



THÈSE

En vue de l'obtention du DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier

Présentée et soutenue par
Sibylle DE GERMAY

Le 6 novembre 2020

Comorbidités et prise en charge médicamenteuse des patients parkinsoniens : approche en pharmaco-épidémiologie et en pharmacovigilance.

Ecole doctorale : **BSB - Biologie, Santé, Biotechnologies**

Spécialité : **PHARMACOLOGIE**

Unité de recherche :

LEASP - Laboratoire d'Epidémiologie et Analyses en santé publique

Thèse dirigée par

Jean-Louis MONTASTRUC et Maryse LAPEYRE-MESTRE

Jury

M. Dominique DEPLANQUE, Rapporteur

M. Alexis ELBAZ, Rapporteur

M. Francesco SALVO, Examineur

Mme Agnès SOMMET, Examinatrice

M. Jean-Louis MONTASTRUC, Directeur de thèse

Mme Maryse LAPEYRE-MESTRE, Directrice de thèse

THESE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE TOULOUSE

Délivré par l'Université Toulouse III Paul Sabatier

Présentée et soutenue par

Sibylle de GERMAY

le 6 Novembre 2020

Comorbidités et prise en charge médicamenteuse des patients parkinsoniens : approche en Pharmaco- épidémiologie et en Pharmacovigilance

Ecole doctorale : **BSB - Biologie, Santé, Biotechnologies**

Spécialité : **PHARMACOLOGIE**

Unité de recherche : LEASP - Laboratoire d'Epidémiologie et Analyses en santé publique,
équipe de Pharmacoépidémiologie

Directeurs de thèse

Madame le Docteur Maryse LAPEYRE-MESTRE, Toulouse

Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC, Toulouse

Jury

Rapporteurs

Monsieur le Professeur Dominique DEPLANQUE, Lille

Monsieur le Docteur Alexis ELBAZ, Paris

Examineurs

Madame la Professeur Agnès SOMMET, Toulouse

Monsieur le Docteur Francesco SALVO, Bordeaux

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Dominique Deplanque, rapporteur de ma Thèse

Je suis très honorée que vous ayez accepté d'évaluer mon travail de thèse et je vous remercie pour toutes les remarques constructives et positives formulées dans votre rapport. Je vous prie de croire en l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Alexis Elbaz, rapporteur de ma Thèse

Je vous suis sincèrement reconnaissante d'avoir accepté d'être rapporteur de ma thèse et de m'avoir fait profiter, au travers de vos questions, de vos réflexions et de votre expérience dans le domaine de la maladie de Parkinson. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Francesco Salvo, examinateur

Cher Francesco, je te remercie d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse. Ton expertise en pharmacologie et en pharmaco-épidémiologie enrichira assurément la réflexion autour de mes travaux de Thèse. Je te remercie aussi pour tes conseils tout au long de mon internat grâce aux différents événements de pharmacologie où nous nous sommes retrouvés.

A Madame le Professeur Agnès Sommet, examinateur

Chère Agnès, je te remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Je te remercie aussi pour ta franchise et ta justesse au cours de nos différents échanges. J'ai pu, au cours de cette dernière année de thèse, apprécier les occasions que nous avons eu de travailler ensemble. Merci pour tous ces moments qui m'ont permis de m'enrichir de ton expérience et de ton esprit critique.

A Madame le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre, directrice de Thèse

Chère Maryse, voici l'aboutissement de 4 années de travail ensemble, 4 années où j'ai appris à vos côtés la rigueur méthodologique, scientifique, la stratégie de recherche, le goût de l'enseignement. En plus de m'avoir encadrée et guidée dans mes différents travaux, vous m'avez transmis les éléments essentiels pour assurer la pertinence et la qualité de la recherche en pharmacoépidémiologie. Je vous remercie pour votre bienveillance, votre disponibilité et votre patience à mon égard pendant ces années. Je vous remercie pour tout ce que j'ai appris à vos côtés.

A Monsieur le Professeur Jean-Louis Montastruc, directeur de Thèse

Cher Jean-Louis, je vous remercie de m'avoir accueillie et encadrée depuis maintenant 5 ans dans votre service et de m'avoir transmis votre goût pour la pharmacologie. Vous m'avez inculqué les réflexes pharmacologiques et je me surprends dorénavant à sursauter quand j'entends parler de molécule, de sélectivité ou de tolérance. Je vous remercie aussi pour tout le travail que nous avons réalisé ensemble ainsi que pour votre disponibilité et vos encouragements tout au long de mon parcours pharmacologique dans votre service.

A Monsieur le Professeur Olivier Rascol, à Madame le Docteur Christine Brefel et à Madame le Docteur Claire Thalamas

Je vous remercie pour votre aide et vos conseils tout au long de cette thèse. Dans le cadre de mon stage au CIC j'ai pu vous accompagner durant une journée de consultation au centre expert parkinson et en diabétologie. Cela m'a permis de mieux appréhender et de mieux comprendre la population de patients que je souhaitais étudier. Votre regard clinique sur mes différents travaux de thèse m'a apporté une aide précieuse dans la construction de mes études ainsi que dans l'interprétation des résultats. Je vous en remercie sincèrement.

Aux membres du Service de Pharmacologie Médicale et Clinique de Toulouse

Je vous remercie tous chaleureusement pour les différents échanges que nous avons pu avoir au cours de ces années, que ce soit professionnels ou personnels ainsi que pour l'entraide et la disponibilité de chacun d'entre vous au quotidien.

Aux initiés du SNDS et aux biostatisticiens

Les initiés du SNDS, vous saurez vous reconnaître si certaines de vos journées ont été compliquées par des morts consommant des soins, des vivants de plus de 110 ans, des jumeaux indissociables, des temps immortels et des biais compétitifs. Je vous remercie pour nos nombreux échanges et argumentations pour essayer de décrypter les mystères des bases de données.

Cécile, je te remercie pour ta disponibilité aux cours de ces années et pour nos travaux en commun, merci aussi pour ta gentillesse et tes précieux conseils.

Mélanie, Vanessa, merci pour votre aide et votre éclairage les jours d'obscurité statistique et pour les moments de partage hors des murs des allées Jules Guesde.

Aux anciens et nouveaux de l'aquarium

Merci pour ces joyeux moments du quotidien partagés ensemble.

A ma famille

Merci pour votre présence, pour votre humour, pour votre amour. Merci pour cette place centrale que la famille occupe dans nos vies. Merci d'être toujours là dans les moments importants ou juste parce que la dernière occasion remonte à trop longtemps.

A Régis,

Je te remercie pour ton amour inconditionnel et ton soutien sans faille. Tu es mon pilier, mon repère, mon bonheur au quotidien. Tous les ingrédients sont ainsi réunis pour que notre tout récent mariage « plus-vieux » soit ... fabuleux, merveilleux et bien sûr heureux.

Table des matières

Liste des figures	7
Liste des tableaux	8
Liste des abréviations	9
Résumé des travaux.....	10
Introduction générale.....	12
I. La maladie de Parkinson	15
I.1. Physiopathologie	15
I.2. Symptomatologie	19
I.3. Médicaments utilisés dans la maladie de Parkinson	21
I.4. Etiologie, facteurs de risque et facteurs de progression de la maladie de Parkinson : hypothèses	25
II. Bases de données utilisées dans ces travaux de thèse.....	28
II.1 Le Système Nationale des Données de Santé	28
II.2. La base mondiale de pharmacovigilance de l’OMS, Vigibase®	33
III. Axe 1 : Alpha-synucléine/ récepteurs bêta-adrénergiques et maladie de Parkinson.....	38
III.1. Introduction	38
III.2. Récepteurs et médicaments adrénergiques	38
III.3. Etude 1 : Médicaments bêta-adrénergiques et risque de maladie de Parkinson	42
III.3.a. Revue de la littérature	42
III.3.b. Résumé de l’étude.....	45
III.3.c. Publication:	48
III.3.d. Annexes Article β -Adrenoceptor Drugs and Parkinson’s Disease: A Nationwide Nested Case-Control Study	59
III.3.e. Discussion	63
III.3.f. Conclusion et perspectives de notre étude.....	67
IV. Axe 2 : Syndrome parkinsonien médicamenteux et maladie de Parkinson	68

IV.1. Introduction	68
IV.2. Les antipsychotiques	70
IV.3. Etude 2 : Caractéristiques des notifications de parkinsonisme médicamenteux sur Vigibase®.....	73
IV.3.a. Revue de la littérature	73
IV.3.b. Résumé de l'étude.....	74
IV.3.c. Publication	75
IV.3.d Discussion.....	81
IV.3.e. Conclusion et perspectives.....	84
IV.4 Etude 3 : Maladie de Parkinson et exposition aux antipsychotiques antagonistes dopaminergiques : étude descriptive à partir des données de l'EGB	85
IV.4.a. Introduction.....	85
IV.4.b. Résumé de l'étude.....	86
IV.4.c. Publication	88
IV.4.d Discussion.....	103
IV.4.e. Conclusion et perspectives.....	105
V. Axe 3 : Effet du diabète sur la progression de la maladie de Parkinson	106
V.1. Revue de la littérature	106
V.2 : Etude 4. Effet du diabète sur la progression de la maladie de Parkinson : analyse à partir des données de remboursement de l'assurance maladie	110
V.2.a Objectifs de l'étude	110
V.2.b. Méthodes	110
V.2.c. Résultats	116
V.2.d. Discussion	125
V.2. e Annexes Etude 4. Effet du diabète sur la progression de la maladie de Parkinson : analyse à partir des données de remboursement de l'assurance maladie.....	128
Conclusion générale	131
Références	133

Liste des figures

Figure 1. Prévalence de la maladie de Parkinson en France en 2015 par âge et par sexe.....	13
Figure 2. Voies dopaminergiques principales cérébrales.....	15
Figure 3. Etape de la synthèse et de la dégradation de la dopamine.....	17
Figure 4. Cibles pharmacologiques des médicaments utilisés dans la maladie de Parkinson à partir du schéma précédent de la synthèse et de la dégradation de la dopamine (10).....	21
Figure 5 Procédure d'accès standard sur projet à une extraction de données du SNDS.....	29
Figure 6. Le Système National des Données de Santé.....	29
Figure 7. Circuit de la notification d'un effet indésirable en France, de sa déclaration à son enregistrement dans Vigibase®.....	34
Figure 8. Schéma de l'étude.....	46
Figure 9 Algorithme de sélection de la population d'étude à partir des données du SNDS.....	111
Figure 10 Schéma de l'étude.....	113
Figure 11 Histogramme de la dose cumulée d'équivalent lévodopa remboursée dans les 6 premiers mois chez les parkinsoniens diabétiques et non diabétiques.....	118
Figure 12. Evolution de la dose cumulée d'équivalent lévodopa remboursée au cours du suivi chez les parkinsoniens diabétiques et les parkinsoniens non diabétiques.....	119
Figure 13. A) Courbe de survenue d'un remboursement de dose cumulée d'équivalent lévodopa sur 6 mois supérieure à 90 grammes selon la méthode actuarielle, en fonction de la présence d'un diabète chez des patients parkinsoniens. B) Logarithme du logarithme négatif de la fonction de survie.....	120
Figure 14 Courbes de survie des hospitalisations pour maladie de Parkinson en fonction du diabète selon le modèle de Kaplan-Meier.....	121
Figure 15 Courbes de survie des hospitalisations pour chute, chutes à répétition ou fracture traumatique en fonction du diabète selon le modèle de Kaplan-Meier.....	122
Figure 16 Courbes de survie de l'ajout d'un médicament de la démence en fonction du diabète selon le modèle de Kaplan-Meier.....	123
Figure 17. Courbes de survie de l'ajout d'un médicament de la démence en fonction du diabète selon le modèle de Kaplan-Meier.....	124

