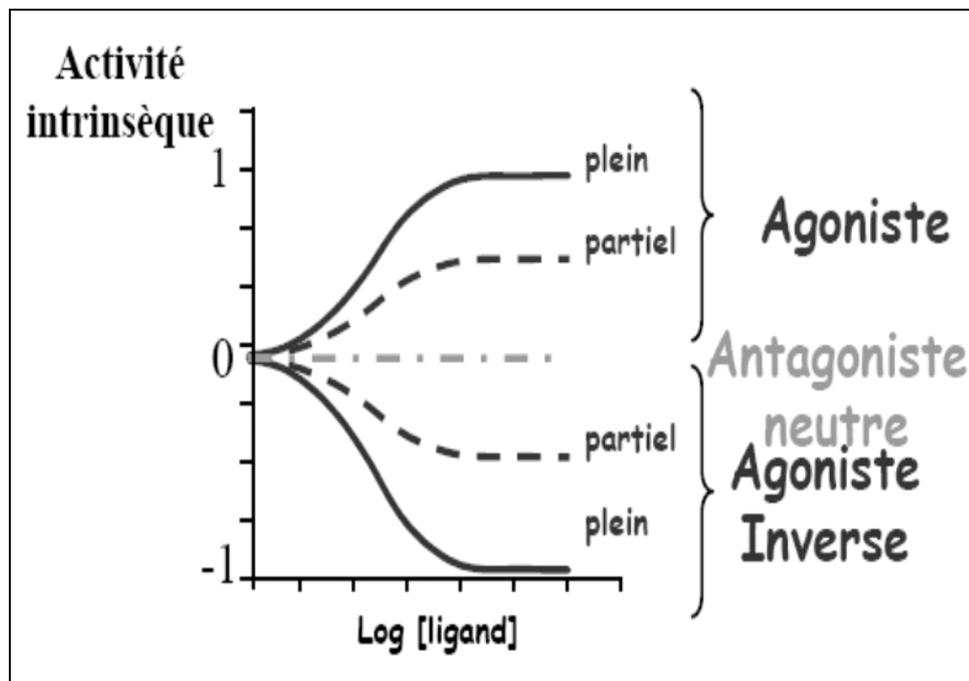
Au niveau des hépatocytes, certains résultats suggèrent par exemple, que les antidépresseurs IRS sont à l'origine d'une modification de la cascade de signalisation de l'insuline (via une altération de la balance des phosphorylations des groupements sérine/thréonine et tyrosine) (19).

Les fonctions du tissu adipeux, responsable du stockage de l'excès d'énergie provenant des aliments sous forme d'acides gras, sont aussi altérées par la prise de psychotropes. Ces médicaments participent à l'augmentation de la masse adipeuse. Cette action s'associe à une réduction de la capture de glucose et à une lipolyse accrue. Les acides gras et les cytokines libérés par le tissu adipeux atteignent alors les muscles et le foie, et participent au développement de l'insulino-résistance. L'étude de Flechtner-Mors met en évidence une altération du métabolisme du glucose et des lipides dans le tissu adipeux chez des patients obèses traités par les antidépresseurs (trimipramine ou citalopram) pour un épisode dépressif majeur (20). Les résultats montrent un relargage accentué de glycérol et d'acides gras libres dans la circulation.

L'insulino-résistance ainsi provoquée, favoriserait l'hyperinsulinisme, l'hyperglycémie, l'hyperlipidémie et le stockage des graisses aboutissant à un dysfonctionnement des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, puis à un stade plus évolué, à un diabète sucré. Finalement, après 10 à 20 ans d'hyperinsulinisme, l'insulinémie décroît progressivement et la glycémie augmente jusqu'à devenir pathologique (insulino-déficience définitive). Parallèlement, le stockage et l'utilisation du glucose diminuent dans les muscles alors que dans le foie, il existe une stimulation de la néoglucogenèse concourant à l'hyperglycémie (21).

Les effets périphériques des psychotropes sur la glycémie sont liés à leur interaction avec certains récepteurs. Ainsi, l'étude du profil pharmacodynamique des psychotropes est une piste pour expliquer l'apparition d'une insulino-résistance.

En pharmacologie, l'interaction entre un médicament et un récepteur se définit par la notion d'affinité (capacité d'un médicament à se lier à un site récepteur) et par la notion d'activité intrinsèque. L'activité intrinsèque représente la capacité d'un médicament à stimuler un récepteur. On quantifie l'activité intrinsèque de -1 à 1. Ainsi, lorsqu'un médicament active positivement et totalement un récepteur (à concentration efficace), l'activité intrinsèque du médicament est égale à 1 : on dira que le médicament est un agoniste plein de ce récepteur. Lorsque l'activité est positive mais non totale, l'activité intrinsèque du médicament est comprise entre 0 et 1, on parlera alors d'agoniste partiel. Pour un médicament avec une activité nulle sur un récepteur, l'activité intrinsèque est égale à 0 : on le caractérisera d'antagoniste. Enfin, si l'activité est inverse de celle de l'agoniste, l'activité intrinsèque se répartit de -1 à 0 : on parlera alors d'agoniste inverse (partiel ou plein) (22). La figure 1 illustre l'activité intrinsèque de médicaments agonistes (plein et partiel), antagonistes et agonistes inverses (pleins et partiels) en fonction du logarithme de leur concentration au niveau du site récepteur.



**Figure 1 : Activité intrinsèque des médicaments agonistes (pleins et partiels), antagonistes et agonistes inverses (pleins et partiels) en fonction du logarithme de leur concentration (D'après Pr JM Senard)**

Au niveau périphérique, certains travaux chez l'animal ont mis en évidence une association entre les profils d'affinité muscarinique des neuroleptiques et l'augmentation du risque de diabète de type 2. Une étude montre que l'affinité des neuroleptiques de 2<sup>ème</sup> génération (clozapine, olanzapine, rispéridone) pour les récepteurs muscariniques M3, fortement exprimés par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, est un facteur prédictif du développement d'un diabète de type 2 (23,24). On a également montré que les antagonistes

des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> diminuent de façon significative la sensibilité à l'insuline et l'absorption du glucose par les muscles squelettiques.

#### 1.4.2. Effets centraux

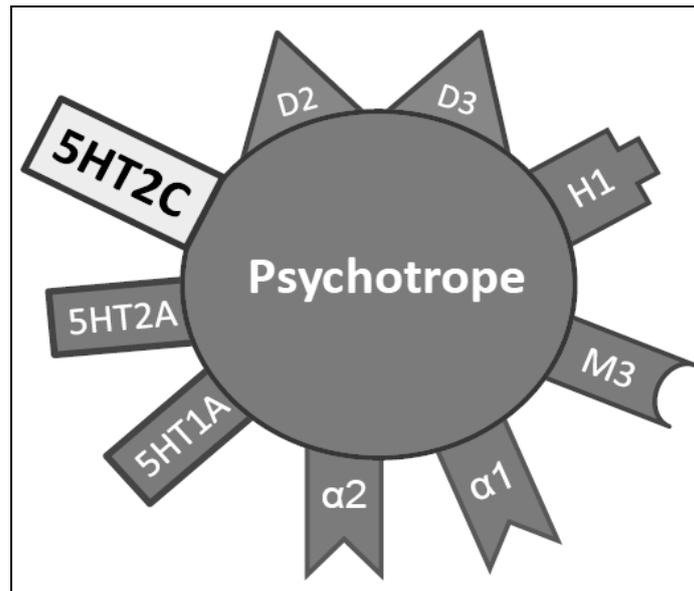
L'action des psychotropes au niveau du système nerveux central favorise l'augmentation de l'appétit, la prise de poids et modifie la sensibilité à l'insuline (25). Les voies sérotoninergiques, dopaminergiques, noradrénergiques et histaminergiques régulent les processus gérant l'appétit et le métabolisme glucidique. On sait que la neurotransmission  $\alpha$ -adrénergique stimule l'appétit alors que les neurotransmissions  $\beta$ -adrénergiques, histaminergiques, sérotoninergiques et dopaminergiques transmettent un signal de satiété (26). Si les psychotropes agissent en neuromodulant ces différentes voies, les voies sérotoninergiques pourraient être les plus impliquées. Ainsi la suppression de la signalisation sérotoninergique centrale s'associe à une hyperphagie et à une prise de poids accompagnée d'une hypersécrétion d'insuline et d'une insulino-résistance (27).

Au niveau central, on dénombre un minimum de 7 types de récepteurs sérotoninergiques (5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>..., 5-HT<sub>7</sub>) et pour certains de ces types, plusieurs sous-types (A, B, C). Ainsi pour le récepteur sérotoninergique 5-HT<sub>2</sub>, on distingue les sous-types 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>. Les médicaments psychotropes, et notamment les neuroleptiques, interagissent de façon plus ou moins importante avec ces différents sous-types de récepteurs.

Parmi l'ensemble de ces récepteurs, le sous-type 5-HT<sub>2C</sub> pourrait être impliqué dans la genèse d'une insulino-résistance. Ainsi, chez l'animal, le "bloc" des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2C</sub> (par une activité antagoniste ou agoniste inverse), a été étudié comme facteur régulateur du métabolisme glucidique.

Les données disponibles sont issues d'études utilisant, soit des antagonistes « sélectifs » de ces récepteurs (28), soit la délétion des gènes de ces récepteurs (études Knock-Out) (29,30). Dans l'étude de Nonogaki, les souris KO délétées en récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> développent une insulino-résistance, une hyperglycémie et une hyperleptinémie (29). Le travail de Wade met en évidence une diminution de tolérance au glucose chez les souris délétées en récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>, indépendamment du poids et des anomalies adipocytaires (30). D'autres études montrent l'implication des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> hypothalamiques dans la régulation glycémique, notamment via la mise en jeu du système nerveux orthosympathique (31). Un essai avec tirage au sort en double insu, chez 20 volontaires sains, comparant un groupe traité par 40 mg de kétansérine (antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>) à un groupe placebo, montre une diminution de sensibilité à l'insuline chez les patients du groupe kétansérine (32). Ces modèles animaux et cet essai chez l'homme sont donc des arguments en faveur de l'implication du récepteur sérotoninergique 5-HT<sub>2C</sub> dans l'apparition d'un diabète. Cependant ces résultats demandent à être vérifiés chez l'homme en condition réelle d'utilisation de ces médicaments

Outre la possible implication du récepteur 5-HT<sub>2C</sub>, on a mis en cause d'autres récepteurs comme facteur régulateur du métabolisme glucidique (figure 2). D'après la littérature, on implique les sous-types sérotoninergiques 5HT<sub>2A</sub> et 5HT<sub>1A</sub> (32–34), dopaminergiques D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> (28,34,35), histaminergique H<sub>1</sub> (1,28,36), adrénnergiques  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  (37,38) et, comme indiqué précédemment muscarinique M<sub>3</sub> (23,24). Parmi ces récepteurs, les sous-types histaminergiques H<sub>1</sub> et muscariniques M<sub>3</sub> pourraient être les plus imputés dans l'apparition de diabète sous psychotropes (24).



**Figure 2 : Récepteurs potentiellement associées au risque de diabète sous psychotropes (D'après Stahl)**

Concernant le récepteur 5-HT<sub>2C</sub>, plusieurs psychotropes se fixent sur ce sous-type. Il s'agit principalement de certains antidépresseurs (fluoxétine, agomelatine...), des neuroleptiques de première (chlorpromazine, cyamémazine...) ou de deuxième (clozapine, olanzapine...) génération et de certains antimigraineux (methysergide...). Ces médicaments ont majoritairement une activité pharmacologique de type antagoniste ou agoniste inverse des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>.

La quantification des effets pharmacodynamiques permet de comparer la puissance (CE50) ou l'efficacité (Emax) des molécules entre elles. Cependant, ces paramètres fonctionnels varient en fonction des conditions expérimentales et du tissu utilisé. Dans notre travail, pour les médicaments utilisés, ces paramètres fonctionnels (neuroleptiques, antidépresseurs et antimigraineux) ont été estimés à partir de modèles expérimentaux différents. Nous n'avons donc pas utilisé ces valeurs pour comparer les effets des différents médicaments entre eux. Nous avons plutôt choisi de considérer les paramètres de liaison, caractérisant l'affinité d'un médicament pour un récepteur. Les valeurs d'affinités pour chaque médicament étudié ont été déterminées pour la plupart dans des conditions expérimentales similaires.

Ainsi, l'affinité pour le récepteur 5-HT<sub>2C</sub> de nombreux psychotropes (plus de 80 psychotropes) est connue. Parmi cette liste, nous avons sélectionné 15 psychotropes dont l'affinité pharmacologique était bien établie. Nous avons choisi au moins un représentant de chaque type d'activité pharmacologique pour le récepteur 5-HT<sub>2C</sub> : agoniste plein, agoniste partiel, antagoniste, agoniste inverse (tableau 1).

Selon notre hypothèse de recherche, plus l'affinité 5-HT<sub>2C</sub> d'un médicament est importante, plus le risque de diabète induit est élevé. Nous nous proposons de tester cette hypothèse en recherchant si l'affinité 5-HT<sub>2C</sub> de certains médicaments est associée à un nombre plus important de notifications d'effets indésirables de type diabète dans la base de données de Pharmacovigilance de l'OMS Vigibase™.