Liste des tableaux

<i>Tableau 1. Principaux effets indésirables des médicaments dopaminergiques.....</i>	<i>23</i>
<i>Tableau 2. Médicaments utilisés dans la maladie de Parkinson.....</i>	<i>24</i>
<i>Tableau 3. Agonistes β_2-adrénergiques commercialisés en France.....</i>	<i>39</i>
<i>Tableau 4. Tableau récapitulatif des principales propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antagonistes β-adrénergiques (59).....</i>	<i>41</i>
<i>Tableau 5 Récapitulatif des études mesurant l'association entre médicaments du système β-adrénergique et survenue de la maladie de Parkinson.</i>	<i>44</i>
<i>Tableau 6 Récapitulatif des études mesurant l'association entre médicaments du système β-adrénergique et survenue de la maladie de Parkinson publiées après 2017.</i>	<i>64</i>
<i>Tableau 7. Principaux antipsychotiques utilisés en France.....</i>	<i>70</i>
<i>Tableau 8 Synthèse des études analysant la gravité de la maladie de Parkinson en fonction de la présence d'une comorbidité diabétique.....</i>	<i>108</i>
<i>Tableau 9. Caractéristiques des patients incidents pour la maladie de Parkinson en France en 2011 à partir des données du SNDS.....</i>	<i>117</i>

Liste des abréviations

6-HODA : 6-hydroxydopamine
AD : aldéhydes déshydrogénases
ALD : affection longue durée
AMPc : Adénosine monophosphate cyclique
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARN : acide ribonucléique
ATC Classification Anatomique Thérapeutique et Chimique
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BCMD : Base des Causes Médicales de Décès
BCPNN : Bayesian confidence propagation neural network
BPCO : broncho-pneumopathie chronique
CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux
CEREES : Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé
CESREES : Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé
CIM-10 : 10ème version de la classification internationale des maladies
CNAM : Caisse nationale de l'Assurance Maladie
CNIL Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
COMT : catécholamines-O-méthyltransférase
DCIR : Datamart Consommation Inter-Régime
DDD : Defined Daily Dose
DOPA : dihydroxyphénylalanine
DOPAC : acide 3,4-dihydroxyphenylacétique
DSM-V : 5ème version du manuel diagnostique des troubles mentaux
EGB : Echantillon Généraliste des Bénéficiaires
EMA : European Medicines Agency
FDA : Food and Drug Administration
HDH : Health Data Hub
HTA : hypertension artérielle
HVA : acide homovanillique
IC : information component
I-COMT : inhibiteurs de la cathécol-O-méthyl transférase
I-MAO : inhibiteurs de la monoamine oxydase
INSD : Institut National des Données de Santé
MAO : Monoamine oxydase
MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMSE : Mini Mental State Examination
MPTP : 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
NO : monoxyde d'azote
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PRR : proportional reporting ratio
ROR : Reporting Odds Ratio
SCP : stimulation cérébrale profonde
SNDS : Système National des Données de Santé
SNIIR-AM : Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie
T2A : tarification à l'activité
UMC : Uppsala Monitoring Center
UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Résumé des travaux

La maladie de Parkinson idiopathique est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente en France et sa prévalence devrait encore augmenter dans les années à venir. Il n'existe à ce jour aucun médicament curatif et la prise en charge des patients repose principalement sur des traitements symptomatiques. Nos travaux de thèse se sont appuyés sur trois hypothèses concernant le mécanisme d'apparition ou de progression de la maladie : l'implication du système bêta-adrénérique dans l'apparition de la maladie de Parkinson, la présence d'un lien entre le syndrome parkinsonien médicamenteux, les antipsychotiques et la maladie de Parkinson et enfin, l'influence d'une comorbidité diabétique sur la progression de la maladie de Parkinson.

Pour vérifier ces hypothèses, nous avons utilisé une approche populationnelle basée sur les données du Système National des Données de Santé (SNDS) et sur les données de la base de Pharmacovigilance de l'OMS (Vigibase®).

Dans une étude cas-témoins intracohorte issue du SNDS, nous n'avons pas retrouvé d'influence des antagonistes des récepteurs bêta-adrénériques sur la survenue de la maladie de Parkinson, alors que l'effet d'une exposition aux agonistes bêta-adrénériques pourrait varier en fonction de la présence d'un diabète. Le risque de maladie de Parkinson serait augmenté chez les diabétiques alors qu'il serait diminué chez les non diabétiques. Dans nos travaux sur le syndrome parkinsonien médicamenteux, le risque de notification de parkinsonisme était plus important en Europe par rapport au reste du monde et moins important en Amérique et en Asie selon les données de Vigibase®. Cette variation en fonction de la répartition géographique pourrait être liée aux différentes habitudes de prescription entre les continents. Dans cette étude, les antipsychotiques constituaient le groupe de médicaments le plus à risque de syndrome parkinsonien médicamenteux, la clozapine étant le moins à risque parmi eux. Dans une cohorte représentative de parkinsoniens incidents identifiés dans le SNDS, la clozapine était pourtant utilisée par moins de 1% des patients, sur les 4,5% traités par antipsychotiques (prévalence mensuelle). Dans le troisième axe de cette thèse, nous avons fait l'hypothèse que la présence d'une comorbidité diabétique pourrait accélérer la progression de la maladie de Parkinson. A partir des données du SNDS, nous avons mis en évidence une prise en charge initiale différente de la maladie de Parkinson en fonction du diabète, notamment avec une utilisation plus fréquente de lévodopa et moins fréquente d'agonistes dopaminergiques chez les parkinsoniens diabétiques. Ces différences pourraient refléter soit des typologies différentes de la maladie de parkinson soit une attention plus

particulière envers les patients diabétiques aux comorbidités plus importantes. Face à ces considérations, nous avons pu objectiver que l'évaluation de l'évolution de la maladie de Parkinson en fonction du diabète à partir des données médico-administratives par une approche classique choisie à priori n'était pas la plus pertinente.

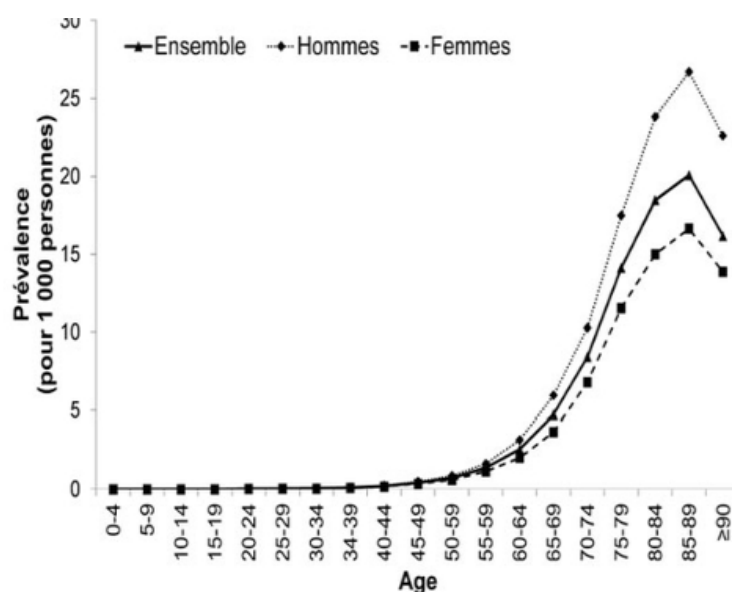
De façon plus globale, ces travaux de thèse ont permis de mettre en évidence des phénotypes différents de patients parkinsoniens, nécessitant une analyse spécifique de l'ensemble de leur parcours de soins. Cette constatation est cohérente avec de nombreux axes de recherche actuels sur la prédiction de l'évolution de la maladie à partir de critères cliniques, génétiques ou encore biologiques.

Introduction générale

La maladie de Parkinson idiopathique est une maladie neurodégénérative caractérisée par une triade de symptômes moteurs, associant bradykinésie, tremblement de repos et hypertonie (1). Cette maladie a été décrite pour la première fois par James Parkinson en 1817 sous le nom de "Paralysis agitans"(2,3). Le nom de maladie de Parkinson ne sera donné qu'à partir de 1872 par le neurologue français Jean-Martin Charcot face à une symptomatologie variable ne comprenant pas systématiquement des tremblements. La physiopathologie de la maladie est restée longtemps inconnue et ce n'est qu'à partir des années 1960 qu'un lien entre une diminution du taux de dopamine au niveau cérébral et la maladie a été établi.

Avec une prévalence estimée à 160 000 personnes en France, cette maladie est aujourd'hui la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente (après la maladie d'Alzheimer). Chez les sujets de plus de 40 ans, sa prévalence a été estimée à 4,8/1 000 personnes et son incidence à 0,7/1 000 personnes-années en 2015 (4). La fréquence de cette maladie augmente avec l'âge avec plus de la moitié des patients parkinsoniens ayant plus de 75 ans en France (Figure 1). La prévalence de la maladie de Parkinson devrait encore augmenter dans les années à venir du fait de l'augmentation de l'espérance de vie et du vieillissement de la population (21 000 cas prévalents en plus par an entre 2010 et 2015) (4). En ce qui concerne les autres facteurs de risque connus, les hommes sont atteints environ 1,5 fois plus que les femmes (4) et certaines mutations génétiques ont été mises en évidence dans les formes familiales de maladie de Parkinson (5). D'autres facteurs de risque ont été évoqués à partir de résultats d'études épidémiologiques comme l'ethnie (6) (taux d'incidence plus élevé chez les hispaniques et les caucasiens non-hispanique que chez les asiatiques ou les africains), l'exposition aux pesticides ou encore des antécédents de traumatismes crâniens (7). Inversement, la consommation de tabac ou de caféine serait associée négativement à la survenue de la maladie de Parkinson (7).

Figure 1. Prévalence de la maladie de Parkinson en France en 2015 par âge et par sexe



source : Santé publique France (4)

A l'heure actuelle, il n'existe pas de médicament curatif de la maladie de Parkinson. La prise en charge des patients repose principalement sur des traitements symptomatiques tels que la prise de médicaments dopaminergiques ou encore la rééducation fonctionnelle dans l'objectif d'améliorer la qualité de vie des patients. Par ailleurs, de nombreuses inconnues persistent concernant le mécanisme et les facteurs intervenant dans l'apparition ou la progression de la maladie. Les hypothèses physiopathologiques existantes proviennent pour certaines d'entre elles de la recherche fondamentale, souvent issues d'études *in vitro* ou de modèles animaux dont la vérification chez l'homme n'est pas toujours concluante.

Dans l'objectif d'améliorer la connaissance sur les mécanismes d'apparition ou de progression de la maladie, nous avons souhaité étudier, d'une part le rôle de certaines expositions médicamenteuses dans la survenue de la maladie de Parkinson et d'autre part, l'impact de comorbidités sur son évolution. Pour cela, nous avons tout d'abord choisi de travailler sur l'effet d'une exposition aux médicaments bêta-adrénergiques sur la survenue de la maladie de Parkinson, étude justifiée par l'hypothèse d'une implication du système bêta-adrénergique dans la modulation de l'expression du gène de l'alpha-synucléine. Au cours de ce travail, la forte exposition des patients parkinsoniens aux antipsychotiques nous a conduits à investiguer de manière plus précise l'utilisation de ces médicaments dans la maladie de Parkinson ainsi que les relations éventuelles avec le syndrome parkinsonien médicamenteux. Concernant l'impact des comorbidités sur la maladie de Parkinson, nous avons choisi

d'étudier l'influence potentielle du diabète sur sa progression suite au nombre de publication croissant concernant des similitudes dans le mécanisme physiopathologique de ces deux maladies. Cette thèse s'articule donc autour de trois axes : l'implication du système béta-adrénergique dans l'apparition de la maladie de Parkinson, les relations entre le syndrome parkinsonien médicamenteux et la maladie de Parkinson et enfin, l'influence du diabète sur la progression de la maladie de Parkinson.

Nous avons utilisé une approche populationnelle basée sur les données du Système National des Données de Santé (SNDS) et sur les données de la base mondiale de Pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé OMS (Vigibase®). Les études épidémiologiques et pharmaco-épidémiologiques sont des études non-interventionnelles permettant d'observer les patients parkinsoniens en situation de « vie réelle » (par opposition aux essais cliniques) (8). Elles sont particulièrement utiles lorsque le délai d'apparition de la maladie est long, rendant difficile la mise en place d'essais cliniques ou d'études prospectives. Les études de pharmacovigilance permettent la surveillance et l'analyse des effets indésirables des médicaments, en particulier les effets indésirables rares ou survenant après une exposition prolongée et donc souvent non visibles durant les essais cliniques (9).