**Tableau 1 : Affinités réceptorielles\* des 15 psychotropes inclus dans l'étude**

Substance	5-HT <sub>2C</sub>	5HT2a	5HT1a	H1	D2	D3	α1	α2	M3
Agomelatine	6,15	5,35	5,25	5	5	5	5	5	5
Aripiprazole	7,23	7,86	8,25	7,55	8,83	8,47	7,52	7,13	5,33
Asenapine	10,5	9,6	8,1	9,8	8,42	9,4	8,9	8,9	5
Chlorpromazine	7,9	8,42	5,86	8,5	7,3	8,62	9,07	6,6	7,25
Clozapine	8,02	8,26	6,69	8,84	6,84	6,63	8,37	6,97	7,59
Cyamémazine	7,9	8,8	6,29	8,03	8,24	8,6	8,63	5,88	7,5
Fluoxétine	6,8	6,5	4,49	5,61	4,9	5	5,6	5,18	6
Kétansérine	7,07	8,67	5,68	8,75	4	-	8,2	6,7	-
Loxapine	7,9	8,47	5,57	8,2	7,74	7,63	7,53	6,22	6,74
Methysergide	9,1	8,07	7,32	4,76	6,79	4	4	6,77	5,33
Miansérine	9,1	8,09	5,89	9,24	5,71	5,55	7,6	7,13	-
Olanzapine	8,14	8,65	5,78	9	7,57	7,51	7,1	6,53	7,32
Quétiapine	5,9	6,7	6,43	8,1	6,43	6,58	7,8	5,09	5,87
Rispéridone	7,54	9,65	6,45	7,89	8,6	8,25	8,39	7,47	4,47
Sert indole	9,29	9,3	6,36	6,75	8,53	8,35	8,58	6,37	5,57

\*L'affinité est estimée par la valeur du pKi obtenu lors des études pharmacodynamiques de "binding", et répertorié dans le moteur de recherche iPHACE(39)

Affinité 5-HT<sub>2C</sub>, 5HT2a et 5HT1a : affinité sérotoninergique 2C, 2a et 1a

Affinité H1 : affinité histaminergique 1

Affinité D2 et D3 : affinité dopaminergique 2 et 3

Affinité α1 et α2 : affinité adrénergique alpha 1 et 2

Affinité M3 : affinité muscarinique 3

## 1.5. Objectifs d'étude

Nous avons évalué s'il existait une association entre le niveau d'affinité pour le récepteur 5-HT<sub>2C</sub> de certains psychotropes et la notification d'un diabète avec ces médicaments, à partir

des données de surveillance de la base de pharmacovigilance de l'OMS (objectif principal). Nous avons ensuite réalisé une étude (type Cas/non-cas) pour mettre en évidence une disproportionnalité entre les notifications de diabète selon les psychotropes étudiés et confrontés les estimateurs obtenus (Reporting Odds Ratio) avec le niveau d'affinité de chaque médicament (objectif secondaire).

## 2. MATERIELS ET METHODES

### 2.1. Schéma de l'étude

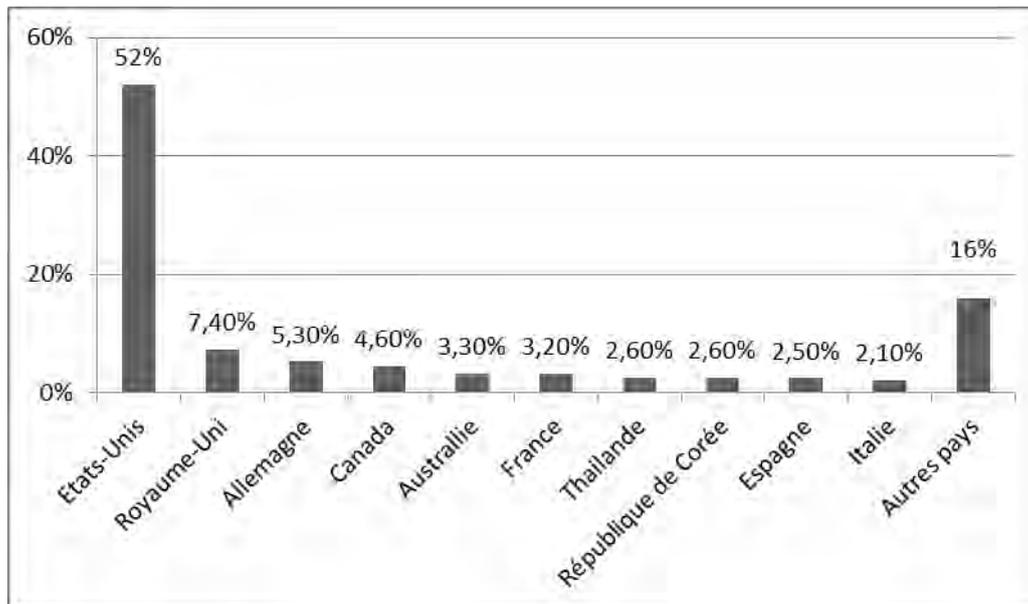
Il s'agit d'une étude transversale dans la base de pharmacovigilance de l'OMS, Vigibase™, sur la période du 01/01/1994 au 29/03/2013. Nous avons recherché une éventuelle disproportionnalité du nombre de déclarations d'effets indésirables médicamenteux de type diabète en fonction de l'affinité sérotoninergique 5-HT<sub>2C</sub> médicamenteuse.

Secondairement, nous avons recherché à hiérarchiser le risque de notification de diabète pour les 15 psychotropes étudiés (étude de type Cas/non-cas).

### 2.2. Base de données de pharmacovigilance

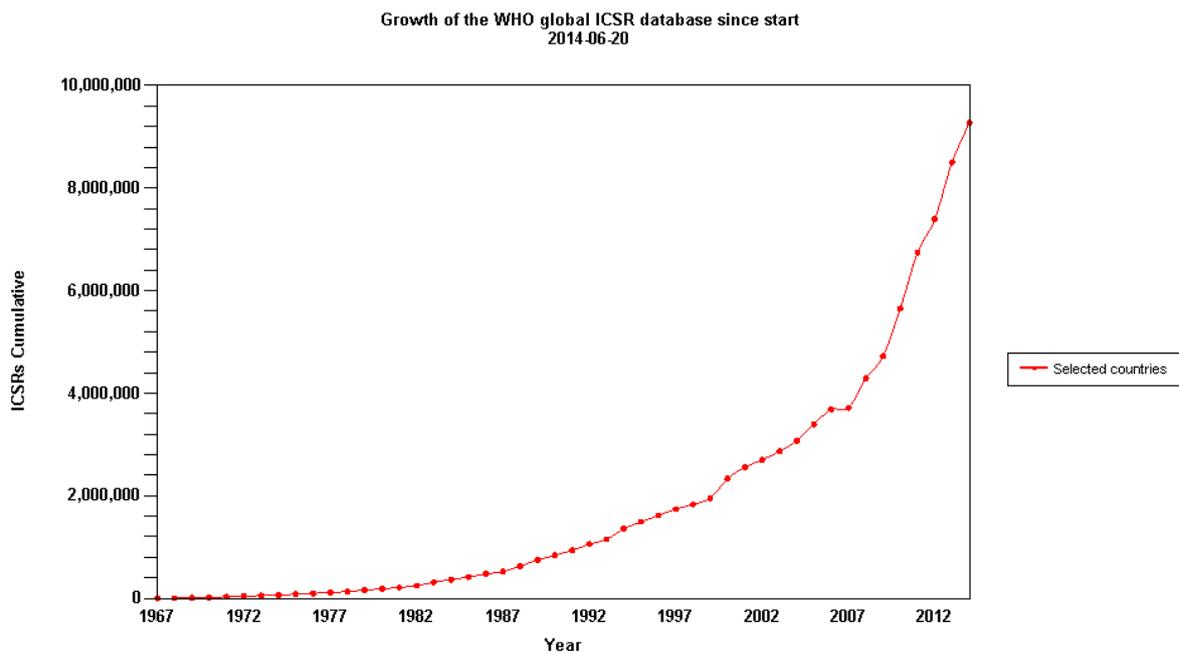
Vigibase™ constitue la plus vaste base mondiale de PharmacoVigilance. Elle est gérée par le centre collaborateur OMS pour la PharmacoVigilance, situé à Uppsala en Suède, UMC (Uppsala Monitoring Centre). Créée en 1978, elle répertorie l'ensemble des déclarations d'effets indésirables médicamenteux en provenance des systèmes nationaux de pharmacovigilance de 130 pays. Selon la définition commune à l'OMS et à l'Union Européenne, on entend par effet indésirable une « réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique » (40).

Début 2013, la base comptait environ huit millions de notifications d'effets indésirables. Plus de 350 000 notifications supplémentaires sont enregistrées annuellement depuis 2010 (41). La proportion d'effets indésirables transmis depuis la création de la base par les différents pays membres du programme du WHO International Drug Monitoring varie (figure 3). Les Etats-Unis représentent la moitié des déclarations d'effets indésirables. On retrouve ensuite les pays européen, le Canada, l'Australie et la Thaïlande. Depuis 2008, le nombre de pays participants au programme a fortement augmenté, ce qui a permis d'augmenter le nombre de déclarations enregistrées dans la base (figure 4).



**Figure 3 : Proportion d'effets indésirables enregistrés dans Vigibase® en Mars 2013 (D'après les données de l'Uppsala Monitoring Centre)**

Les déclarations émanent de tous les professionnels de santé, des firmes pharmaceutiques ou des patients. Chaque notification contient des données anonymisées sur le patient, l'effet indésirable et le(s) médicament(s) prescrit(s) lors de l'effet. Les données disponibles concernant le patient sont son genre, son âge au moment de l'effet et sa date de naissance. Pour chaque effet indésirable rapporté, sont enregistrés : le type d'effet indésirable, le terme MedDRA correspondant (Medical Dictionary for Regulatory Activities) (voir <http://www.meddransso.com>), la date de survenue de l'effet, sa date d'enregistrement, le pays déclarant, les critères de "gravité" (hospitalisation, handicap, décès), le mode de déclaration (déclaration spontanée, données issues d'essais cliniques...), le déclarant (médecin, pharmacien, dentiste, infirmière...), l'imputabilité (en fonction des critères du WHO-UMC causality assessment), la notion de disparition de l'effet indésirable lors de l'arrêt du médicament ("dechallenge"), la notion de réapparition de l'effet indésirable lors d'une réexposition au même médicament ("rechallenge"). Pour le ou les médicaments enregistrés, le nom est renseigné en dénomination commune internationale (DCI). On enregistre aussi la date de prescription et la date d'arrêt, la posologie journalière, la voie d'administration et l'imputabilité (en fonction des critères OMS, caractère "suspect" du médicament). En annexe 1, nous montrons un exemple de fiche de déclaration d'effet indésirable. A notre connaissance, nous sommes la seule équipe en France à avoir déjà travaillé sur les données de Vigibase™.



**Figure 4 : Evolution du nombre de notifications d'effets indésirables dans Vigibase® depuis le début jusqu'au 20/06/2014**

Notre population d'analyse a été restreinte aux notifications rapportées chez des sujets de plus de 18 ans. En effet, la survenue de diabète chez l'enfant peut être due à de multiples facteurs, comme certains liés au développement plus difficile à interpréter. Nous avons également exclu les notifications provenant des USA, en raison de leur hétérogénéité et de l'absence fréquente de non validation médicale. Par ailleurs, nous n'avons retenu dans l'analyse de l'affinité, uniquement les médicaments psychotropes considérés comme "suspects" dans la survenue de l'effet indésirable. Un médicament est considéré comme "suspect" lorsqu'un lien de causalité entre le médicament et l'effet indésirable est considéré comme très probable.

A notre connaissance, nous sommes la seule équipe en France à avoir déjà travaillé sur les données de Vigibase™. Pour mieux connaître cette base, nous avons réalisé, du 19/05/2013 au 29/05/2013, un séjour de formation sur la Pharmacovigilance au centre collaborateur d'Uppsala. Au cours de l'enseignement, j'ai réalisé une présentation sur le système régional de pharmacovigilance en France (annexe 2).

## 2.3. Mesures

### 2.3.1. Critère de Jugement principal

Nous avons identifié les effets indésirables de type diabète à l'aide du dictionnaire MedDRA. Ce dictionnaire incorpore la terminologie des effets indésirables des médicaments de l'Organisation Mondiale de la Santé (WHO-ART), la terminologie réglementaire de la Classification Internationale des Maladies (CIM), la terminologie de l'International Classification

of Diseases with Clinical Modifications (ICD-CM), les Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms (COSTART) et la terminologie japonaise sur les effets indésirables (J-ART). MedDRA est développé par la Conférence Internationale sur l'Harmonisation (ICH). Il sert au partage de renseignements à l'échelle internationale sur les produits médicaux destinés à l'usage humain, notamment entre les industriels et les agences de régulations.