I. La maladie de Parkinson

I.1. Physiopathologie

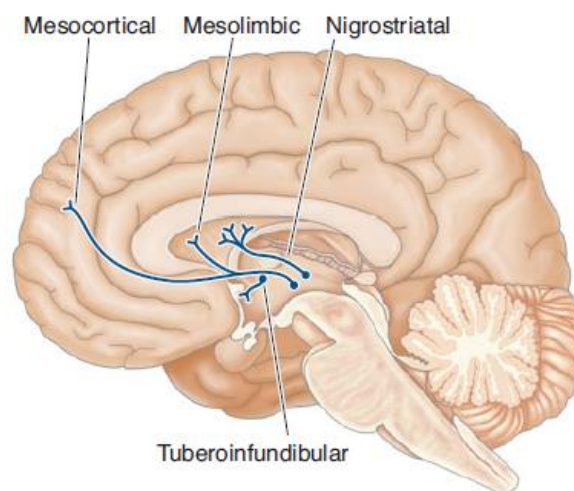
La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative liée à la mort des neurones dopaminergiques de la voie nigrostriatale. La diminution du taux de dopamine va engendrer des perturbations de l'équilibre existant entre les voies dopaminergiques et les voies cholinergiques. Chez la majorité des patients, la maladie de Parkinson est aussi associée à la présence de corps de Lewy au niveau du système nerveux central et périphérique.

Le système dopaminergique

Schématiquement, les neurones dopaminergiques sont regroupés en 4 voies (10):

- la voie nigro-striée partant de la substance noire vers les ganglions de la base situés dans le striatum,
- la voie méso-limbique partant de l'aire tegmentale ventrale vers le noyau accumbens (système limbique),
- la voie méso-corticale partant de l'aire tegmentale ventrale vers le cortex,
- la voie tubero-infundibulaire partant de l'hypothalamus vers l'hypophyse antérieure.

Figure 2. Voies dopaminergiques principales cérébrales



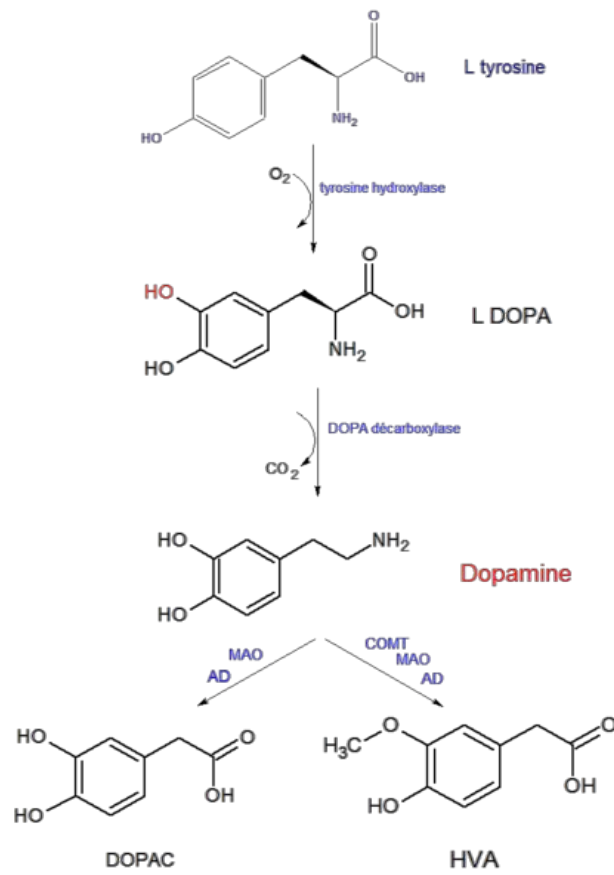
Source : Elaine S-B, Lisa H. 5-hydroxytryptamine (serotonin) and dopamine. Goodman and Gilman: the pharmacological basis of therapeutics. 13th edn. (10)

La dégénérescence des neurones de la voie nigro-striée entraîne une diminution de la concentration de dopamine dans la substance noire. La dopamine, autrefois considérée comme simple précurseur de la noradrénaline et de l'adrénaline dans le système nerveux sympathique, exerce un rôle propre de neurotransmetteur dans les neurones dopaminergiques (11). En fonction de la voie, elle va être impliquée dans différentes actions au niveau central :

- le contrôle et la coordination des mouvements à travers la voie nigro-striée,
- les réactions comportementales liées à l'émotivité, à l'anxiété ainsi qu'aux phénomènes de plaisir à travers la voie méso-limbique,
- les fonctions cognitives à travers la voie méso-corticale,
- l'inhibition de la libération de prolactine par la voie tubéro-infundibulaire.

La biosynthèse et le catabolisme de la dopamine au niveau neuronal font intervenir plusieurs enzymes. Son précurseur est la tyrosine, acide aminé qui va être transformé en DOPA (dihydroxyphénylalanine) par la tyrosine hydroxylase puis en dopamine par la DOPA décarboxylase. La dopamine va ensuite se fixer sur 5 récepteurs classiquement classifiés en deux types : les D₁-like (D₁ et D₅) dont l'activation entraîne la synthèse d'AMP cyclique (AMPC) et les D₂-like (D₂, D₃, D₄) dont l'activation inhibe la synthèse d'AMPC. Ces récepteurs possèdent différentes localisations au niveau du système nerveux central. Les récepteurs D₁ et D₂ sont les récepteurs dopaminergiques les plus retrouvés au niveau striatal expliquant leur implication dans la pharmacologie de la maladie de Parkinson. La dopamine est ensuite dégradée par la MAO (monoamine oxydase A et B), la COMT (catécholamines-O-méthyltransférase) et les aldéhydes déshydrogénases (AD) en acide 3,4-dihydroxyphénylacétique (DOPAC), en 3-méthoxytyramine et en acide homovanillique (HVA) (Figure 3).

Figure 3. Etape de la synthèse et de la dégradation de la dopamine



source : Elaine S-B, Lisa H. 5-hydroxytryptamine (serotonin) and dopamine.
Goodman and Gilman: the pharmacological basis of therapeutics. 13th edn. (10)

Equilibre entre les voies dopaminergiques et cholinergiques

Il existe au niveau du striatum des interneurons cholinergiques agissant en équilibre avec les voies dopaminergiques (12). Même si les mécanismes de régulation entre ces deux systèmes ne sont pas encore totalement élucidés, une des hypothèses serait que la diminution du taux de dopamine chez les patients parkinsoniens entraînerait une augmentation des taux d'acétylcholine dans le striatum. Ce mécanisme serait lié à la diminution du rétrocontrôle inhibiteur que la dopamine possède habituellement sur les interneurons cholinergiques par l'intermédiaire des récepteurs D₂. Cet excès d'acétylcholine va participer à la survenue des tremblements et à la rigidité musculaire dans la maladie de Parkinson.

Corps de Lewy et protéine α -synucléine

Les corps de Lewy sont des inclusions neuronales composées de protéines α -synucléines formant des agrégats insolubles. Cette protéine, formée de 140 acides aminés, est naturellement présente sous forme d'oligomères solubles dans le système nerveux central où elle joue un rôle de modulation de l'activité synaptique (13–15). Dans la maladie de Parkinson ainsi que dans les autres maladies à corps de Lewy, la protéine α -synucléine va s'agréger en fibrilles insolubles empêchant son élimination (16) et formant ensuite les corps de Lewy.

I.2. Symptomatologie

La dégénérescence des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striée est responsable de l'apparition de troubles extrapyramidaux caractérisés par la triade de symptômes associant bradykinésie, tremblement de repos et hypertonie (1). D'un patient à l'autre, ces symptômes peuvent être très variables amenant à distinguer classiquement les formes tremblantes et les formes non tremblantes de la maladie de Parkinson dont les évolutions divergent. Dans les formes tremblantes, le tremblement de repos est le symptôme moteur majoritaire, répondant bien aux médicaments dopaminergiques. Ce sont aussi généralement des formes de la maladie qui évoluent plus lentement. Dans les formes dites « non-tremblantes », la rigidité et l'akinésie sont les symptômes moteurs prédominants répondant moins bien aux médicaments dopaminergiques. Au décours de la maladie, d'autres symptômes moteurs vont apparaître tels que des atteintes axiales avec l'apparition de troubles posturaux, de dysarthries ainsi que des troubles de la déglutition.

A côté de cette symptomatologie motrice, les patients parkinsoniens souffrent de symptômes non-moteurs dont certains pourraient même apparaître avant les troubles moteurs (17,18). Ces symptômes peuvent avoir un impact négatif important sur la qualité de vie des patients, parfois même supérieur à celui des symptômes moteurs. Ces symptômes peuvent comprendre :

- des troubles sensoriels avec une perte de l'odorat, des douleurs et/ou des troubles de la vision
- des troubles neuropsychiatriques avec l'apparition d'anxiété, de dépression, de fatigue, de troubles cognitifs et/ou de troubles psychotiques
- des troubles du sommeil
- des troubles neurovégétatifs avec l'apparition de troubles urinaires, de troubles gastro-intestinaux et/ou la présence d'hypotension orthostatique (17).

Ces différents symptômes non-moteurs sont pour la majorité d'entre eux peu ou pas améliorés par l'instauration d'un médicament dopaminergique. La présence de corps de Lewy dans certaines régions cérébrales pourrait expliquer la survenue de ces symptômes indépendamment de la dégénérescence dopaminergique (17).

La chronologie d'apparition des symptômes non-moteurs est variable en fonction de leur nature (19). Les troubles gastro-intestinaux, l'anosmie, l'anxiété ou encore les troubles de l'humeur débutent généralement en phase prodromale de la maladie de Parkinson c'est-à-dire

avant l'apparition des premiers symptômes moteurs. Les douleurs, les troubles urinaires, l'hypotension orthostatique ou encore les troubles cognitifs et psychotiques surviennent généralement à un stade plus avancé de la maladie.

A côté de l'augmentation des symptômes non-moteurs, l'évolution des symptômes moteurs entraîne chez les patients une perte de l'autonomie avec une difficulté à la marche, un risque élevé de chutes et des difficultés à la réalisation des gestes du quotidien. Des fluctuations motrices et des dyskinésies apparaissent aussi, liées à l'utilisation des médicaments dopaminergiques pendant plusieurs années.

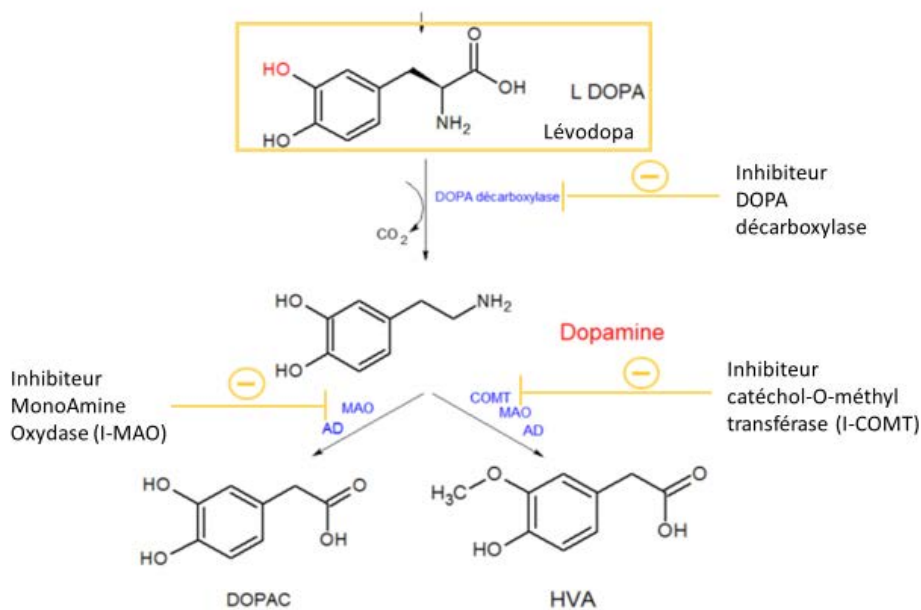
I.3. Médicaments utilisés dans la maladie de Parkinson

La prise en charge thérapeutique de la maladie de Parkinson repose principalement sur l'utilisation de médicaments dopaminergiques. Plus anciens et de moins en moins utilisés, les médicaments antimuscariniques sont encore prescrits chez certains patients.

Les médicaments dopaminergiques

Les médicaments dopaminergiques, comprenant la lévodopa, les inhibiteurs de la DOPA décarboxylase, les inhibiteurs de la COMT (I-COMT), les inhibiteurs de la monoamine oxydase (I-MAO), les agonistes dopaminergiques et l'amantadine, sont au cœur de la stratégie thérapeutique chez les patients parkinsoniens. Nous nous servirons d'un schéma pour mieux comprendre les différentes cibles pharmacologiques de ces médicaments.

Figure 4. Cibles pharmacologiques des médicaments utilisés dans la maladie de Parkinson à partir du schéma précédent de la synthèse et de la dégradation de la dopamine (10)



Le principal médicament de la maladie de Parkinson est la lévodopa (L-dopa)(20), précurseur de la dopamine. La lévodopa est utilisée puisque, contrairement à la dopamine, elle peut traverser la barrière hémato-encéphalique de manière active à l'aide du transporteur LAT₁. La lévodopa est systématiquement associée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase, la carbidopa ou le bensérazide. Ces inhibiteurs ne franchissent quasiment pas la barrière hémato-encéphalique mais ils permettent l'inhibition de la transformation périphérique de la

lévodopa en dopamine augmentant ainsi son pourcentage dans le système nerveux central et diminuant ses effets indésirables périphériques.

Les deux autres familles de médicaments utilisées dans la maladie de Parkinson ont pour cible les enzymes de la dégradation de la dopamine(20). La première de ces familles est celle des inhibiteurs de la cathécol-O-méthyl transférase (I-COMT) comprenant deux médicaments : l'entacapone et la tolcapone. Ces médicaments sont utilisés en association avec la lévodopa. La seconde famille est celle des inhibiteurs de la monoamine oxydase (I-MAO) comprenant la sélégiline et la rasagiline. Ces deux médicaments peuvent être utilisés seuls ou en association avec la lévodopa.

Les agonistes dopaminergiques agissent, eux, directement par stimulation des récepteurs dopaminergiques D_2 (20). Leur action sur la voie nigro-striée permet une amélioration des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson. Parallèlement, l'activation des récepteurs dopaminergiques de la voie tubéro-infundibulaire induit l'inhibition de la libération de la prolactine. Selon leur structure, les agonistes dopaminergiques peuvent être différenciés en deux catégories : les dérivés ergotés et les non ergotés. Les dérivés ergotés comprennent la bromocriptine, le pergolide et le lisuride. Leur structure ergotée est à l'origine d'un risque de valvulopathie et de fibrose notamment pulmonaire lors d'une prise prolongée. Ces effets indésirables sont à l'origine du retrait de la commercialisation du pergolide en 2011 et d'une restriction d'indication du lisuride à l'inhibition de la prolactine. La bromocriptine possède l'indication pour la maladie de Parkinson et pour l'inhibition de la lactation. Le pramipexole et le ropinirole sont des agonistes dopaminergiques non-ergotés ayant une affinité préférentielle pour les récepteurs dopaminergiques D_2 et D_3 . La rotigotine est un agoniste dopaminergique plus récent disponible sous forme de dispositif transcutané. La rotigotine et le pramipexole améliorent aussi le syndrome des jambes sans repos par un mécanisme encore non connu mais qui serait probablement lié à la stimulation des récepteurs dopaminergiques. Enfin l'apomorphine, administrée par voie injectable est utilisée dans la maladie de Parkinson au cours des périodes « off » ou périodes de blocage apparaissant après quelques années de dopathérapie (20).

L'amantadine est un médicament particulier dont le mécanisme d'action n'est pas encore totalement compris. Les hypothèses seraient qu'elle induirait une augmentation de la synthèse et de la libération de la dopamine, un blocage de sa recapture au niveau présynaptique ainsi qu'une potentielle action antagoniste sur les récepteurs glutamatergiques

NMDA. Par ailleurs, l'amantadine possède une action antivirale. Dans la maladie de Parkinson, elle est majoritairement utilisée lors d'apparition de dyskinésies et de périodes de blocage (aussi appelées « off »)(20).

Les principaux effets indésirables des médicaments dopaminergiques sont résumés dans le Tableau 1.

Tableau 1. Principaux effets indésirables des médicaments dopaminergiques

Effets indésirables centraux	Effets indésirables périphériques
Somnolence	Nausées, vomissements
Troubles du comportement (comportement compulsifs, addiction aux jeux, hypersexualité)	Hypotension orthostatique
Hallucinations	
Fluctuations motrices	
Dyskinésies	

Les médicaments antimuscariniques aussi appelés anticholinergiques

Les médicaments antimuscariniques ont été les premiers médicaments utilisés dans la maladie de Parkinson. Leur utilisation est ensuite devenue moins importante avec la découverte la lévodopa. Le déficit dopaminergique dans la maladie de Parkinson entraîne une levée de l'inhibition des neurones cholinergiques, ce qui induit une hyperactivité cholinergique striatale. Les antimuscariniques vont agir par diminution de cette transmission cholinergique par blocage des récepteurs muscariniques. Les médicaments antimuscariniques utilisés actuellement dans la maladie de Parkinson en France sont au nombre de 3 : le trihexyphénidyle, le biperidène et la tropatépine. Ces médicaments sont aussi indiqués dans les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques. Les effets indésirables principaux de ces médicaments sont les effets atropiniques incluant sécheresse buccale, troubles de la vision, troubles mictionnels, constipation ainsi qu'une augmentation du risque de confusion et d'hallucinations en particulier chez les personnes âgées.

Le tableau 2 reprend les différents médicaments de la maladie de Parkinson en fonction de leur mécanisme d'action.

Tableau 2. Médicaments utilisés dans la maladie de Parkinson

Classification en fonction du mécanisme d'action
<u>Précurseurs de la dopamine</u>
Lévodopa
<u>Inhibiteurs de la dopa décarboxylase</u>
Carbidopa
Bensérazide
<u>Inhibiteurs de la Monoamine oxydase B : I-MAOB</u>
Sélégiline
Rasagiline
<u>Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase : I-COMT</u>
Entacapone
Tolcapone
<u>Agonistes dopaminergiques</u>
Bromocriptine
Pergolide
Pramipexole
Ropinirole
Rotigotine
Apomorphine
<u>Autres</u>
Amantadine
<u>Antimuscariniques</u>
Trihexyphénidyle
Bipéridène
Tropatépine

I.4. Etiologie, facteurs de risque et facteurs de progression de la maladie de Parkinson : hypothèses

Comme nous l'avons évoqué précédemment, de nombreuses inconnues persistent concernant les mécanismes d'apparition ou de progression de la maladie de Parkinson. Dans le cadre de cette thèse, nous avons choisi de nous intéresser aux 3 hypothèses suivantes : l'implication du système béta-adrénergique dans l'apparition de la maladie de Parkinson, la présence d'un lien entre le syndrome parkinsonien médicamenteux, les antipsychotiques et la maladie de Parkinson et enfin, l'influence d'une comorbidité diabétique sur la progression de la maladie de Parkinson.

Alpha-synucléine/ récepteurs béta-adrénergiques et maladie de Parkinson

Depuis de nombreuses années, les chercheurs tentent de comprendre le rôle de l' α -synucléine dans la maladie de Parkinson. Le premier argument concernant l'importance de cette protéine dans la physiopathologie de la maladie a été la découverte d'une mutation génétique sur le gène de l' α -synucléine (SNCA) dans les formes familiales de la maladie (15,21). Des études suggèrent la capacité de l' α -synucléine à se propager aux neurones sains selon un mécanisme de prion, c'est-à-dire en transmettant son anomalie de conformation aux protéines α -synucléines encore non atteintes (15). La toxicité neuronale des oligomères d' α -synucléine serait liée à leur fixation aux lipides membranaires, entraînant une augmentation de la perméabilité suivie d'une perturbation de l'homéostasie et enfin de la mort cellulaire (15). Ces différents arguments sont en faveur d'un rôle important de la protéine α -synucléine dans la survenue et la progression de la maladie de Parkinson.

D'une autre part, selon l'étude de Mittal et al. (22), l'expression du gène de l' α -synucléine pourrait être modulée via les récepteurs β -adrénergiques. Pour vérifier cette hypothèse, les auteurs ont réalisé des expériences *in vitro* et *ex vivo* en mesurant la quantité d'ARN messagers du gène SNCA après exposition à un agoniste ou à un antagoniste des récepteurs β -adrénergiques. Les résultats des analyses retrouvaient une diminution du taux d' α -synucléine après administration de clenbuterol (agoniste des récepteurs β -adrénergiques). Inversement, l'administration de propranolol (antagoniste des récepteurs β -adrénergiques) sur les cellules souches neurales induisait une augmentation des taux de la protéine.

Antipsychotiques, syndrome parkinsonien médicamenteux et maladie de Parkinson

Les antagonistes des récepteurs dopaminergiques, notamment ceux utilisés pour leur effet antipsychotique, entraînent l'apparition d'effets indésirables extrapyramidaux caractérisés par des tremblements, une bradykinésie, une rigidité et des mouvements anormaux (dystonies, dyskinésies). Dans la plupart des cas, les symptômes sont explicables par l'action directe des médicaments sur les récepteurs dopaminergiques D₂. Ces effets indésirables peuvent survenir rapidement après l'introduction du médicament et sont généralement réversibles à l'arrêt. Cependant, d'autres hypothèses sont évoquées devant la persistance de symptômes extrapyramidaux plusieurs années après le retrait du médicament (23,24).

Une des hypothèses avancées est celle de la présence d'une maladie de Parkinson infraclinique démasquée par la prise d'antagonistes dopaminergiques. La seconde hypothèse est celle d'un effet neurotoxique des antipsychotiques sur les neurones dopaminergiques après une prise prolongée. Les mécanismes de neurotoxicité avancés seraient liés à une inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale et à l'augmentation de la production de radicaux libre par augmentation du renouvellement de la dopamine (24). La toxicité serait différente en fonction des médicaments avec par exemple un risque plus élevé pour l'halopéridol qui possède un métabolite toxique pour les neurones dopaminergiques (23).

Diabète, insuline et maladie de Parkinson

Le diabète est une maladie caractérisée par une hyperglycémie chronique. Cette hyperglycémie est due soit à un défaut de sécrétion d'insuline soit à l'apparition d'une insulino-résistance. L'insuline, hormone sécrétée par le pancréas, induit la captation du glucose dans les cellules après fixation sur son récepteur. Des récepteurs à l'insuline sont aussi présents au niveau cérébral où ils exerceraient une fonction support et modulatrice pour la survie neuronale (25).

Des arguments récents issus d'études fondamentales suggèrent un lien entre la résistance à l'insuline et la neurodégénérescence (26), principalement via des anomalies de la voie de signalisation insulinique mais aussi via l'inflammation, le stress oxydatif et les dysfonctionnements mitochondriaux (25–27). Des chercheurs ont montré qu'un régime alimentaire à forte teneur en graisse administré à des rats exposés au 6-hydroxydopamine (6-HODA, neurotoxine endogène ciblant les neurones dopaminergiques et noradrénergiques et

produisant des radicaux libres) entraînait une altération des voies de signalisations insuliniqes, des fonctions dopaminergiques nigrostriatales et une aggravation de la neurodégénérescence (28). Une autre étude, réalisée sur des modèles murins diabétiques de type 2, a aussi retrouvé une activation microgliale ainsi qu'une accumulation d' α -synucléine plus importante chez les souris diabétiques par rapport à celles non diabétiques ainsi qu'une perte de neurones dopaminergiques plus importante après exposition au MPTP (1-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, neurotoxine synthétique entraînant des lésions dopaminergiques au niveau striatal) (29).

Pour vérifier ces trois hypothèses, nous avons utilisé une approche populationnelle basée sur les données du Système National des Données de Santé (SNDS) et sur les données de la base de Pharmacovigilance de l'OMS (Vigibase®).