MedDRA contient une série de termes catégorisant systématiquement l'information médicale. Ceux-ci décrivent les symptômes, les signes, les maladies et les diagnostics ainsi que les examens, les sites, les indications thérapeutiques, les interventions chirurgicales et médicales, et enfin les termes médicaux, sociaux et relatifs au domaine des antécédents familiaux. La terminologie s'organise en cinq niveaux distincts de hiérarchie, allant des classes par système et organe « System Organ Class (SOC) », les groupes de termes de haut niveau « High Level Group Term (HLGT) », les termes de haut niveau « High Level Term (HLT) », les termes privilégiés « Preferred Term (PT) », aux termes de plus bas niveau « Lowest Level Term (LLT) ». Ces groupements aident dans la récupération, l'évaluation et la présentation des données sur les effets indésirables codés avec MedDRA.

La sélection des termes permettant de déterminer les cas de diabète a été réalisée à partir des deux niveaux les plus bas du dictionnaire MedDRA, « Preferred Term (PT) » et « Lowest Level Term (LLT) ». Les termes ont été sélectionnés par moi-même et ma directrice de thèse (Dr Maryse Lapeyre-Mestre). En cas de désaccord, l'avis d'un spécialiste de pharmacovigilance du Centre Régional de Pharmacovigilance de Midi-Pyrénées a été demandé. Comme nous voulions explorer la survenue de diabète, selon l'affinité des psychotropes étudiés, nous avons exclu les termes désignant des complications de diabète (exemple : néphropathie diabétique) ou des anomalies biologiques isolées (élévation de la glycémie).

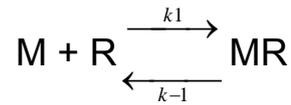
### 2.3.2. Variables explicatives

#### 2.3.2.1. Affinité pharmacodynamique

Nous avons répertorié l'affinité pharmacodynamique de chaque psychotrope. L'affinité se définit par la puissance de l'interaction physico-chimique entre le psychotrope et son récepteur. Plus l'affinité est importante, plus la force de la liaison intermoléculaire entre le médicament et son récepteur est importante. Le plus souvent, il en résulte une interaction de plus longue durée entre le psychotrope et son récepteur. Une forte affinité peut se traduire aussi par une activité pharmacodynamique plus intense, par modification conformationnelle des récepteurs.

Cette notion d'affinité fait appel à un modèle mathématique simple, la loi d'action de masse, représentant un équilibre dynamique entre les formes libres et associées du médicament et du récepteur.

Selon la loi d'action de Masse



M concentration molaire du médicament libre ; R concentration molaire de récepteur libre ; MR concentration molaire du complexe Médicament-Récepteur ;  $k_1$  constante cinétique d'association, exprimée en  $M^{-1} \times \text{min}^{-1}$  ;  $k_{-1}$  constante cinétique de dissociation, en  $\text{min}^{-1}$ .

A partir de la loi d'action de masse, on détermine la constante de dissociation à l'équilibre,  $K_D$  selon la formule suivante :

$$\text{Constante de dissociation } K_D = \frac{M \times R}{MR} = \frac{k_{-1}}{k_1} \text{ exprimé en concentration Molaire}$$

Cette valeur du  $K_D$  caractérise l'affinité du médicament pour son récepteur. On définit aussi le  $K_D$  comme la concentration de ligand nécessaire à l'occupation de 50% des récepteurs à l'équilibre. Cette constante  $K_D$  va permettre de comparer les différentes affinités de plusieurs substances pour différents récepteurs (42).

La constante de dissociation  $K_D$  peut être déterminée par deux types de méthodes fondées sur la loi d'action de masse. On parle d'étude de liaison ("binding") du médicament à son récepteur. La première méthode dite de saturation est utilisée lorsque l'on peut disposer du marquage radioactif du médicament à étudier. La deuxième méthode est dite de déplacement. On l'utilise beaucoup plus fréquemment que la précédente car la plupart du temps on ne dispose pas de marquage du nouveau ligand à étudier. Cette expérience permet de déterminer la constante de dissociation obtenue par inhibition de la fixation du médicament, on l'appelle alors  $K_i$ . Pour cela, on met en présence une concentration fixe de récepteur et de radioligand à laquelle on ajoute des concentrations croissantes du médicament non marqué. Ceci permet d'estimer une valeur, la concentration permettant d'inhiber 50% de la radioactivité ou  $CI_{50}$  à partir d'un graphique comportant en abscisse (échelle logarithmique) les concentrations de médicament non marqué, et en ordonnée la liaison spécifique du radioligand (exprimée en %) (Figure 5).

Pour simplifier l'interprétation, nous avons utilisé la valeur  $pK_i$ , qui est le logarithme décimal négatif du  $K_i$ . Ainsi, plus le  $pK_i$  d'un médicament est important, plus son affinité est importante (42).

D'après l'équation de Cheng et Prusoff, on détermine la valeur du  $K_i$  par la formule suivante

$$K_i = \frac{CI_{50}}{\left(1 + \frac{L^*}{KD}\right)}$$

**Les paramètres requis sont manquants ou erronés.**

Où  $K_{50}$  la constante d'inhibition ;  $CI_{50}$  la concentration inhibitrice 50 ;  $L^*$  la concentration de ligand marqué et  $KD$  sa constante de Dissociation.

$$pKi = - \text{Log } K_i$$

**Les paramètres requis sont manquants ou erronés. Figure 5 : Courbe de compétition entre le radioligand  $L^*$  et le médicament non marqué**

Nous avons répertorié l'ensemble des valeurs  $pKi$  des psychotropes pour chaque récepteur étudié (récepteur potentiellement impliqué dans la genèse d'un diabète sous psychotrope d'après la littérature) : récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>2A</sub> et 5HT<sub>1A</sub>, histaminergiques H<sub>1</sub>, muscariniques M<sub>3</sub>, dopaminergiques D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, adrénnergiques  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ . Les données sont issues du moteur de recherche internet iPHACE (Integrative navigation in PHarmaCological spacE <http://cgl.imim.es/iphace/>) (39). Ce moteur de recherche répertorie les valeurs des  $pKi$ , enregistrées sur le site de IUPHAR (The International Union of Basic and Clinical Pharmacology) (43) et sur la base de données PDSP (Psychoactive Drug Screening Program) (44) de la NIMH (National Institut of Mental Health) étatsuniennes. Ces valeurs de  $pKi$  sont issues des différentes études pharmacodynamiques de "binding". Elles sont mises à jour régulièrement selon les données actuelles de la science.

Notre variable explicative principale est donc l'affinité sérotoninergique 5-HT<sub>2C</sub> ( $pKi$  5-HT<sub>2C</sub>). Lorsque plusieurs psychotropes étaient associés dans une même notification, nous avons retenu la valeur d'affinité 5-HT<sub>2C</sub> du psychotrope ayant la plus forte affinité. Cette hypothèse repose sur la notion de compétitivité entre deux médicaments sur un même récepteur. En effet au niveau pharmacodynamique, l'action pharmacologique prédominante est le plus souvent celle du psychotrope avec la plus forte affinité.

Les autres valeurs d'affinité sérotoninergique 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>1A</sub>, histaminergique H<sub>1</sub>, muscarinique M<sub>3</sub>, dopaminergique D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, adrénnergiques  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  ont été considérées comme des variables explicatives d'ajustement. De la même manière, nous avons considéré la valeur du psychotrope ayant la plus forte affinité dans chaque notification.

#### 2.3.2.2. Autres variables explicatives

Les autres variables incluses dans l'analyse sont les facteurs potentiellement associés au risque de diabète et disponibles dans Vigibase™: caractéristiques du patient (âge, genre, surpoids ou obésité), de la notification (délai entre la survenue de l'effet indésirable et la commercialisation du psychotrope ayant la plus forte affinité 5-HT<sub>2C</sub>, zone géographique, type de déclarant) et des coprescriptions (médicaments prescrits dans le diabète, médicaments connus pour induire diabète ou hyperglycémie). Nous avons ajusté notre modèle avec les médicaments prescrits dans le diabète afin de prendre en compte la susceptibilité à développer un diabète

Certaines variables n'étant pas directement disponibles dans Vigibase™, nous avons utilisé des proxys. Ainsi nous avons construit la variable "surpoids/obésité" en fonction de la présence dans la notification d'un motif de prescription type "surpoids" ou "obésité" ou la coprescription de médicaments anorexigènes (annexe 3). Les médicaments prescrits dans le diabète ont été recensés à partir du système de Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique ATC du WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (45). Nous avons sélectionné comme médicaments du diabète, les insulines, la metformine et ses dérivés, les sulfamides hypoglycémiantes, les inhibiteurs des alpha-glucosidases, les analogues de l'incrétine, les glitazones, la repaglinide, les inhibiteurs de la dipeptidyl dipeptidase 4 (DDP-4), ainsi que les associations entre ces différentes classes. Nous avons ajusté nos modèles statistiques avec les médicaments prescrits dans le diabète afin de prendre en compte la susceptibilité des patients à développer un diabète. Pour construire la variable "médicaments hyperglycémiantes", nous avons élaboré une liste de médicaments hyperglycémiantes à partir de la littérature scientifique (46–49) et du Guide des interactions médicamenteuses 2012 de La Revue Prescrire (50). Dans cette liste, on retrouve les corticoïdes et tétracosactide, les inhibiteurs de protéase du VIH, des inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques de la transcriptase inverse, des immunosuppresseurs (mycophenolate mofetil, ciclosporine, tacrolimus), des immunomodulateurs (interféron alpha), l'acide nicotinique, l'isotretinoïne, les agonistes  $\beta$ 2-adrénergiques et la théophylline, la pentamidine, l'asparaginase, les diurétiques thiazidiques, les  $\beta$ -bloquants, ainsi que leurs associations. La prise en compte des médicaments « hyperglycémiantes » dans les modèles statistiques permet d'ajuster sur les autres médicaments susceptibles d'induire un diabète.

Concernant le calcul du délai entre l'apparition de l'effet et la date de commercialisation, nous avons considéré la date de commercialisation du psychotrope ayant la plus forte affinité 5-HT<sub>2C</sub> lorsqu'il existait plusieurs psychotropes prescrits dans une même notification selon l'hypothèse de compétitivité au niveau des récepteurs

Enfin, nous avons regroupé les pays en 10 zones géographiques. Cette répartition a été déterminée à partir de la classification de l'"United Nations Statistics Division" (51). Cette classification établit 6 grandes zones géographiques : Afrique, Amériques, Asie du Sud-Est, Méditerranée orientale, Pacifique Occidentale et Europe. Du fait de la

surreprésentation des pays Européens et du Canada dans Vigibase®, nous avons considéré à un niveau de classification inférieur l'Europe et l'Amérique. Nous avons donc retenu les 10 zones géographiques suivantes : Afrique, Canada, Amérique Centrale et du Sud, Asie du Sud-Est, Méditerranée orientale, Pacifique Occidentale, Europe Méridionale, Europe Septentrionale, Europe Orientale et Europe Occidentale.

## 2.4. Circuit des données

### 2.4.1. Extraction des données de Vigibase™

L'extraction des données de la base a été réalisée en plusieurs étapes, en communiquant à distance avec le centre de pharmacovigilance d'Uppsala. Après envoi du projet d'étude, l'équipe du centre a réalisé différentes pré-requêtes pour estimer le nombre d'effets indésirables. Du fait de contraintes techniques (quantité de données importante à extraire), nous avons donc réduit notre requête aux critères suivants : tous les effets indésirables dont les variables âge et genre sont enregistrés pour les 15 psychotropes retenus, pour tous les pays sauf les Etats-Unis, sur la période du 01/01/1994 au 29/03//2013 (1994 est la date de la première description de diabète induit sous clozapine) en incluant toutes les variables disponibles dans la base, sans limite d'âge. A partir de cette requête, nous avons obtenu la base de données, contenant 110 459 notifications d'effets indésirables, le vendredi 29 Mars 2013.

### 2.4.2. Méthodes statistiques

#### 2.4.2.1. Analyse descriptives

L'analyse descriptive des variables qualitatives présente la fréquence des modalités pertinentes. L'analyse des variables quantitatives présente l'effectif, la moyenne, l'écart type. Pour les comparaisons entre groupes, nous avons utilisé en fonction des conditions des tests : le test de Chi<sup>2</sup> de Pearson ou exact de Fisher pour les variables qualitatives ; le test de Student pour les variables quantitatives de 2 groupes indépendants ou le test non paramétrique des rangs de Wilcoxon. Le seuil de signification des tests statistiques a été fixé à 5% en formulation bilatérale. Pour les variables explicatives quantitatives, affinité 5-HT<sub>2C</sub> (variable explicative principale), âge, délai depuis la commercialisation, nous avons vérifié l'hypothèse de log-linéarité, en vue de l'introduction de ces variables dans un modèle logistique multivariable. La variable affinité 5-HT<sub>2C</sub> ne respectant pas cette hypothèse, nous avons dû la catégoriser en 3 classes selon sa distribution : affinité 5-HT<sub>2C</sub> faible (pKi [4-7,54]), affinité moyenne (pKi [7,54-8,02]) et affinité forte (pKi [8,02-10,5]).

#### 2.4.2.2. Modélisation logistique

Nous avons réalisé différents modèles de régression logistique pour mettre en évidence une disproportionnalité d'affinité 5-HT<sub>2C</sub> entre les déclarations d'effets indésirables médicamenteux de type diabète et toutes les autres notifications.

Nous avons d'abord réalisé des modélisations bivariée avec la variable explicative principale (c'est à dire l'affinité 5-HT<sub>2C</sub> ou pKi 5-HT<sub>2C</sub>) et les facteurs potentiellement associés au risque de diabète (âge, genre, surpoids ou obésité, délai entre la survenue de l'effet indésirable et la commercialisation du psychotrope ayant la plus forte affinité 5-HT<sub>2C</sub>, zone géographique, type de déclarant, médicaments prescrits dans le diabète, médicaments connus pour induire diabète ou hyperglycémie).

Nous avons ensuite modélisé de façon multivariée, en ajustant sur la variable explicative principale (affinité 5-HT<sub>2C</sub>) et les facteurs potentiellement associés au risque de diabète (Modèle A).

Enfin un deuxième modèle (Modèle B), ajustait en plus, par rapport au modèle A, sur les autres affinités réceptorielles : sérotoninergiques 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>1A</sub>, histaminergiques H<sub>1</sub>, muscariniques M<sub>3</sub>, dopaminergiques D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> et adrénergiques  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ .

L'équation du modèle B multivarié initiale (avant la procédure pas-à-pas descendante) incluant l'ensemble des variables (valeurs d'affinités et autres facteurs potentiellement associés au risque de diabète) s'écrit de la manière suivante :

$$\text{Logit [P(Diabète=1|pKi5-HT}_{2C}, \text{ autres facteurs de confusions potentielles)]} = \beta_0 + \beta_1 \text{pKi5-HT}_{2C} + \beta_2 \text{pKi5HT}_{2A} + \beta_3 \text{pKi5HT}_{1A} + \beta_4 \text{pKiH}_1 + \beta_5 \text{pKiM}_3 + \beta_6 \text{pKiD}_2 + \beta_7 \text{pKiD}_3 + \beta_8 \text{pKi}\alpha_1 + \beta_9 \text{pKi}\alpha_2 + \beta_{10} \text{Age} + \beta_{11} \text{Genre} + \beta_{12} \text{Obésité} + \beta_{13} \text{DélaiCommercialisation} + \beta_{14} \text{MédicamentsDiabète} + \beta_{15} \text{MédicamentsHyperglycémiant} + \beta_{16} \text{TypeDéclarant} + \beta_{17} \text{RégionOMS}$$

$\beta$  : coefficient de régression

Pour la réalisation de ces différents modèles, les variables significative au seuil de 25% dans l'analyse bivariée et non corrélées avec la variable explicative principale (affinité 5-HT<sub>2C</sub>) ont été systématiquement introduites et conservées dans le modèle multivarié. La recherche d'interactions entre les variables pouvant conduire à des analyses séparées a été effectuée en fonction de la pertinence clinico-biologique, et conservée dans le modèle multivarié. Nous avons présenté les résultats des deux modèles multivariés après réalisation d'une procédure pas-à-pas descendante, en éliminant les variables non significatives au seuil de 5%. Pour ces deux modèles, nous avons testé leurs adéquations par le test de Hosmer et Lemeshow. L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SAS (SAS Institute, version 9.3, North Carolina, USA). Pour les modélisations nous avons utilisé la procédure "proc logistic" dans SAS. (Annexe 4).

#### 2.4.2.3. Etude Cas/Non cas

Pour répondre à notre objectif secondaire, nous avons complété notre analyse par une étude de type Cas/non cas. Cette méthode est dérivée du cas-témoin et largement

utilisée dans les bases de données de pharmacovigilance pour identifier ou confirmer un signal (52,53). Elle consiste en la recherche d'une disproportionnalité entre le couple médicament-effet indésirable (psychotrope et diabète) et l'ensemble des autres combinaisons médicaments-effets indésirables. Nous avons calculé le "Reporting Odds Ratio" (ROR) de l'effet indésirable avec un intervalle de confiance à 95% (IC 95%). Le tableau 2 présente la méthode pour le calcul du ROR. La méthode cas-non cas présente de nombreux avantages : montrer une association entre un médicament et un effet indésirable à partir d'une hypothèse pharmacodynamique et mettre en évidence des effets indésirable rares (54,55). Nous avons confronté pour chacun des médicaments étudiés leurs affinités 5-HT<sub>2C</sub> (pKi 5-HT<sub>2C</sub>) et leurs ROR pour l'effet indésirable de type diabète.

**Tableau 2 : Calcul du Reporting Odds Ratio (ROR)**

	Notifications avec l'effet indésirable de type "diabète"	Notifications sans l'effet indésirable de type "diabète"
Notifications avec le psychotrope suspect (exposé)	A	B
Notifications avec tous les autres psychotropes étudiés (non exposé)	C	D

A : Nombre de notifications de diabète induit associé avec le psychotrope étudié

B : Nombre de notifications des autres effets indésirables associé avec le psychotrope étudié

C : Nombre de notifications de diabète induit associé avec les autres psychotropes étudiés

D : Nombre de notifications des autres effets indésirables associé avec les autres psychotropes étudiés

ROR ("Reporting Odds Ratio") IC 95% = (A/C) / (B/D) (e<sup>±</sup>

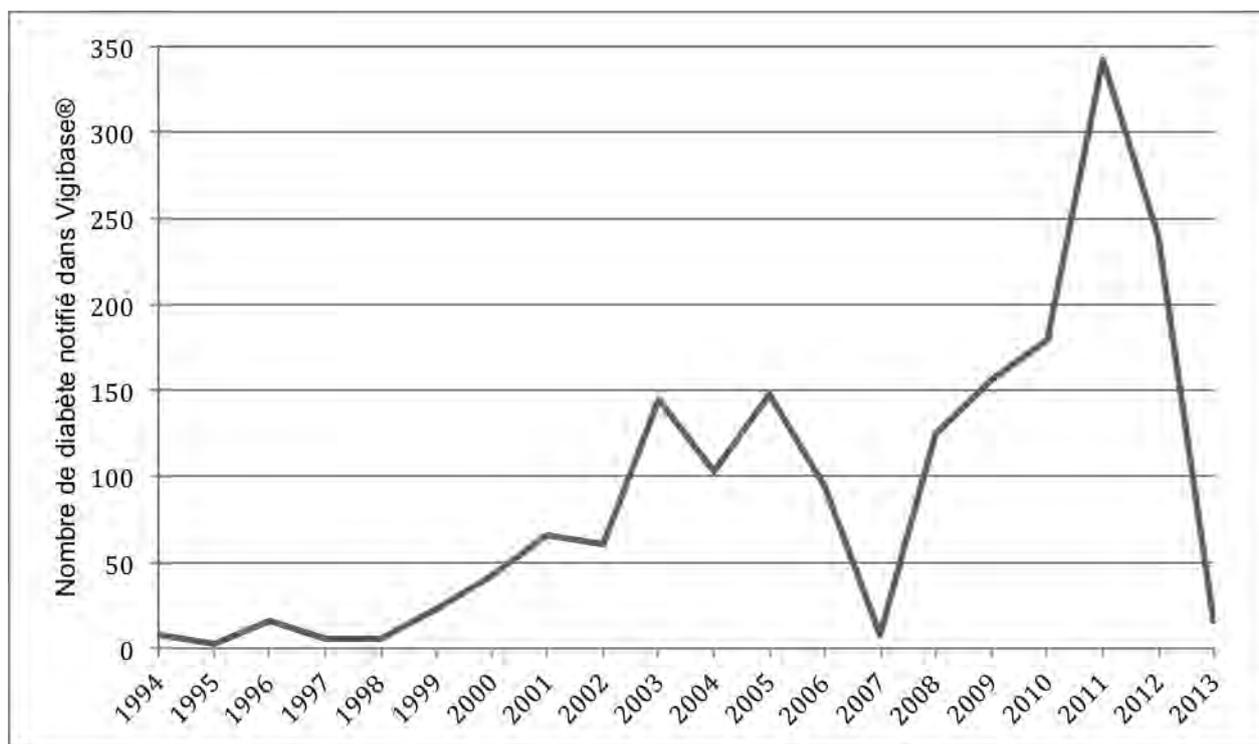
**Les paramètres requis sont manquants ou erronés.)** = AD/BC (e<sup>±</sup>  $\sqrt{(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d})}$ )

### 3. RESULTATS

#### 3.1. Analyse Descriptive

Sur la période d'étude, le centre OMS d'Uppsala a reçu 110 459 notifications d'effets indésirables pour les 15 psychotropes. Sur l'ensemble de ses notifications, 100 966 correspondait aux critères d'inclusion (âge et caractère "suspect" des médicaments). La majorité des déclarations concernaient la clozapine (n=41 939, 38%), suivi de la rispéridone (n=16 677, 15%), la fluoxétine (n=15 694, 14%) et l'olanzapine (n=14 682, 13%). Enfin 906 08 (9,5%) notifications présentaient 2 ou plus des 15 psychotropes étudiés.

Mille sept cent quatre vingt dix notifications (1,77%) contenaient un effet indésirable de type diabète. La moyenne d'âge de ces cas de diabète était de 42,9 ans (ET  $\pm 12,8$ ), avec 38,8% de femme (n=695). L'olanzapine était le psychotrope avec la plus forte proportion de diabète notifié (n=394, 3%). Depuis 1994, le nombre de diabètes déclarés a globalement augmenté avec un pic en 2011 (figure 6). La chute brutale observée en 2007 est due à un problème technique d'enregistrement des données (un nombre important d'effets indésirables n'a pu être enregistré dans Vigibase™ cette année là).



**Figure 6 : Evolution du Nombre de Diabète notifié pour les 15 psychotropes dans Vigibase® depuis 1994 (D'après les données de l'Uppsala Monitoring Centre)**

Le tableau 3 résume les caractéristiques des patients correspondant aux notifications de type diabète, et des patients présentant d'autres effets indésirables. Les cas de diabète concernaient des sujets en moyenne plus jeunes (42,9 ans vs 44,5 ans), de genre masculin (61,17%) ayant plus de médicaments hyperglycémiant, plus de médicaments prescrits dans le diabète, Les notifications de diabète provenaient majoritairement d'Europe, et plus particulièrement d'Europe septentrionale (52,51%), suivie de l'Europe occidentale (17,49%), puis du Canada (12,01%) et de la zone Pacifique Occidentale (11,84%).

**Tableau 3 : Caractéristiques des effets indésirables de type diabète et des autres effets indésirables**

Variable (n=100966)	Cas de diabète (n=1790)	Autre Effets indésirables (n=99176)	p
---------------------	-------------------------	-------------------------------------	---

Age (moyenne, <i>ET</i> )	42,90	12,85	44,48	17,30	<0,001
Année de déclaration (moyenne, <i>ET</i> )	2007	4,11	2006	5,55	<0,001
Délai depuis la commercialisation* (année) (moyenne, <i>ET</i> )	15,29	5,50	15,66	8,37	0,067
Genre					
Homme (n, %)	1095	61,17	50581	52,61	<0,001
Femme (n, %)	695	38,83	48595	49,00	
Médicaments hypoglycémisants (n, %)	170	9,50	1759	1,77	<0,001
Médicaments hyperglycémisants (n, %)	138	7,71	5711	5,76	<0,001
Médicaments anorexigènes (n, %)	3	0,17	164	0,17	0,999
Région OMS					<0,001
Europe occidentale (n, %)	313	17,49	24161	24,36	
Europe septentrionale (n, %)	940	52,51	37744	38,06	
Europe Méridionale (n, %)	67	3,74	7422	7,48	
Europe Orientale (n, %)	9	0,50	887	0,89	
Afrique (n, %)	12	0,67	605	0,61	
Amérique centrale/sud (n, %)	5	0,28	3982	4,02	
Canada (n, %)	215	12,01	7039	7,10	
Asie du Sud-Est (n, %)	15	0,84	2417	2,44	
Méditerranée Orientale (n, %)	2	0,11	305	0,31	
Pacifique Occidentale (n, %)	212	11,84	14614	14,74	
Type de déclarant					<0,001
Médecins (n, %)	793	44,30	43422	43,78	
Pharmaciens (n, %)	45	2,51	3725	3,76	
Autres professionnels de Santé (n, %)	79	4,41	4621	4,66	
Patients (n, %)	88	4,92	1547	1,56	
Littérature scientifique (n, %)	24	1,34	1560	1,57	
Hôpitaux (n, %)	114	6,37	11280	11,37	
Industrie (n, %)	87	4,86	4482	4,52	
Autres (n, %)	169	9,44	8980	9,05	
Inconnu (n, %)	391	21,84	19559	19,72	

ET : Ecart-type

\* Délai entre la date de l'effet indésirable et la date de commercialisation du psychotrope ayant la plus forte affinité 5-HT<sub>2C</sub> dans la notification

Nous n'avons pas mis en évidence de différence pour le délai entre la date de la première commercialisation et la date de déclaration de l'effet indésirable, et pour les médicaments prescrits comme anorexigènes. On retrouve une majorité de médecins parmi les déclarants, que ce soit pour les notifications de diabète (44,30%) ou pour les autres effets indésirables (43,48%).

La répartition du niveau d'affinité 5-HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>1A</sub>, histaminergiques H<sub>1</sub>, dopaminergiques D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, adrénérgiques  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  et muscarinergiques M<sub>3</sub> étaient en moyenne supérieures dans le groupe notification de diabète par rapport aux autres effets indésirables (tableau 4).