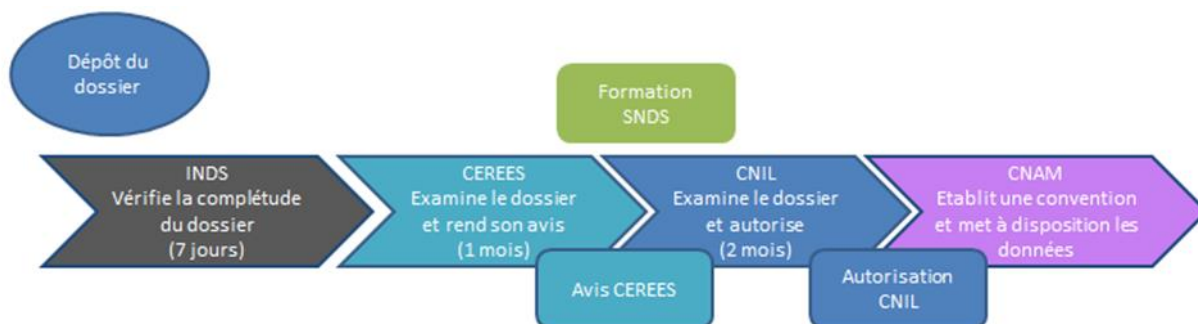
II. Bases de données utilisées dans ces travaux de thèse

II.1 Le Système Nationale des Données de Santé

Création du SNDS

Depuis 1999, la France a mis progressivement en place une base de données de santé systématique, le SNIIR-AM (Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie), créée à partir de l'assurance maladie. Cette base permet l'accès pseudonymisé à des données individuelles de santé collectées par des organismes publics (30). La pseudonymisation est un traitement des données personnelles ne permettant pas de revenir à l'identité de la personne sans recours à des informations complémentaires (31). En 2016, la loi de modernisation du système de santé français (32) a créé le Système National des Données de Santé (SNDS) avec l'objectif d'élargir le SNIIR-AM par regroupement de plusieurs bases de données afin d'améliorer les connaissances sur la prise en charge médicale et de faciliter la recherche en santé. L'Institut National des Données de Santé (INDS) a ensuite été créé en 2017 pour favoriser la mise à disposition des données du SNDS tout en évaluant l'intérêt public des demandes. Après dépôt d'une demande d'accès aux données du SNDS à l'INDS, la procédure comporte plusieurs étapes (Figure 5). Le CEREES (Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé) donne tout d'abord un avis concernant la méthodologie, la qualité et la pertinence de l'étude ainsi que sur la nécessité du recours à des données à caractère personnel. La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) est chargée d'assurer ensuite le respect des règles concernant la protection et l'utilisation des données ainsi que la protection de l'anonymat. Après autorisation de la CNIL, une convention est établie, permettant la mise à disposition des données.

Figure 5 Procédure d'accès standard sur projet à une extraction de données du SNDS



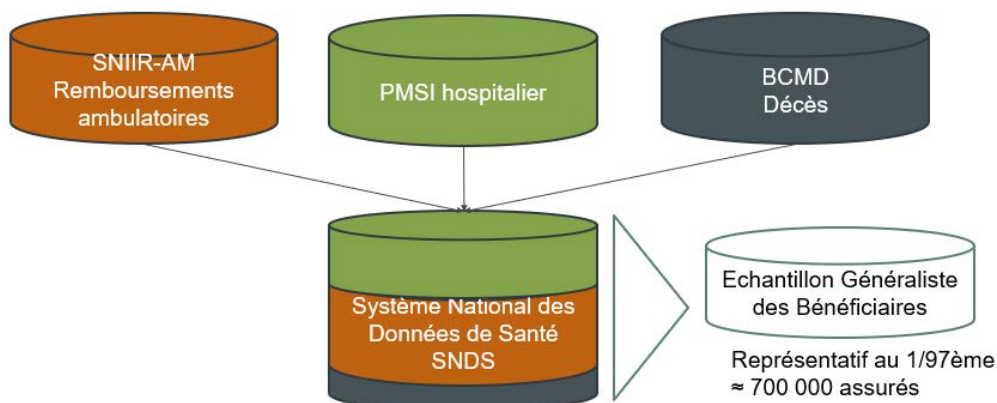
Source : <https://documentation-snds.health-data-hub.fr>

Un projet actuel prévoit la transformation de l'INDS en Health Data Hub (HDH) (33) avec notamment l'élargissement du SNDS par addition d'un grand nombre de sources de données cliniques. Le CESREES (Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé) remplaçant depuis Juin 2020 le CEREEES a pour mission d'évaluer les projets sur la pertinence éthique, la qualité scientifique et le caractère d'intérêt public du projet (33).

Actuellement, le SNDS rassemble 3 grandes sources de données de santé à l'échelle de la population française (34):

- le SNIIR-AM (Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie)
- le PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information)
- la BCMD (Base des Causes Médicales de Décès)

Figure 6. Le Système National des Données de Santé



A terme, les données relatives au handicap ainsi que les données provenant des complémentaires santé seront ajoutées.

Données disponibles

Le SNIIR-AM est composé des données individuelles de remboursement de soins ambulatoires enregistrées dans le Datamart Consommation Inter-Régime (DCIR). Ces données comprennent des informations sociodémographiques (âge, genre, commune de résidence, date de décès), la présence ou non d'une affection longue durée (ALD) codée selon la 10^{ème} version de la classification internationale des maladies (CIM-10), les actes médicaux codés selon la Classification commune des actes médicaux (CCAM) et consultations externes, les actes biologiques ainsi que des informations sur les médicaments remboursés (nom, code ATC, quantité, date de délivrance) (30,35,36). Ces données individuelles sont ensuite chaînées avec les données hospitalières disponibles à partir du PMSI permettant d'accéder aux diagnostics d'hospitalisation codés selon la CIM-10. Le PMSI est un programme permettant le recueil standard des données médico-administratives initialement créé pour définir l'activité des établissements de soins. Le PMSI est aussi utilisé afin d'identifier les séjours hospitaliers dans le cadre du système de tarification à l'activité (T2A) des hôpitaux. Ces données comprennent les diagnostics d'hospitalisation codés en diagnostic principal (cause de l'hospitalisation), diagnostics reliés (maladies reliées à la cause d'hospitalisation) et en diagnostics associés (comorbidités). Enfin, les causes médicales de décès produites par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'INSERM (CépiDc) et codées selon la CIM-10 ont été récemment chaînées au reste du SNIIR-AM.

L'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires

L'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) est une base créée à partir du SNIIR-AM et correspondant à un échantillon représentatif au 1/97^{ème} de la population protégée par l'Assurance Maladie (30,35,36). Cette base recense aujourd'hui près de 700 000 assurés, qu'ils soient ouvriers de droit ou ayants droit. Elle contient les données du Régime Général depuis 2005 (ainsi que son historique depuis 2003), les données de la Mutualité Sociale Agricole depuis 2010 ainsi que les données du Régime social des Indépendants depuis mai 2011. Cette base a pour objectif d'enregistrer les données des bénéficiaires sur une période de 20 ans.

Avantages et limites du SNDS

Le SNDS contient les données de santé de la quasi-totalité de la population française enregistrées de manière prospective et continue (35). Ces données correspondent à des informations sur la santé des personnes en contexte de « vraie vie ». Elles permettent la réalisation d'études épidémiologiques puissantes sur l'ensemble de la population tout en limitant les biais liés à la sélection des patients ou à la mémorisation, particulièrement présents dans les études observationnelles. Elles offrent aussi une vue dynamique de l'utilisation d'un médicament au cours du temps ou encore de la trajectoire de santé d'un patient (35). L'EGB ayant actuellement un historique de données de 15 ans, permet d'étudier l'effet d'expositions longues ou anciennes sur la santé des personnes

L'utilisation des données de SNDS pour la recherche présente aussi plusieurs limites (36). Le SNDS est avant tout une base de liquidation et de remboursement de soins. Nous n'avons donc pas d'information concernant les habitudes socio-économiques des patients comme leurs habitudes alimentaires, leur statut tabagique ou encore l'activité physique réalisée. L'absence de prise en compte de certains facteurs de confusion, notamment le statut tabagique ou encore la consommation de café, considérés comme facteurs protecteurs de la maladie de Parkinson, pourrait induire un biais dans les études. De plus, les médicaments ou les actes de soins non-remboursés par l'assurance maladie ne sont pas enregistrés dans la base, comme dans la quasi-totalité des bases médico-administratives utilisées dans le monde. Les données concernant les consommations médicamenteuses des patients hospitalisés ou institutionnalisés ne sont pas non plus enregistrées. Enfin, cette base contient peu de données cliniques en dehors des diagnostics hospitaliers identifiés au cours des séjours et l'indication correspondant aux médicaments prescrits n'est pas renseignée. L'identification d'une pathologie peut être réalisée à partir d'algorithmes combinant des médicaments, des codes ALD et des diagnostics hospitaliers (35). La sensibilité et la spécificité de ces algorithmes sont variables en fonction des pathologies et devraient faire idéalement l'objet d'une validation par confrontation avec les données cliniques. Les études portant sur une maladie rare seront préférentiellement réalisées sur les données exhaustives de la population puisque le nombre plus restreint de patients dans l'EGB ne permettra pas une puissance nécessaire à leur réalisation.

Identification des patients Parkinsoniens dans le SNDS

Les patients parkinsoniens peuvent être repérés dans les bases médico-administratives à l'aide d'algorithmes utilisant les codes diagnostics de la CIM-10, les remboursements des médicaments ou une combinaison des deux. L'identification des parkinsoniens basée sur le remboursement des médicaments a montré une performance prédictive élevée (AUC= 0,89 IC95% [0,77-1,00]) à partir des données de santé nationales néerlandaises (37) ainsi que l'identification de 96% des patients parkinsoniens (38) présents dans la base de données de Maccabi (couvrant 25 % de la population israélienne). La validation de plusieurs algorithmes d'identification du parkinsonisme (Maladie de Parkinson idiopathique incluse) réalisée à partir de la base de données canadiennes (CIHI-DAD *Canadian Institute for Health Information hospital Discharge Abstracts Database*) montre que la spécificité de l'identification des patients par les médicaments et/ou les hospitalisations est excellente mais que la sensibilité est plus variable avec une amélioration lorsque ces deux informations sont couplées (39).

En France, une revue systématique de la littérature a été réalisée à partir des algorithmes basés sur les données du SNDS et publiés jusqu'en 2015 (40). Parmi les 8 algorithmes élaborés pour des patients non-institutionnalisés (41–48), 5 utilisaient uniquement les données concernant le remboursement des médicaments de la maladie de Parkinson (42–45,47) et les 3 autres prenaient aussi en compte les codes diagnostics (41,46,48). Parmi eux, les deux algorithmes élaborés par Moisan et al. (45,46) ont fait l'objet d'une validation à partir d'un échantillon des affiliés à la Mutualité Sociale Agricole. Cette validation a montré que la prise en compte de plusieurs médicaments dopaminergiques permettait l'identification des patients parkinsoniens avec une sensibilité de 89,7% et une spécificité de 86,9%. La sensibilité peut être améliorée lorsque la dose journalière moyenne ou le nombre de prescriptions annuel sont pris en compte. Après application de cet algorithme, les faux positifs correspondent pour la majorité des cas à d'autres causes de parkinsonisme, 25% des cas à un tremblement essentiel et moins de 10% au syndrome des jambes sans repos ou à un syndrome parkinsonien médicamenteux.

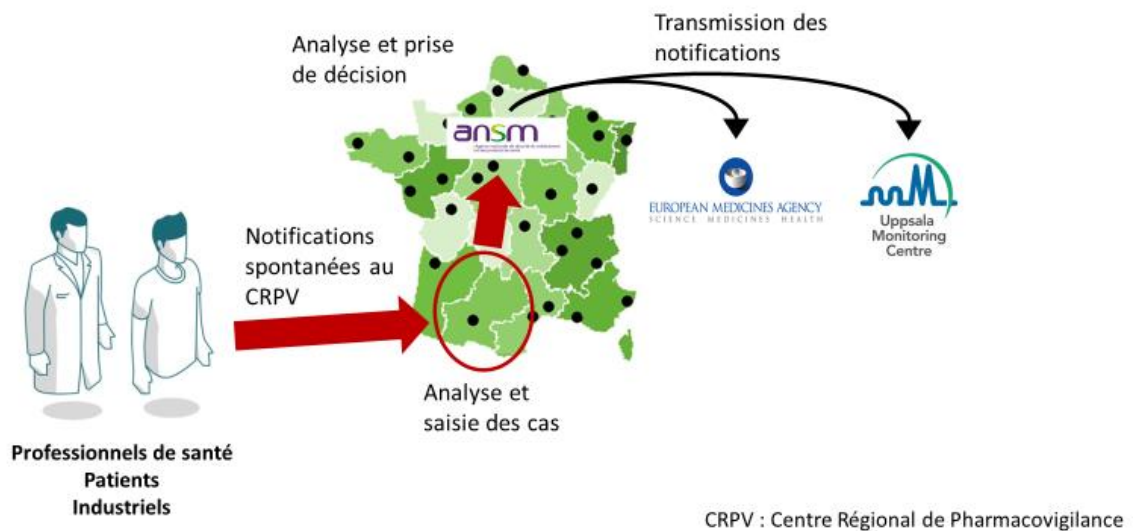
II.2. La base mondiale de pharmacovigilance de l’OMS, Vigibase®

La pharmacovigilance internationale

Une fois commercialisés, les médicaments sont soumis à un système de surveillance permettant de détecter et surveiller les effets indésirables. Ce système de surveillance, ou pharmacovigilance, est présent dans de nombreux pays dans le but d’améliorer la connaissance des médicaments sur le marché et d’en vérifier la balance bénéfices/risques lors de leurs utilisations en vie réelle. L’histoire de la pharmacovigilance (49) a débuté après la naissance dans les années 70 de plus de 10 000 enfants atteints d’agénésie des membres suite à une exposition in utéro au thalidomide. A la suite de ce scandale sanitaire est né le programme international de pharmacovigilance de l’organisation mondiale de la santé (OMS) avec l’objectif de collecter les données de pharmacovigilance au niveau international et de façon standardisée. Depuis 1978, le programme de pharmacovigilance de l’OMS est géré par le centre collaborateur « Uppsala Monitoring Center » (UMC) localisé en Suède. Ce centre est aussi à l’origine de la création de Vigibase®, la base de pharmacovigilance mondiale qui regroupe les déclarations d’effets indésirables enregistrées dans plus de 160 pays. Cette base contient environ 21 millions de notifications en 2019 (50).

De sa notification à son enregistrement dans Vigibase®, le parcours d’un effet indésirable survenu en France passe par plusieurs étapes. La première étape est celle de la déclaration de l’effet indésirable au centre régional de pharmacovigilance par le patient, un professionnel de santé ou encore un industriel. La notification est ensuite analysée avant d’être transmise à l’Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). De là, la notification est transmise à l’agence européenne du médicament, l’EMA (« European Medicines Agency ») ainsi qu’à UMC pour être enregistrée dans Vigibase®.

Figure 7. Circuit de la notification d'un effet indésirable en France, de sa déclaration à son enregistrement dans Vigibase®



Données disponibles dans Vigibase®

Les notifications d'effets indésirables enregistrées dans Vigibase® sont anonymes et standardisées. Elles contiennent des informations sur le contexte de la notification (le pays, la date, le déclarant), sur le patient (le genre, l'âge) et enfin sur l'effet indésirable déclaré (médicaments, date de début et fin d'utilisation, date de survenu de l'effet, gravité, évolution). Pour cela, les médicaments suspectés d'être à l'origine de l'effet indésirable par leur propre action ou à cause d'une interaction ainsi que les médicaments pris de façon concomitante sont renseignés après standardisation (dictionnaire des médicaments de l'OMS) ainsi que les différents termes d'effets indésirables eux aussi standardisés (dictionnaire MedDRA « Medical Dictionary for Regulatory Activities (51) et classification internationale des maladies CIM).

Différents types d'analyses réalisables

L'utilisation des bases de pharmacovigilance dans la recherche a montré son intérêt dans de nombreux domaines et encore plus actuellement où les médicaments sont mis sur le marché après des périodes d'évaluations de plus en plus raccourcies. L'analyse des bases de pharmacovigilance permet tout d'abord d'identifier des signaux par le recueil et la centralisation des notifications d'effets indésirables. La mise en évidence par exemple d'un

« cluster » d'un effet indésirable non-précédemment observé permettra la mise en place d'une surveillance renforcée et d'études complémentaires pour mieux caractériser et quantifier le risque. Les bases de pharmacovigilance permettent aussi la réalisation de détection de signaux plus ou moins automatisée par la réalisation d'analyses de disproportionnalité.

L'analyse de disproportionnalité permet la mise en évidence d'une disproportion entre le nombre de notifications rapporté pour un couple médicament-effet indésirable et le nombre de notifications attendues (52). Il existe plusieurs méthodes d'analyse de disproportionnalité : les méthodes Bayésiennes utilisées par l'OMS et la FDA (« Food and Drug Administration») et les méthodes fréquentistes avec la mesure du « proportional reporting ratio » (PRR) ou du « Reporting Odds Ratio » (ROR) (53). La méthode Bayésienne développée et utilisée par UMC (54) pour la détection automatisée de signaux, aussi nommée le « Bayesian confidence propagation neural network » (BCPNN), repose sur le rapport entre la probabilité d'avoir la notification de l'effet indésirable avant et après l'enregistrement de nouvelles données dans la base. La force de l'association est ensuite mesurée par le calcul de l'information component :

$$(IC) : IC = \log_2 \frac{P(EI|médicament)}{P(EI)}$$

Plus la valeur de l'IC s'éloigne de 0 plus la force du signal est grande.

Les méthodes fréquentistes sont, elles, basées sur la fréquence des notifications calculée à l'aide du tableau de contingence suivant :

Evènements	Effet indésirable d'intérêt	Tous les autres effets indésirables
Exposition		
Médicament d'intérêt	a	b
Tous les autres médicaments	c	d

Le PRR est le rapport entre la proportion de notification du couple effet indésirable étudié-médicament d'intérêt (a) parmi tous les effets indésirables notifiés avec ce médicament (a+b) et la proportion observée avec tous les autres médicaments (c/c+d). La formule de calcul du PRR est donc : $[a/(a + b)]/[c/(c + d)]$. Classiquement, on considère qu'il y a un signal lorsque le PRR est supérieur à 2. Le principe du ROR est comparable à celui des études cas-témoins appelées dans ce contexte des études « cas-contrôles » (52,55). Elles reposent sur le rapport du nombre de notifications de l'effet indésirable d'intérêt avec le médicament

étudié (a) par rapport aux autres effets indésirables notifiés avec ce médicament (b) et le nombre de notification de l'effet indésirable d'intérêt avec les autres médicaments (c) par rapport à tous les autres effets indésirables (d) (52,53). Le calcul du ROR est donc le suivant : $\frac{a/b}{c/d}$. Un ROR significativement supérieur à 1 signifie que le risque de notification de l'effet indésirable est supérieur avec le médicament d'intérêt qu'avec les autres médicaments.

Ces différentes méthodes possèdent chacune différents avantages et inconvénients mais entraînent dans la plupart du temps des résultats similaires (56). Les méthodes bayésiennes sont considérées comme plus robustes lorsque le nombre de cas exposés est faible mais ne permettent pas l'ajustement sur des facteurs de confusion. Les valeurs du PRR et du ROR sont semblables lorsque l'exposition et l'effet indésirable d'intérêt sont rares dans la base (52), en revanche, la sous-notification va impacter de manière plus importante la valeur du PRR que celle du ROR (55).

Avantages et limites des bases de pharmacovigilance

La base mondiale de pharmacovigilance Vigibase® permet le recueil d'effets indésirables sur l'ensemble des continents. Elle est donc une source précieuse pour la génération de signaux de pharmacovigilance (9). De plus, sa forte puissance permet la réalisation d'études sur des effets indésirables peu fréquents. Elle permet aussi de visualiser les différences de notification entre les pays, reflétant des habitudes de notification différentes, des variations dans l'utilisation des médicaments ou encore des susceptibilités particulières à un effet indésirable.

Cette base possède certaines limites. Comme toutes les bases de pharmacovigilance, elle ne permet pas de mesurer la prévalence d'un effet indésirable puisque le nombre de patients exposés au médicament n'est pas connu. Il existe par ailleurs une importante sous notification des effets indésirables (57). La notification spontanée est aussi influencée par divers facteurs tels que les habitudes de notification ou d'utilisation des médicaments, le degré de gravité de l'effet indésirable, sa notoriété et sa médiatisation, ou encore le caractère récent du médicament (52). La co-prescription entre un médicament responsable d'un effet indésirable et un second fréquemment associé peut induire à tort l'apparition d'un signal de pharmacovigilance pour ce dernier.

Après ces explications générales, nous allons aborder successivement les 3 axes suivants :

- Alpha-synucléine/ récepteurs béta-adrénergiques et apparition de la maladie de Parkinson

- Syndrome parkinsonien médicamenteux et maladie de Parkinson

- Effet du diabète sur la progression de la maladie de Parkinson.

III. Axe 1 : Alpha-synucléine/ récepteurs bêta-adrénergiques et maladie de Parkinson

III.1. Introduction

Comme nous l'avons évoqué en introduction de ce travail de thèse, de nombreux arguments placent la protéine α -synucléine au centre de l'intérêt dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson. Récemment, l'évocation du système β -adrénergique dans la modulation de l'expression génique de l' α -synucléine a entraîné bon nombre de réactions puisque les médicaments agissant sur les récepteurs β -adrénergiques sont largement utilisés. Les résultats *in vitro* et sur modèles murins de l'étude de Mittal et al. (22) ont été complétés par les auteurs par une étude longitudinale réalisée sur la base de données de santé de la population norvégienne et dont les résultats montraient une augmentation du risque de maladie de Parkinson après exposition au propranolol (antagoniste β -adrénergique) et à l'inverse une diminution de ce risque après exposition au salbutamol (agoniste β -adrénergique).

Après quelques rappels sur les médicaments adrénergiques, nous avons souhaité dans ce premier axe de nos travaux de recherche vérifier les résultats de cette étude à partir des données du SNDS.

III.2. Récepteurs et médicaments adrénergiques

Récepteurs adrénergiques

Les récepteurs adrénergiques sont les récepteurs des fibres post-ganglionnaires orthosympathiques du système nerveux autonome (58). Ils sont activés par des neuromédiateurs de la famille des catécholamines : la noradrénaline ou l'adrénaline. Ces récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G sont différenciés en 2 familles, les récepteurs α (α_1 et α_2) et les récepteurs β (β_1 , β_2 et β_3). Ces récepteurs sont retrouvés au niveau présynaptique et/ou postsynaptique. Au niveau présynaptique, la stimulation des récepteurs α_2 entraîne une diminution de la libération de noradrénaline. L'effet de la stimulation des récepteurs α et β au niveau postsynaptique entraîne des effets variables en fonction de leur localisation. Les récepteurs β_1 sont majoritairement situés au niveau cardiaque où leur activation entraîne une augmentation du rythme cardiaque, de la

contractilité, de l'excitabilité et de la conduction nerveuse. Les récepteurs β_2 sont retrouvés sur divers organes au niveau périphérique et notamment sur les poumons où l'activation va entraîner une bronchodilatation et une vasodilatation. Ces récepteurs adrénergiques sont à l'origine du développement de nombreux médicaments aux propriétés β -agonistes ou antagonistes.

Agonistes et antagonistes des récepteurs β -adrénergiques

Les agonistes des récepteurs β -adrénergiques sont principalement utilisés pour leur action sur les récepteurs β_2 situés au niveau broncho-pulmonaire et dont l'activation va entraîner une bronchodilatation (59). Ils sont indiqués dans des pathologies telles que l'asthme ou la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). Les principaux effets indésirables de ces médicaments sont : le tremblement des extrémités, les palpitations, une tachycardie et une hypokaliémie (pour les formes injectables). Le développement d'une voie d'administration inhalée a permis une augmentation des concentrations de principe actif au niveau pulmonaire avec une diminution des concentrations systémiques diminuant ainsi les effets indésirables cardiaques. Les agonistes préférentiellement β_2 -adrénergiques peuvent être classés en fonction de leur durée d'action : ceux à durée d'action courte (3-4h) comme le salbutamol et la terbutaline utilisés lors des crises d'asthme ou de poussées aiguës de BPCO et ceux à durée d'action plus longue (>12h) comme le formotérol et le salmétérol utilisés comme médicament de fond de ces maladies.