**Tableau 4: Affinités réceptorielles des psychotropes présents dans les notifications d'effets indésirables de type diabète et des autres effets indésirables**

Affinité réceptorielle (pKi)* †	Cas de diabète (n=1790)		Autre Effets indésirables (n=99176)		p
5-HT <sub>2C</sub> (n=100966) (n, %)					<0,001
Affinité faible [4-7,54]	267	14,92	39922	40,25	
Affinité moyenne ]7,54-8,02]	960	53,63	43952	44,32	
Affinité forte [8,02-10,5]	563	31,45	15302	15,43	
5HT <sub>2A</sub> (moyenne, ET) (n=100966)	8,39	0,58	8,13	1,00	<0,001
5HT <sub>1A</sub> (moyenne, ET) (n=100966)	6,41	0,52	6,22	0,85	<0,001
H <sub>1</sub> (moyenne, ET) (n=100966)	8,74	0,45	8,11	1,17	<0,001
D <sub>2</sub> (moyenne, ET) (n=100966)	7,22	0,63	6,96	1,15	<0,001
D <sub>3</sub> (moyenne, ET) (n=100941)	7,06	0,61	6,86	1,07	<0,001
α <sub>1</sub> (moyenne, ET) (n=100966)	7,92	0,62	7,72	1,03	<0,001
α <sub>2</sub> (moyenne, ET) (n=100966)	6,77	0,49	6,57	0,82	<0,001
M <sub>3</sub> (moyenne, ET) (n=99161)	7,13	0,89	6,62	1,15	<0,001

ET : Ecart-type

\*pKi caractérise l'affinité réceptorielle en Mole

†Pour chaque notification, lorsque plusieurs psychotropes étaient impliqués nous avons gardé la valeur d'affinité la plus forte

### 3.2. Analyse explicative

Nous avons mis en évidence une association statistiquement significative entre l'affinité 5-HT<sub>2C</sub> et les notifications de diabète. Cette association était d'autant plus forte que l'affinité est importante, comme objectivé dans l'analyse bivariée. Le tableau 5 présente les résultats de l'analyse bivariée.

**Tableau 5 : Analyse bivariée**

Variable (n=100966)	% de diabète (n=100966)	RC [IC 95%]	p
Affinité 5-HT <sub>2C</sub>			
Affinité 5-HT <sub>2C</sub> faible [4-7,54]	0,66	1	<0,001
Affinité 5-HT <sub>2C</sub> moyenne ]7,54-8,02]	2,14	3,27 [2,85-3,74]	
Affinité 5-HT <sub>2C</sub> forte [8,02-10,5]	3,55	5,50 [4,75-6,37]	
Age (année)			
[18-30]	1,29	1	<0,001
]30-45]	2,25	1,76 [1,54-2,01]	
]45-65]	2,16	1,69 [1,48-1,94]	

>65	0,65	0,50 [0,40-0,63]	
Délai depuis la commercialisation* (année)			
[0-10]	1,38	1	<0,001
]10-15]	2,09	1,53 [1,34-1,74]	
]15-20]	1,97	1,44 [1,25-1,65]	
>20	1,66	1,21 [1,05-1,40]	
Genre			
masculin		1	<0,001
féminin		0,66 [0,60-0,73]	
Médicaments prescrits dans le diabète			
non	1,64	1	<0,001
oui	8,81	5,81 [4,93-6,85]	
Médicaments hyperglycémiants			
non	1,74	1	<0,001
oui	2,36	1,37 [1,15-1,63]	
Type de déclarant			
Médecins	1,79	1	<0,001
Pharmaciens	1,19	0,66 [0,49-0,90]	
Autres professionnels de Santé	1,68	0,94 [0,74-1,18]	
Patients	5,38	3,12 [2,49-3,91]	
Littérature scientifique	1,52	0,84 [0,56-1,27]	
Hôpitaux	1,00	0,55 [0,45-0,67]	
Industrie	1,90	1,06 [0,85-1,33]	
Autres	1,85	1,03 [0,87-1,22]	
Inconnu	1,96	1,09 [0,97-1,24]	
Région OMS			
Europe occidentale	1,28	1	<0,001
Europe septentrionale	0,89	0,70 [0,53-0,91]	
Europe Méridionale	2,43	1,92 [1,69-2,18]	
Europe Orientale	1,00	0,78 [0,40-1,53]	
Afrique	1,94	1,53 [0,86-2,74]	
Amérique centrale/sud	0,13	0,10 [0,04-0,24]	
Canada	2,96	2,36 [1,98-2,81]	
Asie du Sud-Est	0,62	0,48 [0,29-0,81]	
Méditerranée Orientale	0,65	0,51 [0,12-2,04]	
Pacifique Occidentale	1,43	1,12 [0,94-1,34]	

RC : rapport de cote ; IC 95% : Intervalle de Confiance à 95% ; \* Délai entre la date de l'effet indésirable et la date de commercialisation du psychotrope ayant la plus forte affinité 5-HT<sub>2C</sub> dans la notification

En analyse bivariée (tableau 5), nous avons trouvé une association positive avec le critère de jugement principal pour un âge compris entre 18 et 65 ans. Par contre, chez le patient de plus de 65 ans cette association était inversée (RC=0,50 IC 95% [0,40-0,63]). Le genre féminin était associé négativement au critère de jugement. Pour la variable délai depuis la commercialisation, on observait une association positive après dix ans. Le fait d'avoir un médicament prescrit dans le diabète était fortement associé, ainsi que la présence de médicaments hyperglycémiants. Le type de déclarant notifiant le plus de diabète était le groupe des patients (RC= 3,12 IC 95% [2,49-3,91]). Au niveau des zones géographiques, l'Europe

méridionale et le Canada étaient les plus fortement associés à la notification de diabète. Le fait d'avoir un médicament prescrit pour le surpoids ou l'obésité n'était pas associé (RC= 1,01 [0.32-3.18]).

Le modèle A multivarié, avec ajustement sur les variables âge, genre, surpoids ou obésité, délai entre la survenue de l'effet indésirable et la commercialisation du psychotrope ayant la plus forte affinité 5-HT<sub>2C</sub>, zone géographique, type de déclarant, médicaments prescrits dans le diabète, médicaments connus pour induire des diabètes ou des hyperglycémies retrouvait l'association avec l'affinité 5-HT<sub>2C</sub> (tableau 6). Cette association était renforcée, après ajustement, sur les autres variables d'affinités : sérotoninergiques 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>1A</sub>, dopaminergiques D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, adrénergiques  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ , à l'exception de l'affinité histaminergiques H<sub>1</sub> et muscariniques M<sub>3</sub> (Modèle B). Les variables d'affinités "histaminergiques H<sub>1</sub>" et "muscariniques M<sub>3</sub>" étaient fortement corrélées avec la variable explicative principale et n'ont donc pas été incluses dans le modèle B. Les modélisations A et B ont renforcé les associations trouvées lors de l'analyse bivariée pour les différentes covariables (tableau 6).

### 3.3. Etude Cas/Non cas

L'étude cas/non-cas montre une différence de notifications de diabète entre les différents psychotropes (tableau 7). L'olanzapine (ROR=2,92 IC 95% [2,64-3,23]) et la clozapine (ROR=1,67 IC 95% [1,52-1,84]) sont associées positivement par rapport aux autres psychotropes au risque de notification de diabète. Nous avons représenté de façon graphique dans la figure 7, l'affinité de chaque médicament psychotrope selon le logarithme de son ROR. Cette confrontation permet de différencier graphiquement l'activité pharmacodynamique pour le récepteur 5-HT<sub>2C</sub> de ces médicaments : agoniste partiel, antagoniste ou agoniste inverse. Cette représentation graphique, nous permet d'émettre l'hypothèse d'un risque plus faible de diabète avec les médicaments antagonistes 5-HT<sub>2C</sub> par rapport aux autres psychotropes, principalement agoniste inverse 5-HT<sub>2C</sub>.

**Tableau 6 : Analyse logistique multivariée**

Variable	Modèle A <sup>†</sup> (n=100966)		Modèle B <sup>‡</sup> (n=100941)	
	RC [IC 95%]	p	RC [IC 95%]	p
Affinité 5-HT <sub>2C</sub>				
Affinité 5-HT <sub>2C</sub> faible [4-7,54]	1	<0,001	1	<0,001
Affinité 5-HT <sub>2C</sub> moyenne ]7,54-8,02]	2,98 [2,54-3,48]		3,15 [2,54-3,91]	
Affinité 5-HT <sub>2C</sub> forte [8,02-10,5]	5,85 [5,03-6,80]		7,07 [5,79-8,64]	
Age (année)				
[18-30]	1	<0,001	1	<0,001
]30-45]	1,67 [1,46-1,91]		1,71 [1,49-1,95]	

]45-65]	1,47 [1,28-1,70]		1,53 [1,33-1,76]	
>65	0,49 [0,38-0,63]		0,52 [0,41-0,67]	
Délai depuis la commercialisation* (année)				
[0-10]	1	<0,001	1	<0,001
]10-15]	1,31 [1,14-1,51]		1,45 [1,26-1,69]	
]15-20]	1,23 [1,04-1,44]		1,45 [1,21-1,73]	
>20	0,67 [0,56-0,81]		0,85 [0,69-1,04]	
Genre				
masculin/féminin	0,81 [0,73-0,89]	<0,001	0,83 [0,75-0,92]	<0,001
Médicaments prescrits dans le diabète				
non/oui	6,00 [5,04-7,15]	<0,001	5,79 [4,86-6,91]	<0,001
Médicaments hyperglycémiant				
non/oui	1,32 [1,09-1,56]	<0,001	1,35 [1,12-1,62]	<0,001
Type de déclarant				
Médecins	1	<0,001	1	<0,001
Pharmaciens	0,64 [0,47-0,87]		0,62 [0,45-0,84]	
Autres professionnels de Santé	0,79 [0,62-0,99]		0,75 [0,59-0,95]	
Patients	3,72 [2,90-4,79]		3,47 [2,70-4,46]	
Littérature scientifique	0,88 [0,58-1,34]		0,79 [0,52-1,20]	
Hôpitaux	0,65 [0,52-0,79]		0,72 [0,58-0,89]	
Industrie	1,46 [1,09-1,97]		1,47 [1,09-1,98]	
Autres	0,82 [0,67-0,99]		0,87 [0,72-1,06]	
Inconnu	0,67 [0,58-0,79]		0,78 [0,67-0,91]	
Région OMS				
Europe occidentale	1	<0,001	1	<0,001
Europe septentrionale	0,81 [0,62-1,06]		0,84 [0,64-1,10]	
Europe Méridionale	2,22 [1,91-2,58]		2,26 [1,95-2,63]	
Europe Orientale	0,52 [0,27-1,02]		0,52 [0,27-1,02]	
Afrique	1,46 [0,81-2,63]		1,55 [0,86-2,81]	
Amérique centrale/sud	0,09 [0,04-0,22]		0,09 [0,04-0,23]	
Canada	1,69 [1,39-2,05]		1,76 [1,44-2,14]	
Asie du Sud-Est	0,43 [0,25-0,73]		0,43 [0,25-0,73]	
Méditerranée Orientale	0,62 [0,15-2,52]		0,68 [0,17-2,80]	
Pacifique Occidentale	0,89 [0,72-1,12]		0,92 [0,74-1,15]	

RC : rapport de cote

IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%

\* Délai entre la date de l'effet indésirable et la date de commercialisation du psychotrope ayant la plus forte affinité 5-HT<sub>2C</sub> dans la notification

**†Modèle A** : Modèle logistique multivarié ajusté sur : âge, genre, surpoids ou obésité, délai entre la survenue de l'effet indésirable et la commercialisation du psychotrope ayant la plus forte affinité 5-HT<sub>2C</sub>, zone géographique, type de déclarant, médicaments prescrits dans le diabète, médicaments connues pour induire des diabètes ou des hyperglycémies

**‡Modèle B** : Modèle logistique multivarié ajusté sur : âge, genre, surpoids ou obésité, délai entre la survenue de l'effet indésirable et la commercialisation du psychotrope ayant la plus forte affinité 5-HT<sub>2C</sub>, zone géographique, type de déclarant, médicaments prescrits dans le diabète, médicaments connues pour induire des diabètes ou des hyperglycémies, l'affinité sérotoninergiques 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>1A</sub>, dopaminergiques D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, adrénérgiques  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  \*\*

\*\* l'affinité histaminergique H<sub>1</sub> et muscarinique M<sub>3</sub> étant fortement corrélée avec la variable explicative principale l'affinité sérotoninergique 5-HT<sub>2C</sub>, ces 2 variables n'ont pas été incluse dans le modèle C.

**Tableau 7: Associations entre les notifications de diabète et l'exposition aux 15 psychotropes selon le Reporting Odds Ratio (ROR)**

Psychotropes	Nombre de Cas (%)	ROR [IC 95%]
Olanzapine	584 (3,98)	2,92 [2,64-3,23]
Clozapine	967 (2,31)	1,67 [1,52-1,84]
Aripiprazole	75 (1,69)	0,95 [0,76-1,20]
Asénapine	2 (1,65)	0,93 [0,11-3,44]
Quétiapine	151 (1,63)	0,91 [0,77-1,08]
Rispéridone	200 (1,20)	0,63 [0,54-0,73]
Loxapine	8 (1,11)	0,62 [0,29-1,28]
Chlorpromazine	18 (0,62)	0,34 [0,21-0,55]
Agomelatine	5 (0,56)	0,31 [0,11-0,78]
Fluoxétine	42 (0,27)	0,13 [0,09-0,18]
Miansérine	4 (0,19)	0,10 [0,03-0,29]
Cyamémazine	2 (0,14)	0,10 [0,01-0,31]
Kétansérine	0	-
Methysergide	0	-
Sertindole	0	-

ROR ; Reporting Odds Ratio ; IC 95% Intervalle de Confiance à 95%

**Les paramètres requis sont manquants ou erronés.**

**Figure 7 : Affinité sérotoninergique 5-HT<sub>2C</sub> (pKi\*) en fonction du logarithme du Reporting Odds Ratio pour l'effet indésirable de type diabète**

## 4. DISCUSSION

### 4.1. Résultats marquants

Notre recherche a permis d'identifier une association entre le niveau d'affinité pour le récepteur sérotoninergique 5-HT<sub>2C</sub> de certains médicaments psychotropes et les notifications de diabète dans Vigibase™. Cette association était positive et croissante. Pour une affinité 5-HT<sub>2C</sub> moyenne (pKi compris entre [7,54-8,02]), l'association était de 3,15 (IC 95% [2,54-3,91]) et pour une affinité 5-HT<sub>2C</sub> forte (pKi compris entre [8,02-10,5]), l'association était de 7,07 (IC 95% [5,79-8,64]) après ajustement sur les principaux facteurs potentiellement associés au risque de diabète disponible dans Vigibase™ et les principales affinités réceptorielles des psychotropes étudiés. Ces résultats indiquent qu'une forte affinité sérotoninergique 5-HT<sub>2C</sub> est associée à un risque de diabète sous psychotropes.

L'étude Cas/non cas a permis de hiérarchiser les différents psychotropes à partir du Reporting Odds Ratio de l'effet indésirable de type diabète. L'olanzapine et la clozapine sont les deux psychotropes présentant la plus forte association aux notifications de diabète sous

psychotropes, suivis ensuite par les autres neuroleptiques de deuxième génération. Après confrontation de la valeur du Reporting Odds Ratio avec la valeur d'affinité correspondante, graphiquement il semblerait que deux groupes de psychotropes se différencient. Le groupe d'agonistes inverses 5-HT<sub>2C</sub> pourrait être plus associé aux notifications de diabète que le groupe d'antagonistes 5-HT<sub>2C</sub>.

## 4.2. Limites

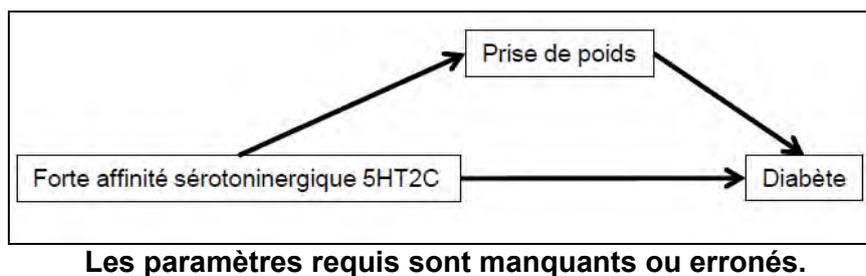
Notre étude présente plusieurs limites. D'abord, elle utilise les données issues de la base de pharmacovigilance de l'OMS Vigibase™. Les effets indésirables enregistrés dans la base souffrent d'une limite bien décrite en pharmacovigilance, la sous-notification (56). La sous-notification induit une baisse de l'estimation de la fréquence des cas de diabète médicamenteux. Cette sous-notification s'explique par l'intervention de plusieurs paramètres : le malade qui n'est pas qualifié pour reconnaître un diabète sous psychotropes ; le notificateur qui peut établir un diagnostic de diabète sans établir une relation avec le médicament ; l'effet indésirable de type diabète dont l'imputabilité n'est pas toujours facile à établir car pouvant apparaître après plusieurs années d'exposition médicamenteuse ; le mode de recueil qui peut être passif ou actif ; les facteurs humains et géographiques avec une notification plus importante dans les pays développés ; les médias ayant relayé par exemple auprès du grand public les risques de diabète sous olanzapine ; et enfin, le médicament dont les effets indésirables peuvent-être plus notifiés au début de sa commercialisation (57,58).

Un autre biais décrit en pharmacovigilance est le biais de notoriété. Le biais de notoriété est un biais de sélection dans lequel un cas a une plus forte probabilité d'être signalé à l'enquêteur s'il est exposé à un facteur connu ou perçu comme pouvant être la cause de l'événement étudié (59). Si l'imputabilité a été établie entre un médicament et un effet indésirable et que cette relation est largement connue, la notification d'effet indésirable risque d'augmenter par rapport à la période de temps où cette association n'était pas établie (60). Dans notre recherche, un biais de notoriété pour certains médicaments a probablement induit une surestimation de l'association entre l'affinité réceptorielle de ces médicaments et la notification de diabète. Il faut citer l'olanzapine et la clozapine, deux neuroleptiques de deuxième génération qui ont fait l'objet d'alertes de pharmacovigilance par les agences de régulation du médicament au début des années 2000 (61). La prise en compte des notifications liées à ces deux médicaments dans l'analyse de disproportionnalité a pu donc conduire à une surestimation de l'effet de l'affinité sérotoninergiques 5-HT<sub>2C</sub>. Cependant, ce biais de notoriété n'est probablement pas présent avec les autres psychotropes étudiés, comme la fluoxétine ou la miansérine, qui ne sont pas signalés comme pourvoyeurs de diabète médicamenteux.

La base de données Vigibase™ contient de nombreux effets indésirables, mais la qualité et l'exhaustivité des données n'est pas toujours assurée. Ainsi, nous avons réduit nos critères d'inclusion, aux notifications d'effets indésirables renseignant l'âge et le genre. Nous

faisons l'hypothèse que cette restriction a peut-être surestimé les cas de diabète par rapport aux autres effets indésirables. En effet, les notifications de diabète pourraient être mieux renseignées que les autres effets indésirables, parfois moins "graves".

Une autre limite, liée au manque d'exhaustivité de Vigibase™, est l'impossibilité de prendre en compte certains facteurs de confusion. En effet, certaines données comme les antécédents ou les comorbidités des patients (métaboliques et cardiovasculaires) ne sont pas enregistrés dans Vigibase™. Cependant, en utilisant la notification d'un motif de prescription type "surpoids" ou "obésité" ou la coprescription de médicaments anorexigènes, nous avons pu indirectement prendre en compte le surpoids et l'obésité de façon partielle. Cet ajustement présente pourtant ses limites, liés au manque de précision de déclarations enregistrées. Nous ne pouvons donc pas exclure une surestimation de l'association retrouvée. De plus, nous devons envisager que l'association entre l'affinité sérotoninergique et les notifications de diabète soit médiée par une augmentation du poids (figure 8). Certaines études ont établi un lien entre l'activité 5-HT<sub>2C</sub> et la prise de poids sous neuroleptiques (62,63).



**Figure 8: Relation causale asymétrique à 2 facteurs (Affinité 5-HT<sub>2C</sub> et Prise de poids)**

La durée d'exposition aux psychotropes non prise en compte dans l'analyse, constitue également un autre facteur d'ajustement potentiel important. Cette variable n'était pas remplie de façon précise et exhaustive dans Vigibase™. Nous envisageons de compléter notre analyse ultérieurement sur les données complète renseignant cette variable.

Dans notre demande d'extraction des données, nous avons été contraints pour des raisons techniques d'exclure les notifications provenant des Etats-Unis. Dans ce pays, la prévalence du diabète est plus importante en population générale, ainsi que la prévalence d'utilisation des neuroleptiques de deuxième génération. Ces différences par rapport au pays étudiés auraient pu modifier la force de l'association si les Etats-Unis avaient été inclus. De plus, de nombreuses notifications issues des Etats-Unis ne sont pas validées médicalement, ce qui aurait pu conduire à une surestimation de l'association, notamment par un biais de notoriété plus important pour l'olanzapine. En effet, plusieurs associations de patients ("class action") aux Etats-Unis ont mené des procès, fortement médiatisés, contre la firme commercialisant l'olanzapine, pour avoir caché les effets métaboliques et le risque de diabète sous ce neuroleptique.

Nous avons réalisé notre ajustement sur les niveaux d'affinité de seulement 15 psychotropes, alors que l'on connaît les valeurs pour plus de 80 médicaments, et qu'il existe probablement d'autres psychotropes affins pour le récepteur 5-HT<sub>2C</sub>. Du fait des contraintes de temps, l'extraction n'a pu être étendue à plus de 15 psychotropes. Notre étude sera donc complétée ultérieurement avec les valeurs d'affinités des autres médicaments.

Concernant l'étude cas/non-cas, les biais liés au choix du comparateur sont à souligner. Ce biais existe lorsqu'il existe compétition entre les médicaments (64) ou entre les événements (65). Dans notre étude, une compétition entre les médicaments fortement associés aux notifications de diabète (Olanzapine et Clozapine) et les autres psychotropes est probable. Cette compétition ne permet pas de faire ressortir clairement le signal de diabète (Reporting Odds Ratio significatif) pour les autres neuroleptiques de deuxième génération (agoniste inverse 5-HT<sub>2C</sub>). Nous envisageons donc de réaliser la même étude cas/non-cas en supprimant l'olanzapine et la clozapine (64). Un autre biais lié à la compétition entre les effets indésirables (diabète versus tous les autres effets indésirables) a induit une sous-estimation du Reporting Odds Ratio, lorsque le nombre de cas de diabète pour un médicament était très faible par rapport aux autres effets indésirables. Ce biais concerne la cyamémazine, la miansérine et l'agomélatine.

### 4.3. Points forts de l'étude

Malgré ces limites, notre étude présente de nombreux avantages. D'abord la base de données Vigibase™ est la plus vaste base mondiale de pharmacovigilance et permet ainsi d'étudier des effets indésirables rarement déclarés, comme le diabète. Elle assure ainsi une puissance nécessaire aux études de disproportionnalité. De plus, les notifications proviennent de différents pays, ce qui nous a permis de mettre en évidence une association avec certaines zones géographiques, comme l'Europe Méridionale ou le Canada.

La prise en compte des différentes affinités réceptorielles constitue un des intérêts majeurs de notre travail. Le modèle multivariable A est ajusté sur les facteurs potentiellement liés aux notifications de diabète. En ajustant en plus sur les affinités réceptorielles (modèle B), on renforce l'association entre l'affinité 5-HT<sub>2C</sub> et les notifications de diabète. La prise en compte simultanément des différents facteurs de confusion et des différentes affinités se démarque des méthodes précédemment utilisées sur le même sujet. En effet, ces travaux présentaient les corrélations une-à-une entre une affinité réceptorielle et le risque de diabète sans ajuster sur les autres facteurs de confusion (23,36). De plus, ces recherches utilisaient les résultats des essais cliniques pour établir le risque de diabète entre les différents psychotropes. A l'inverse, nous utilisons les données de pharmacovigilance, plus proche des conditions d'utilisations réelles d'utilisation des médicaments. Dans ces études de corrélation, les affinités histaminergiques H<sub>1</sub> et muscariniques M<sub>3</sub> étaient le plus souvent retrouvées comme associées au risque de diabète sous neuroleptiques. Dans notre étude, ces

deux affinités réceptorielles  $H_1$  et  $M_3$  étaient très fortement corrélées avec la variable explicative principale l'affinité sérotoninergique 5-HT<sub>2C</sub> et nous n'avons donc pas pu les prendre en compte dans l'analyse multivariée. Enfin, l'originalité de notre étude est de ne pas avoir limité l'analyse de l'affinité aux seuls médicaments neuroleptiques.

Au niveau pharmacodynamique, notre travail sur l'affinité 5-HT<sub>2C</sub> s'inscrit dans le contexte récent de recherche autour de l'effet pharmacologique de ce récepteur (66,67). En 2012, l'agence de régulation du médicament américaine, la Food and Drug Administration (FDA) a autorisé la commercialisation d'un agoniste 5-HT<sub>2C</sub>, la lorcasérine (68). Ce médicament est indiqué dans la prise en charge de l'obésité ou du surpoids avec comorbidité diabétique. Les travaux menés sur ce médicament agoniste 5-HT<sub>2C</sub> montre l'implication du récepteur 5-HT<sub>2C</sub> sur la régulation des paramètres glucidiques (69).

Plusieurs remarques doivent être formulées sur les résultats obtenus avec les facteurs de confusion potentiels. L'ajustement sur le délai entre la commercialisation du psychotrope et la date de l'effet indésirable permet de prendre en compte l'effet de la variation des notifications au cours du temps. Ainsi, un délai compris entre 10 et 20 ans est plus fortement associé aux notifications de diabète par rapport à un délai inférieur à 10 ans ou supérieur à 20 ans. En pharmacovigilance, cette variation du nombre de déclarations au cours du temps existe pour de nombreux médicaments. Ainsi, lorsqu'un nouveau médicament arrive sur le marché, les déclarations de nouveaux effets indésirables sont rares, puis au bout d'un certain temps des notifications apparaissent suite à un signal ou une alerte. Puis, une fois l'effet indésirable bien connu, le taux de notification diminue. On parle d'effet Weber en pharmacovigilance (70). L'analyse montre aussi une association avec les autres médicaments susceptibles de favoriser une notification de diabète (médicaments hyperglycémifiants) et les médicaments prescrits dans le diabète.