Tableau 3. Agonistes β_2 -adrénergiques commercialisés en France

Médicaments	Voie d'administration	Durée d'action	Indications
Salbutamol	VInh, VP	Courte	Asthme, BPCO
Terbutaline	VInh, VO, VP	Courte	Asthme, BPCO
Fénotérol	VInh	Courte	Asthme, BPCO
Salmétérol	VInh	Longue	Asthme, BPCO
Formotérol	VInh	Longue	Asthme, BPCO
Indacatérol	VInh	Très longue	BPCO
Olodatérol	VInh	Très longue	BPCO
Vilantérol	VInh	Très longue	BPCO
Bambutérol	VO	Très longue	Asthme, BPCO

Vinh : voie inhalée ; VO : voie orale ; VP : voie parentérale ; BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

Les β -bloquants sont des antagonistes compétitifs des récepteurs β -adrénergiques. Ils sont principalement utilisés dans l'hypertension artérielle (HTA) ou l'insuffisance cardiaque, pour leurs propriétés inotropes et chronotropes négatives entraînant une diminution du débit et du travail cardiaque et de la pression artérielle (59). Le propranolol diminue aussi le risque de rupture de varices œsophagiennes par diminution de l'hypertension portale. Il est aussi efficace dans le tremblement essentiel ou le traitement de fond de la migraine sans que l'on connaisse bien le mécanisme sous-jacent. Le timolol, le cartéolol et le betaxolol sont utilisés dans le glaucome sous forme de collyre pour diminuer la tension oculaire. De façon plus globale, les antagonistes β -adrénergiques peuvent être distingués entre eux en fonction de propriétés pharmacocinétiques comme la liposolubilité, ou pharmacodynamiques comme la « sélectivité » β_1 ou cardiosélectivité. Les effets indésirables principaux sont explicables par le blocage des récepteurs adrénergiques notamment avec un risque de bradycardie et d'hypotension artérielle. D'autres effets indésirables sont aussi à noter tels qu'un syndrome de Raynaud et des cauchemars (surtout pour les β -bloquants les plus lipophiles).

Tableau 4. Tableau récapitulatif des principales propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antagonistes β -adrénergiques (59)

β -bloquants	ASI	Lipophilie	Indications
<i>β-bloquants non sélectifs (1^{ère} génération)</i>			
Nadolol	0	Faible	HTA, Insuffisance cardiaque
Pindolol	+++	Faible	HTA, Insuffisance cardiaque
Propranolol	0	Elevée	HTA, Insuffisance cardiaque Migraines/algies de la face Tremblements essentiels Prévention hémorragie digestives par rupture varices oesophagiennes
Timolol	0	Faible à modérée	HTA, Insuffisance cardiaque Glaucome (collyre)
<i>β_1 sélectifs ou cardiosélectif (2^{ème} génération)</i>			
Acebutolol	+	Faible	HTA, Insuffisance cardiaque
Atenolol	0	Faible	HTA, Insuffisance cardiaque
Bisoprolol	0	Faible	HTA, Insuffisance cardiaque
Esmolol	0	Faible	HTA, Insuffisance cardiaque
Metoprolol	0	Modérée	HTA, Insuffisance cardiaque Migraine
<i>β-bloquants non sélectifs + actions spécifiques* (3^{ème} génération)</i>			
Carteolol	++	Faible	Glaucome (collyre)
Carvedilol	0	Modérée	HTA, Insuffisance cardiaque
Labetalol	+	Faible	HTA, Insuffisance cardiaque
<i>β_1 sélectifs + actions spécifiques* (3^{ème} génération)</i>			
Betaxolol	+	Modérée	HTA, Insuffisance cardiaque Glaucome (collyre)
Celiprolol	0	Faible	HTA, Insuffisance cardiaque
Nebivolol	0	Faible	HTA, Insuffisance cardiaque

ASI : Activité sympathomimétique intrinsèque

*Actions spécifiques : vasodilatation périphérique par production de monoxyde d'azote (NO), activation des récepteurs β_2 , blocage des récepteurs α_1 , blocage de l'entrée du calcium et/ou activité antioxydante

III.3. Etude 1 : Médicaments bêta-adrénergiques et risque de maladie de Parkinson

III.3.a. Revue de la littérature

L'étude de cohorte réalisée dans la publication de Mittal et al.(22) rapporte une augmentation statistiquement significative de l'incidence de la maladie de Parkinson après une exposition d'au moins 1 an au propranolol (RR 2,20 [1,62-3,00]) et inversement une diminution significative de l'incidence de la maladie de Parkinson après au moins une exposition au salbutamol (RR 0,66 [0,58-0,76]). Le propranolol est un antagoniste β -adrénergique pouvant être utilisé dans le tremblement essentiel. Cette particularité entraîne un risque de surestimation de l'association avec la maladie de Parkinson par la présence d'un biais protopathique. En effet, le biais protopathique est présent lorsque le médicament d'intérêt est prescrit pour les premiers symptômes de la maladie et les tremblements survenant au début de la maladie de Parkinson peuvent parfois être confondus avec un tremblement essentiel. Deux mesures ont été mises en place par les auteurs pour limiter ce biais : les patients étaient considérés exposés s'ils avaient des prescriptions de propranolol pendant au moins 1 an et des analyses de sensibilité introduisant des délais entre l'exposition et l'évènement ont été réalisées. L'analyse concernant le salbutamol ne prend en compte ni minimum d'exposition ni délai précédant l'évènement. Les différentes analyses ont seulement été ajustées sur l'âge, le genre et le niveau éducationnel et ne tiennent pas compte des facteurs de confusion potentiels tels que le tabagisme ou encore le tremblement essentiel. La généralisation des résultats à l'ensemble des médicaments du système β -adrénergique semble inappropriée en raison des différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques existant au sein des agonistes β -adrénergiques ou des antagonistes β -adrénergiques.

L'observation d'une association éventuelle entre la survenue de la maladie de Parkinson et l'exposition aux antagonistes β -adrénergiques chez l'homme avait fait l'objet de plusieurs publications avant 2017, notamment dans le cadre d'études des facteurs de risque de la maladie (Tableau 5). Ainsi, une étude anglaise cas-témoins concernant 3 637 patients parkinsoniens et 3 637 témoins mesurant l'association entre les médicaments de l'hypertension artérielle et la maladie de Parkinson publiée en 2008 (60) retrouvait une association statistiquement significative entre les antagonistes β -adrénergiques et la survenue de la maladie de Parkinson (aOR 1,19 IC95% 1,02-1,39). Cette association n'était cependant plus significative lorsque le nombre des prescriptions était supérieur ou égal à 10. Une étude

américaine portant sur 1 931 cas et 9 651 témoins mettait elle aussi en évidence une association significative entre l'exposition aux antagonistes β -adrénergiques et la maladie de Parkinson (aOR 1.29 IC95% 1,13-1,48) (61). A l'inverse, Ton et al. (62) ne retrouvaient pas d'association significative entre l'apparition de cette maladie et l'exposition aux antagonistes β -adrénergiques (aOR 1.2 IC95% 0,71-2,03) dans une étude cas/témoins de faible puissance réalisée aux Etats-Unis sur 206 cas et 383 témoins. Cette association était toujours non significative lorsqu'ils considéraient seulement le métoprolol et le propranolol (aOR 1,47 IC95% 0,80-2,69), antagonistes β -adrénergiques lipophiles.

Les agonistes des récepteurs β_2 -adrénergiques ont, eux, été évalués dans une étude de cohorte mesurant l'association entre l'asthme et la survenue de maladie de Parkinson (tableau 5). Cette étude, réalisée par Cheng et al. (63) à partir des données de la base d'assurance maladie de Taiwan, retrouvait une augmentation du risque de maladie de Parkinson chez les asthmatiques (aHR 3,10 IC95% [2,20–4,36]). Une analyse secondaire en fonction des médicaments utilisés ne montrait pas d'association significative avec l'exposition aux agonistes β -adrénergiques pris par voie inhalée (aHR 0,97 IC95% [0,70-1,33]).

Tableau 5 Récapitulatif des études mesurant l'association entre médicaments du système β -adrénergique et survenue de la maladie de Parkinson.

Auteur, année (référence)	Type d'étude	Population d'étude	Exposition	Variabes d'appariement ou d'ajustement	Indicateur de risque	Mesure du risque
Mittal et al. 2017 (22)	Cohorte	Norvégienne 4,6 millions de patients	Propranolol ≥ 1 an d'exposition Salbutamol ≥ 1 prescription	Age, genre, niveau d'éducation	Propranolol Salbutamol	RR 2,20 (1,62-3,00) RR 0,66 (0,58-0,76)
Cheng et al. 2015 (63)	Cohorte	Taïwanaise 52275 patients	≥ 1 prescription	Données démographiques, comorbidités (pathologies respiratoires, rénales, cardiovasculaires, diabète), alcool, médicaments des pathologies respiratoires, recours aux soins	Agonistes $\beta 2$ inhalés	HR 0,97 (0,70-1,33)
Ritz et al. 2010 (61)	Cas/Témoins	Danoise 1931 cas/ 9561 témoins	≥ 2 prescriptions	Age, genre, comorbidités (score de charlson), antihypertenseurs	Antagonistes β	OR 1,29 (1,13-1,48)
Becker et al. 2008 (60)	Cas/Témoins	Anglaise 3637 cas /3637 témoins	≥ 1 prescription	IMC, tabac, comorbidités (pathologies respiratoires, cardiovasculaires, psychiatriques), diurétiques, statines	Antagonistes β	OR 1,19 (1,02-1,39)
Ton et al. 2007 (62)	Cas/Témoins	Américaine 206 cas/ 383 témoins	≥ 2 prescriptions	Age, genre, tabac, durée de suivi, établissement de santé, pathologies cardiovasculaires	Antagonistes β Propranolol + métoprolol	OR 1,2 (0,71-2,03) OR 1,47 (0,80-2,69)

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; AVC : accident vasculaire cérébral ; ISRS : inhibiteur « sélectif » de la recapture de la sérotonine; IMC : indice de masse corporelle ; OR : odds ratio; HR : hazard ratio; RR : risque relatif; Antagonistes β : antagonistes des récepteurs β adrénergiques; agonistes β : agonistes des récepteurs β adrénergique

Ces études précédemment publiées n'ont pas permis d'établir clairement le lien entre les médicaments β -adrénergiques et la maladie de Parkinson. Nous avons donc étudié la relation entre la maladie de Parkinson et les médicaments du système β -adrénergique à partir des données de santé de la population française.

III.3.b. Résumé de l'étude

Objectif

L'objectif de l'étude était de mesurer l'association entre l'exposition à un agoniste des récepteurs β -adrénergiques ou à un antagoniste des récepteurs β -adrénergiques et la survenue de la maladie de Parkinson.

Méthodes

Pour répondre à notre objectif, nous avons réalisé une étude observationnelle de type cas-témoins niché dans une cohorte à partir des données de l'ensemble des patients de plus de 40 ans enregistrés dans l'EGB entre le 01/01/2006 et le 31/12/2017. Les cas étaient l'ensemble des patients incidents pour la maladie de Parkinson entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2017 avec un historique de données d'au moins 2 ans. La date d'incidence correspondait à la date index. Les témoins étaient sélectionnés à partir des patients de la cohorte non identifiés comme parkinsoniens. Les cas et les témoins étaient appariés 1:1 sur l'année de naissance, le genre et le régime d'assurance maladie à la date index.

Les patients étaient considérés exposés lorsqu'ils avaient au moins un remboursement d'un agoniste des récepteurs β -adrénergiques ou d'un antagoniste des récepteurs β -adrénergiques entre 1 et 2 ans avant la date index. Nous avons ensuite calculé la durée cumulée d'exposition, à partir du nombre de jours de DDD (« Defined Daily Dose ») remboursés.

Les comorbidités et variables d'ajustement incluses dans le modèle étaient le diabète, les accidents vasculaires cérébraux AVC, l'exposition aux inhibiteurs calciques, l'exposition aux antipsychotiques, la démence, le statut tabagique, les maladies respiratoires chroniques, le tremblement essentiel, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque et la migraine. Ces variables ont été identifiées au minimum 1 an avant la date index.