L'étude cas/non cas nous permet de hiérarchiser le risque de diabète pour les psychotropes étudiés. Nous observons de façon attendue une association plus importante avec l'olanzapine et la clozapine. La confrontation entre le Reporting Odds Ratio et l'affinité pour le récepteur 5-HT<sub>2C</sub> nous permet de compléter notre hypothèse pharmacodynamique. En dehors de l'association avec l'affinité, il semble ressortir graphiquement qu'une activité agoniste inverse pour le récepteur 5-HT<sub>2C</sub> est plus fortement associée aux notifications de diabète qu'une activité antagoniste 5-HT<sub>2C</sub>. Cette hypothèse demande à être vérifiée en prenant en compte la valeur précise d'activité intrinsèque de chaque psychotrope pour le récepteur 5-HT<sub>2C</sub>. Cette valeur est cependant difficile à se procurer et très variable en fonction des conditions expérimentales.

#### 4.4. Perspectives

Le résultat principal de notre étude (l'association positive et croissante entre l'affinité 5-HT<sub>2C</sub> et le risque de notification de diabète) va dans le même sens que d'autres études fondamentales. Ces études chez l'animal, déjà présentées dans l'introduction (28–31)

montrent que le "bloc" des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> provoquent des dysrégulations glycémiques. Un essai clinique chez l'homme, comparant la sensibilité à l'insuline entre un antagoniste 5-HT<sub>2C</sub> (la kétansérine) et un placebo, montrait une baisse de sensibilité avec la kétansérine (32).

Ce travail présente l'originalité d'inclure des données de pharmacodynamie fondamentale dans une étude de pharmacoépidémiologie. Cette approche s'inscrit dans les méthodes utilisant des bases de pharmacovigilance et étudiant les effets indésirables médicamenteux non plus par classe thérapeutique (antihypertenseurs, antidépresseurs...) mais en fonction de leurs mécanismes pharmacodynamiques, voire de leurs structures physico-chimiques (71). De la même manière qu'il existe en pharmacologie des études pharmacocinétique-pharmacodynamique, études dites "PK-PD", notre travail illustre une méthode d'étude de type pharmacoépidémiologie-pharmacodynamie, que nous pouvons appeler "étude PE-PD". Les résultats demandent à être confirmées par des études pharmacologique fondamentales, mais aussi par des études de cohortes avec le suivi des effets indésirables. De plus cette approche, doit être complétée en incluant les données d'activité et pas seulement d'affinité pour les récepteurs, afin de vérifier notre hypothèse d'un effet supérieur sur le risque de diabète des agonistes inverses 5-HT<sub>2C</sub>.

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
de Médecine Purpan



J.P. VINEL

**Vu, le président du Jury  
Pr Olivier Rascol**



## RÉFÉRENCES

1. Starrenburg FCJ, Bogers JPAM. How can antipsychotics cause Diabetes Mellitus? Insights based on receptor-binding profiles, humoral factors and transporter proteins. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* 2009 ; 24 :164- 170.
2. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, Henderson DC, Sernyak MJ, Davidson M, et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65:4- 18.
3. Haupt DW. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 2006; 16:149- 155.
4. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004; 27:1047- 1053.
5. Cassidy F, Ahearn E, Carroll BJ. Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients. *Am J Psychiatry.* 1999; 156:1417- 1420.
6. Boehm G, Racoosin JA, Laughren TP, Katz R. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes: response to consensus statement. *Diabetes Care.* 2004; 27:2088- 2089.
7. Moons T, Claes S, Martens GJM, Peuskens J, Van Loo KMJ, Van Schijndel JE, et al. Clock genes and body composition in patients with schizophrenia under treatment with antipsychotic drugs. *Schizophr Res.* 2011; 125:187- 193.
8. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2008; 31:2383- 2390.
9. Kabinoff GS, Toalson PA, Healey KM, McGuire HC, Hay DP. Metabolic Issues With Atypical Antipsychotics in Primary Care: Dispelling the Myths. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2003; 5:6- 14.
10. Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, Melson AK, Schweiger JA, Cooper BP, et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2002; 59:337- 345.
11. Caro JJ, Ward A, Levinton C, Robinson K. The risk of diabetes during olanzapine use compared with risperidone use: a retrospective database analysis. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63:1135- 1139.
12. Citrome L, Jaffe A, Levine J, Allingham B, Robinson J. Relationship between antipsychotic medication treatment and new cases of diabetes among psychiatric inpatients. *Psychiatr Serv Wash DC.* 2004; 55:1006- 1013.
13. Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA, Wang R, Nasrallah HA. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63:920- 930.
14. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment--pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther.* 2010; 125:169- 179.

15. Meyer JM, Davis VG, Goff DC, McEvoy JP, Nasrallah HA, Davis SM, et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase 1. *Schizophr Res.* 2008; 101:273- 286.
16. Keskiner A, el-Toumi A, Bousquet T. Psychotropic drugs, diabetes and chronic mental patients. *Psychosomatics.* 1973; 14:176- 181.
17. Andersohn F, Schade R, Suissa S, Garbe E. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry.* 2009; 166:591- 598.
18. Kivimäki M, Hamer M, Batty GD, Geddes JR, Tabak AG, Pentti J, et al. Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care.* 2010; 33:2611- 2616.
19. Levkovitz Y, Ben-Shushan G, Hershkovitz A, Isaac R, Gil-Ad I, Shvartsman D, et al. Antidepressants induce cellular insulin resistance by activation of IRS-1 kinases. *Mol Cell Neurosci.* 2007; 36:305- 312.
20. Flechtner-Mors M, Jenkinson CP, Alt A, Adler G, Ditschuneit HH. Metabolism in adipose tissue in response to citalopram and trimipramine treatment--an in situ microdialysis study. *J Psychiatr Res.* 2008; 42:578- 586.
21. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008; 9:367- 377.
22. Humphrey P. Rang, Maureen M. Dale, James M. Ritter, Rod J. Flower, Graeme Henderson. *Rang & Dale's Pharmacology.* 7th Edition. Churchill Livingstone; 2011. 792 p.
23. Silvestre JS, Prous J. Research on adverse drug events. I. Muscarinic M3 receptor binding affinity could predict the risk of antipsychotics to induce type 2 diabetes. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2005; 27:289- 304.
24. Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand.* 2009; 119:171- 179.
25. Kazes M, Danion JM, Grangé D, Pradignac A, Simon C, Burrus-Mehl F, et al. Eating behaviour and depression before and after antidepressant treatment: a prospective, naturalistic study. *J Affect Disord.* 1994; 30:193- 207.
26. Garland EJ, Remick RA, Zis AP. Weight gain with antidepressants and lithium. *J Clin Psychopharmacol.* 1988; 8:323- 330.
27. Giorgetti M, Tecott LH. Contributions of 5-HT(2C) receptors to multiple actions of central serotonin systems. *Eur J Pharmacol.* 2004; 488:1- 9.
28. Hahn M, Chintoh A, Giacca A, Xu L, Lam L, Mann S, et al. Atypical antipsychotics and effects of muscarinic, serotonergic, dopaminergic and histaminergic receptor binding on insulin secretion in vivo: an animal model. *Schizophr Res.* 2011; 131:90- 95.
29. Nonogaki K, Strack AM, Dallman MF, Tecott LH. Leptin-independent hyperphagia and type 2 diabetes in mice with a mutated serotonin 5-HT2C receptor gene. *Nat Med.* 1998; 4:1152- 1156.
30. Wade JM, Juneja P, MacKay AW, Graham J, Havel PJ, Tecott LH, et al. Synergistic impairment of glucose homeostasis in ob/ob mice lacking functional serotonin 2C receptors. *Endocrinology.* 2008; 149:955- 961.

31. Qiu J, Xue C, Bosch MA, Murphy JG, Fan W, Rønnekleiv OK, et al. Serotonin 5-hydroxytryptamine<sub>2C</sub> receptor signaling in hypothalamic proopiomelanocortin neurons: role in energy homeostasis in females. *Mol Pharmacol*. 2007; 72:885- 896.
32. Gilles M, Wilke A, Kopf D, Nonell A, Lehnert H, Deuschle M. Antagonism of the serotonin (5-HT)<sub>2</sub> receptor and insulin sensitivity: implications for atypical antipsychotics. *Psychosom Med*. 2005; 67:748- 751.
33. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry*. 2008; 13:27- 35.
34. Coccorello R, Moles A. Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced metabolic derangement: clues for understanding obesity and novel drug design. *Pharmacol Ther*. 2010; 127:210- 251.
35. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2001; 158:360- 369.
36. Matsui-Sakata A, Ohtani H, Sawada Y. Receptor occupancy-based analysis of the contributions of various receptors to antipsychotics-induced weight gain and diabetes mellitus. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2005; 20:368- 378.
37. Chaouloff F, Jeanrenaud B. 5-HT<sub>1A</sub> and alpha-2 adrenergic receptors mediate the hyperglycemic and hypoinsulinemic effects of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin in the conscious rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987;243:1159- 1166.
38. Sim Y-B, Park S-H, Kang Y-J, Kim S-M, Lee J-K, Jung J-S, et al. The regulation of blood glucose level in physical and emotional stress models: possible involvement of adrenergic and glucocorticoid systems. *Arch Pharm Res*. 2010;33:1679- 1683.
39. iPHACE [Internet]. [cité 9 mai 2013]. Disponible sur: <http://agave.health.unm.edu/iphace/main.php?text=fluoxetine&source=all>
40. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000; 356:1255- 1259.
41. the Uppsala Monitoring Centre - VigiBase™ [Internet]. [cité 2 juin 2013]. Disponible sur: <http://www.umc-products.com/DynPage.aspx?id=73590&mn1=1107&mn2=1132>
42. Landry Y, Gies J-P. *Pharmacologie Des cibles vers l'indication thérapeutique*. Dunod. 2009.
43. IUPHAR - International Union of Basic and Clinical Pharmacology [Internet]. [cité 9 mai 2013]. Disponible sur: <http://www.iuphar.org/>
44. PDSP - Home Page [Internet]. [cité 9 mai 2013]. Disponible sur: <http://pdsp.med.unc.edu/indexR.html>
45. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cité 2 juin 2013]. Disponible sur: [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/)
46. Pandit MK, Burke J, Gustafson AB, Minocha A, Peiris AN. Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Ann Intern Med*. 1993; 118:529- 539.
47. Chan JC, Cockram CS, Critchley JA. Drug-induced disorders of glucose metabolism. Mechanisms and management. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp*. 1996; 15:135- 157.

48. Luna B, Feinglos MN. Drug-induced hyperglycemia. *JAMA J Am Med Assoc.* 2001; 286:1945- 1948.
49. 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.
50. La Revue Prescrire. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses : Comprendre et décider. *Rev Prescrire;* 2012.
51. United Nations Statistics Division- Standard Country and Area Codes Classifications (M49) [Internet]. [cité 3 juin 2013]. Disponible sur: <http://unstats.un.org/unsd/methods/m49/m49regnf.htm#europe>
52. Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in pharmacovigilance. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp.* 1994; 10:93- 102.
53. Lugardon S, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Upper gastrointestinal adverse drug reactions and cyclo-oxygenase-2 inhibitors (celecoxib and rofecoxib): a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004; 60 :673- 677.
54. 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.
55. 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.
56. Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Bégaud B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol.* 1997; 43:177- 181.
57. Bégaud B. Analyse d'incidence en Pharmacovigilance, application à la notification spontanée. ARME-PE. 1992.
58. Van Puijenbroek EP, van Grootheest K, Diemont WL, Leufkens HG, Egberts AC. Determinants of signal selection in a spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 52:579- 586.
59. Bégaud B. Dictionnaire de Pharmacoépidémiologie. 3ème édition. ARME-Pharmacovigilance; 1998.
60. Pariente A, Gregoire F, Fourier-Reglat A, Haramburu F, Moore N. Impact of safety alerts on measures of disproportionality in spontaneous reporting databases: the notoriety bias. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp.* 2007; 30:891- 898.
61. Safety Alerts for Human Medical Products > Zyprexa (olanzapine) Mar 2004 [Internet]. [cité 6 juin 2013]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166542.htm>
62. Reynolds GP, Zhang Z-J, Zhang X-B. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene polymorphism. *The Lancet.* 2002; 359:2086- 2087.
63. Wallace TJ, Zai CC, Brandl EJ, Muller DJ. Role of 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene variants in antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2011; 4:83- 93.

64. 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 Int J Med Toxicol Drug Exp.* 2012; 35:855- 864.
65. 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 Int J Med Toxicol Drug Exp.* 2013;
66. Millan MJ. Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptors as a target for the treatment of depressive and anxious states: focus on novel therapeutic strategies. *Thérapie.* 2005; 60:441- 460.
67. Wade JM, Juneja P, MacKay AW, Graham J, Havel PJ, Tecott LH, et al. Synergistic impairment of glucose homeostasis in ob/ob mice lacking functional serotonin 2C receptors. *Endocrinology.* 2008; 149:955- 961.
68. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Internet]. [cité 7 juin 2013]. Disponible sur: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>
69. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler MC, Sanchez M, Zhang J, et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obes Silver Spring Md.* 2012; 20:1426- 1436.
70. Moulis G, Sommet A, Durrieu G, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L, et al. Trends of reporting of « serious » vs. « non-serious » adverse drug reactions over time: a study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol.* 2012; 74:201- 204.
71. 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.

# ANNEXES

**Annexe 1 : Exemple de fiche française de déclaration d'un effet indésirable médicamenteux**

**DECLARATION D'UN EFFET INDESIRABLE MEDICAMENTEUX**

PATIENT : Nom (3 premières lettres) Prénom (première lettre)

Date de Naissance: Sexe  M  F Département de

Poids (kg) : Taille (cm) : Antécédents : résidence

Patient hospitalisé à cause de l'effet indésirable :  oui  non

MEDICAMENT(S), suspects ou non

Dénomination	Posologie / voie	Date de début de prise	Si arrêt, date de fin de prise	Motif de prescription

**EFFET(S) INDESIRABLE(S)**

Effet(s) indésirable(s)	Date de survenue	Date de fin éventuelle	Evolution <i>(favorable, séquelles, décès, non encore rétabli, interruption de grossesse, malformation, inconnue)</i>

Description du cas : *clinique, chronologie des événements, traitement correcteur éventuel, diagnostics différentiels éliminés, récurrence des troubles en cas de réintroduction du médicament ou d'un médicament apparenté, .... Le cas*

**PRATICIEN DECLARANT** e-mail :

Téléphone :

Cachet

Fait à \_\_\_\_\_ ,  
le \_\_\_\_\_

## Que peut vous apporter le Centre de Pharmacovigilance de Toulouse ?

### LES REPONSES A VOS QUESTIONS SUR LE MEDICAMENT *(voir coordonnées ci-dessous)*

Le Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance est au service de tous les professionnels de santé des secteurs hospitaliers et libéraux de la région Midi-Pyrénées (médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, infirmiers, kinésithérapeutes, préparateurs en pharmacie,...) pour tout sujet concernant le Médicament:

- ◆ **Recueil et analyse** de toute suspicion d'effet indésirable dû à un médicament afin d'établir le lien de causalité
- ◆ **Réponse à vos questions sur le médicament :**
  - Effets indésirables médicamenteux
  - Posologie, indications, contre-indications,...
  - Interactions médicamenteuses.
- ◆ **Aide à la prescription** chez les populations à risque (insuffisants rénaux, sujets âgés, enfants, femme enceinte ou allaitant...)
- ◆ **Evaluation des risques** d'une exposition médicamenteuse pendant la **grossesse** et aide à la prescription chez la **femme enceinte ou allaitant**
- ◆ Diffusion gratuite trimestrielle du Bulletin d'Informations sur le Médicament ([www.bip31.fr](http://www.bip31.fr)). A demander en indiquant votre adresse e-mail

### DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES AU CRPV

La Pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation de médicaments (**ou des produits apparentés, y compris médicaments dérivés du sang**).

**QUI DOIT DECLARER ?** *Tous les professionnels de santé*

**QUE FAUT-IL DECLARER ?** **Tout effet indésirable** susceptible d'être dû à un médicament (prescrit ou non par le praticien notificateur). La déclaration **des effets indésirables "GRAVES<sup>1</sup>"** ou **"INATTENDUS<sup>2</sup>"** au Centre Régional de Pharmacovigilance est obligatoire (décret du 13/03/1995) :

**1 Effet indésirable "GRAVE"** est un effet :

- entraînant ou prolongeant une hospitalisation,
- entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables,
- déterminant une anomalie ou une malformation congénitale
- mettant en danger la vie du patient
- entraînant la mort.

**2 Effet indésirable inattendu** : non répertorié dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (Dictionnaire Vidal®).

### COMMENT DECLARER ?

Soit par **courrier** : *par une simple lettre accompagnée du compte-rendu (anonyme) d'hospitalisation ou de consultation, ou à l'aide de la fiche de déclaration au verso au :*

Professeur Jean-Louis MONTASTRUC  
Service de Pharmacologie Clinique - Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance  
Faculté de Médecine  
37, allées Jules-Guesde  
31000 TOULOUSE

Soit par **téléphone** : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique)

Soit par **fax** : 05 61 25 51 16

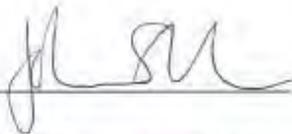
Soit par **E-mail** : [pharmacovigilance.toulouse@cict.fr](mailto:pharmacovigilance.toulouse@cict.fr)

Soit en ligne : <http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>

### SI VOUS SOUHAITEZ RECEVOIR LE BULLETIN TRIMESTRIEL D'INFORMATION DE PHARMACOVIGILANCE

Merci de nous signaler votre adresse courriel à [jean-louis.montastruc@univ-tlse3.fr](mailto:jean-louis.montastruc@univ-tlse3.fr)

**Annexe 2 : Attestation de formation sur la Pharmacovigilance au centre OMS d'Uppsala**

	WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring	
<b>ATTENDANCE CERTIFICATE</b>		
<b>Training Course on Pharmacovigilance - the Study of Adverse Drug Reactions &amp; Related Problems</b>		
We hereby certify that		
<b>Francois Montastruc</b>		
has attended Module I of the training course on Pharmacovigilance - the Study of Adverse Drug Reactions & Related Problems, held in Uppsala, Sweden from 20 May- 29 May 2013		
The content of the course was as follows:		
<b>Module I</b> 8 days Introduction to ADRs - Spontaneous adverse reaction reporting.		
		
<b>Mr Antonio Mastroianni</b>	<b>Mrs Elki Sollenbring/Mrs Johanna Stenlund</b>	
<b>Head of PVS Department</b> Uppsala Monitoring Centre	<b>Course Managers</b> Uppsala Monitoring Centre	

### **Annexe 3 : Médicaments anorexigènes retenus**

Phentermine

Fenfluramine

Amfepramone

Dexfenfluramine

Mazindol

Etilamfetamine

Cathine

Clobenzorex

Mefenorex

Fenproporex

Sibutramine

Ephedrine, combinations

Phenmetrazine

Phendimetrazine

Orlistat

Rimonabant

Benfluorex

## Annexe 4 : Commandes SAS des modèles initiaux (avant procédure descendante)

- Analyse bivariée

```
proc logistic data=m2.table descending;  
class t5-HT2C (ref='1') / param=ref;  
model maxdiabete=t5-HT2C;  
run;
```

- Analyse multivariée (Modèle A)

```
proc logistic data=m2.table descending;  
class t5-HT2C (ref='1') / param=ref;  
class qage (ref='1') / param=ref;  
class qdureecom (ref='1') / param=ref;  
class declarant (ref='1') / param=ref;  
class omsReg (ref='10') / param=ref;  
model maxdiabete=t5-HT2C qage gender qdureecom meddiabete hyperG  
obese declarant omsReg ;  
run;
```

- Analyse multivariée (Modèle B)

```
proc logistic data=m2.table descending;  
class t5-HT2C (ref='1') / param=ref;  
class qage (ref='1') / param=ref;  
class qdureecom (ref='1') / param=ref;  
class declarant (ref='1') / param=ref;  
class omsReg (ref='10') / param=ref;  
model maxdiabete=t5-HT2C pKi5HT2A pKi5HT1A pKiD2 pKiD3 pKialpha1  
pKialpha2 qage gender qdureecom meddiabete hyperG obese declarant  
omsReg ;  
run;
```

# 5-HT<sub>2C</sub> Serotonin receptor affinity and risk of drug-induced diabetes: a Pharmacoepidemiology-Pharmacodynamic study in Vigibase™

François Montastruc

## ABSTRACT

**Background:** Pharmacodynamic mechanisms of diabetes with antipsychotic drugs are not established. According to several studies of basic pharmacology, we hypothesized involvement of 5-HT<sub>2C</sub> serotonin receptor in the genesis of these diabetes.

**Objective :** To evaluate the association between the level of affinity for the 5-HT<sub>2C</sub> receptor of some psychotropics and reporting of diabetes into Vigibase®, the WHO monitoring database of pharmacovigilance, during the period from 01/01/1994 to 29/03/2013.

**Methods :** We estimated disproportionality between reports of diabetes and the 5-HT<sub>2C</sub> serotonergic affinity of 15 psychotropics adjusted for potential confounding factors (Model A) and other affinity receptor values (5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>1A</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>,  $\alpha$ <sub>1</sub> et  $\alpha$ <sub>2</sub>) (Model B) by a logistic regression.

**Results:** Among the 100,966 notifications, 1,790 (1.77%) involved an adverse drug reaction of diabetes. We found a significant and growing association between 5-HT<sub>2C</sub> affinity and notifications of diabetes. With Model A, compared to a low 5-HT<sub>2C</sub> affinity (reference), the odds ratio (OR) for middle 5-HT<sub>2C</sub> affinity was 2.98 (95% CI [2.54 to 3.48]) and 5.85 (95% CI [5.03 to 6.80]) for high 5-HT<sub>2C</sub> affinity. This association was strengthened with the model B: OR = 3.15 (95% CI [2.54 to 3.91]) for a middle affinity, OR = 7.07 [5.79 to 8.64] for a high affinity.

**Conclusions:** This work gives an example of a pharmacoepidemiology-pharmacodynamic (PE-PD study) method. It establishes an association between the 5-HT<sub>2C</sub> affinity and notifications of diabetes in Vigibase ®. Further studies including pharmacodynamic activities for 5-HT<sub>2C</sub> receptors could complete this approach.

**Keywords:** 5-HT<sub>2C</sub>, drug affinity, diabetes, Vigibase ®, disproportionality

**Affinité sérotoninergique 5-HT<sub>2C</sub> et  
risque de diabète médicamenteux :  
étude de Pharmacoépidémiologie-Pharmacodynamie dans la base de  
PharmacoVigilance de l'OMS**

---

RESUME EN FRANÇAIS :

**Contexte** : Les mécanismes pharmacodynamiques à l'origine des diabètes médicamenteux sous neuroleptiques ne sont pas clairement établis. Des données pharmacodynamiques expérimentales nous ont conduits à faire l'hypothèse d'une implication du récepteur sérotoninergique 5-HT<sub>2C</sub>.

**Objectif** : Evaluer une association entre le niveau d'affinité pour le récepteur 5-HT<sub>2C</sub> de certains psychotropes et la notification d'un diabète avec ces médicaments.

**Méthodes** : A partir de la base de données de pharmacovigilance de l'OMS, Vigibase™, nous avons identifié les observations enregistrées durant la période du 01/01/1994 au 29/03/2013, correspondant à une liste de 15 médicaments psychotropes d'affinité 5-HT<sub>2C</sub> connue. Nous avons recherché une disproportionnalité entre le niveau d'affinité 5-HT<sub>2C</sub> et la notification de diabète à l'aide de modèles de régression logistique. Le premier modèle ajustait sur les facteurs cliniques de confusion (Modèle A) et le deuxième intégrait, en plus, les autres affinités réceptorielles (5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>1A</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, α<sub>1</sub> et α<sub>2</sub>).

**Résultats** : Parmi les 100 966 notifications, 1 790 (1,77%) correspondaient à un effet indésirable de type diabète médicamenteux. Nous avons retrouvé une association significative et croissante entre le niveau d'affinité 5-HT<sub>2C</sub> et les notifications de diabète. Dans le modèle A, par rapport à une affinité 5-HT<sub>2C</sub> faible (référence), le rapport de cote (RC) pour une affinité 5-HT<sub>2C</sub> moyenne était de 2,98 (IC 95% [2,54-3,48]) et celui pour une affinité 5-HT<sub>2C</sub> importante de 5,85 (IC 95% [5,03-6,80]). Ces résultats étaient renforcés par le modèle B : RC = 3,15 (IC 95% [2,54-3,91]) pour une affinité moyenne, RC = 7,07 [5,79-8,64] pour une affinité importante.

**Conclusions** : Ce travail illustre une méthode d'étude de type pharmacoépidémiologie-pharmacodynamie (étude PV-PD). Il établit une association entre le niveau d'affinité 5-HT<sub>2C</sub> et les notifications de diabète dans Vigibase™. Des études intégrant le niveau d'activité d'autres médicaments pour le récepteur 5-HT<sub>2C</sub> pourront compléter cette étude.

**Mots clés** : 5-HT<sub>2C</sub>, affinité, diabète, Vigibase™, disproportionnalité

---

TITRE EN ANGLAIS : 5-HT<sub>2C</sub> Serotonin receptor affinity and risk of drug-induced diabetes: a Pharmacoepidemiology-Pharmacodynamic study in Vigibase™

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

---

MOTS-CLES : 5-HT<sub>2C</sub>, affinité, diabète, Vigibase®, disproportionnalité

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier, Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, UMR INSERM 1027

Faculté de Médecine Toulouse-Purpan, 37 Allées Jules-Guesde 31000 Toulouse

---

Directeur de thèse : Dr Maryse Lapeyre-Mestre