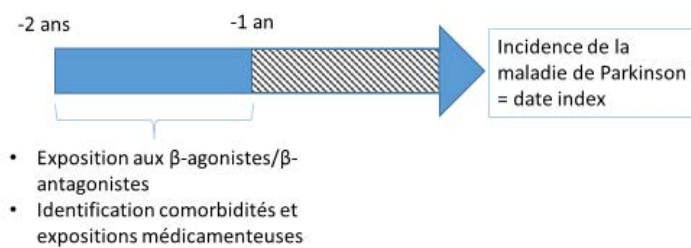
Nous avons ensuite mesuré l'association entre les agonistes β -adrénergiques ou les antagonistes β -adrénergiques et la survenue de la maladie de Parkinson à l'aide d'une régression logistique conditionnelle multivariée. Nous avons mis en évidence une interaction significative entre le diabète et l'exposition aux agonistes β -adrénergiques ($p=0,01$) entraînant

une stratification des résultats des agonistes β -adrénergiques en fonction de la présence ou non d'un diabète. Nous avons ensuite répété les différentes analyses après exclusion des patients exposés aux antipsychotiques et augmentation du délai entre l'exposition et l'évènement.

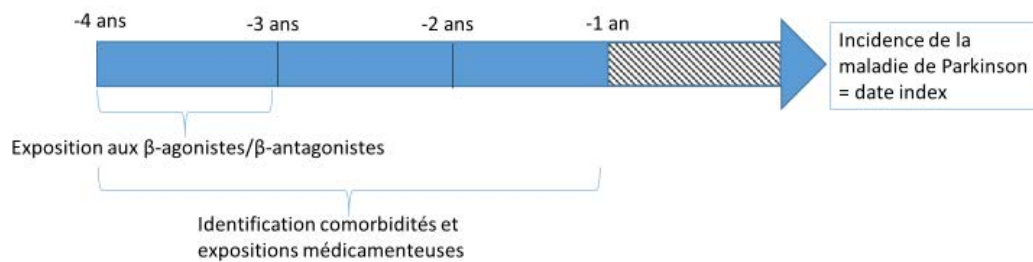
Cette étude utilisant la base de données EGB a été autorisée par l'INSERM le 20 juillet 2018.

Figure 8. Schéma de l'étude

Analyse principale



Analyses de sensibilité avec un délai de 3 ans entre la date index et l'exposition



Résultats

Nous avons identifié 2 225 patients incidents pour la maladie de Parkinson dans l'EGB entre le 1^{er} Janvier 2008 et le 31 Décembre 2017. L'âge moyen à la date index était de 75.6 ± 10.2 ans et le ratio homme/femme de 1,04. L'exposition aux agonistes β -adrénergiques concernait 236 (10.6%) cas et 273 (12.3%) témoins et l'exposition aux antagonistes β -adrénergiques concernait 595 (26.7%) cas et 561 (25.2%) témoins. Les parkinsoniens étaient significativement plus exposés aux antipsychotiques et présentaient significativement plus de diabète, d'AVC, de démence, d'hypertension artérielle et de migraine que les témoins. Les autres caractéristiques étaient similaires entre les cas et les témoins.

Dans l'analyse principale, nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre l'exposition aux antagonistes β -adrénergiques et la survenue de la maladie de Parkinson que ce soit après au moins 1 remboursement (aOR=1.05 95%CI [0.91-1.20]) ou en fonction de la durée cumulée d'exposition excepté pour le propranolol. Le propranolol était significativement associé à une augmentation du risque de survenue de la maladie de Parkinson (aOR=2.11 95%CI [1.38-3.23]). Cette association devenait non significative avec une durée cumulée d'exposition supérieure à 6 mois. Pour les agonistes des récepteurs β -adrénergiques, nous avons trouvé une augmentation significative du risque de maladie de Parkinson chez les diabétiques (aOR=1.61 95%CI [1.02-2.55]) et à l'inverse, une diminution significative du risque chez les non-diabétiques (aOR=0.75 95%CI [0.60-0.93]). Des résultats similaires ont été trouvés avec une exposition cumulée < à 3 mois mais ces résultats devenaient non-significatifs lors d'une exposition cumulée \geq 3 mois. Après exposition au salbutamol, nous avons mis en évidence des résultats similaires bien que non significatifs (diabétiques : aOR=1.85 95%CI [0.84-4.09] ; non-diabétiques aOR=0.73 95%CI [0.52-1.01]). La prise en compte de l'exposition cumulée ne changeait pas ces résultats.

Après augmentation du délai à 3 ans entre la mesure de l'exposition et l'évènement, la mesure de l'association entre l'exposition aux antagonistes β -adrénergiques et la maladie de Parkinson restait non significative (aOR=0.98 95%CI [0.83-1.17]). Pour le propranolol, la mesure du risque diminuait mais restait significative (aOR=1.73 95%CI [1.07-2.81]). Les analyses concernant les agonistes β -adrénergiques devenaient non-significatives. Les analyses réalisées après exclusion des patients exposés aux antipsychotiques aboutissaient à des résultats similaires aux précédents, quel que soit le délai introduit entre l'exposition et la date index.

III.3.c. Publication:

de Germa y S, Conte C, Rascol O, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. β -Adrenoceptor Drugs and Parkinson's Disease: A Nationwide Nested Case-Control Study. CNS Drugs. 2020;34:763- 72.



β -Adrenoceptor Drugs and Parkinson's Disease: A Nationwide Nested Case–Control Study

Sibylle de Germa^{1,2} · Cécile Conte^{1,2,4} · Olivier Rascol^{1,4,5} · Jean-Louis Montastruc^{1,2,3,4,5} · Maryse Lapeyre-Mestre^{1,2,4}

Published online: 4 June 2020
© Springer Nature Switzerland AG 2020

Abstract

Background Potential relationships between β -adrenergic drugs and α -synuclein synthesis in Parkinson's disease (PD) have been recently suggested.

Objective This study investigated the putative association between β -adrenoceptor drug exposure and PD occurrence.

Methods A nested case–control study was performed in the *Echantillon Généraliste des Bénéficiaires* (EGB) (a 1/97th random sample of affiliates to the French Insurance System). Incident PD patients diagnosed between 01/01/2008 and 31/12/2017 (index date) were matched 1:1 to controls by gender, birth year, and insurance scheme. Exposure to any β -agonist and to any β -antagonist was compared between cases and controls within 1–2 years before the index date, and exposure to salbutamol and to propranolol was individualized. The association between PD and β -adrenoceptor drugs was investigated through conditional logistic regression models adjusted for potential confounding factors. Because of a statistical interaction between β -agonists and diabetes, results were stratified according to the presence of diabetes.

Results Among the 2225 incident PD patients identified in the EGB (mean age 75.6 ± 10.2 years, sex ratio 1.04), no significant association was found between PD and β -antagonists (adjusted odds ratio [aOR] 1.05 [95% confidence interval 0.91–1.20]), except for propranolol (aOR 2.11 [1.38–3.23]). For β -agonists, a protective association in non-diabetic patients (aOR 0.75 [0.60–0.93]) and an opposite and significant association in diabetic patients (aOR 1.61 [1.02–2.55]) were observed. Similar results were found with salbutamol.

Conclusion This study did not identify an increased risk of PD occurrence after β -antagonist exposure, except for propranolol (potential protopathic bias). The discordant results observed with β -agonists in patients with or without diabetes deserve further exploration of the influence of diabetic comorbidity on PD occurrence and evolution.

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s40263-020-00736-2>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Sibylle de Germa
Sibylle.de-germa@univ-tlse3.fr

¹ Service de Pharmacologie Médicale Et Clinique, Faculté de Médecine, Centre Hospitalier Universitaire, 37 allées Jules-Guesde, Toulouse, France

² UMR 1027 INSERM Pharmacoépidémiologie, Université Paul Sabatier Toulouse III, Toulouse, France

³ Faculté de Médecine, Centre de PharmacoVigilance, Pharmacoépidémiologie Et D'Informations Sur Le Médicament, Centre Hospitalier Universitaire, Toulouse, France

⁴ CIC INSERM 1436, Paris, France

⁵ Réseau NS-PARK/FCRIN Et Centre COEN NeuroToul, Toulouse, France

Key Points

We did not find a significant association between β -adrenoceptor antagonists and Parkinson's disease in this large population-based study, except for propranolol.

The direction of the association between β -adrenoceptor agonist exposure and Parkinson's disease varied according to the presence of diabetes mellitus.

Further studies are needed to investigate the link between β -adrenoceptor agonists, diabetes, and Parkinson's disease.

1 Introduction

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease characterized by a loss of dopaminergic neurons leading to motor clinical signs with bradykinesia, muscular rigidity, and rest tremor [1]. Accumulation of α -synuclein protein in the form of Lewy bodies has also been observed in dopaminergic neurons of PD patients. The etiology of this neurodegenerative disease remains unclear, as does its main risk factors. Some genetic and environmental circumstances have been identified as risk (aging, family history, pesticide exposure) or protective (tobacco) factors [1]. An α -synuclein gene mutation in a familial form of PD [2] and the neuronal toxic effect of α -synuclein oligomer accumulation [3–5] also suggest an important role of α -synuclein in the disease process. The accumulation of α -synuclein oligomers is currently a major therapeutic target of candidate neuroprotective therapies [5]. Recently, Mittal et al. [6] showed a regulatory action of the α -synuclein gene (SNCA) through β -adrenoceptor activation in vitro and in experimental mouse models. They strengthened this hypothesis with an observational study investigating the association between propranolol and salbutamol exposure and PD onset. They found that propranolol exposure increased PD risk, while salbutamol exposure decreased PD risk. However, since the analysis was crude, with a basic adjustment on age, sex, and level of education, one cannot exclude the fact that other non-investigated confounding factors could have biased the results. Moreover, propranolol is indicated in essential tremor, a symptom potentially confused with first PD symptoms, which could induce a bias. Previous observational studies have investigated the putative association between all β -adrenoceptor drugs and PD risk, with conflicting results [7–10]. An English case–control study [7] performed on 3637 cases and 3637 controls and a Danish case–control study [8] performed on 1931 cases and 9651 controls showed a significant increased risk of PD after exposure to β -adrenoceptor antagonists. However, the association was no longer significant in the English study for sustained exposure with at least ten prescriptions of β -adrenoceptor antagonists [7]. Nor was it significant in the Danish study when a 5-year lag was introduced between exposure and PD occurrence [8]. These sensitivity analysis results increased the hypothesis of a potential bias. A third study, comparing 206 cases and 383 controls, did not find any significant association between PD and exposure to β -adrenoceptor antagonists [9]. Concerning β -adrenoceptor agonists, a cohort study based on the Taiwan National Health Insurance Research Database [10] investigated the association between previous history of asthma and PD. When the authors analyzed potential relationships between PD and different drugs

used in asthma, none of the β -adrenoceptor agonists identified in the database were associated with PD. In view of these discrepancies, more investigations are needed to verify the relevance of relationships between β -adrenoceptor substrates and PD.

The aim of this study was to assess the association between exposure to β -adrenoceptor drugs (β -antagonists, β -agonists) and PD, with a special focus on propranolol and salbutamol, using data from the French General Sample of Beneficiaries (*Echantillon Généraliste des Bénéficiaires* [EGB]).

2 Methods

2.1 Data Source

The data source was the National Health Data System (*Système National des Données de Santé*, SNDS, <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Accueil>). The SNDS is a unique health data warehouse that includes all French residents' healthcare consumption and related expenses [11–13]. In France, each resident benefits from a mandatory and universal health insurance plan, whatever his/her age, professional status, and origin (French or not). This database provides healthcare coverage for about 98% of the French population. This study was performed in the General Sample of Beneficiaries (EGB), a 1/97th randomly selected sample of the whole population in the SNDS [11–13]. The EGB contains the individual and anonymized administrative and medical data of about 700,000 patients, including demographics, long-term disease (LTD) status, allowing completely free-of-charge coverage for the chronic disease, hospital stay information (start and end dates, diagnoses coded by the International Classification of Diseases 10th revision [ICD-10] included in *Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information* [PMSI]), and exhaustive records on drugs prescribed and dispensed in retail pharmacies and submitted for reimbursement [11, 12]. The EGB contains data from 2003 and allows longitudinal follow-up of the patient care pathway.

2.2 Study Design

2.2.1 Study Population

All subjects ≥ 40 years old present in the EGB database between January 1, 2006 and December 31, 2017 constituted the study cohort. We applied a nested case–control design to investigate the potential relationship between incident PD and drugs acting on the β -adrenergic system.

Cases were patients with incident PD identified between January 1, 2008 and December 31, 2017 with at least 2 years

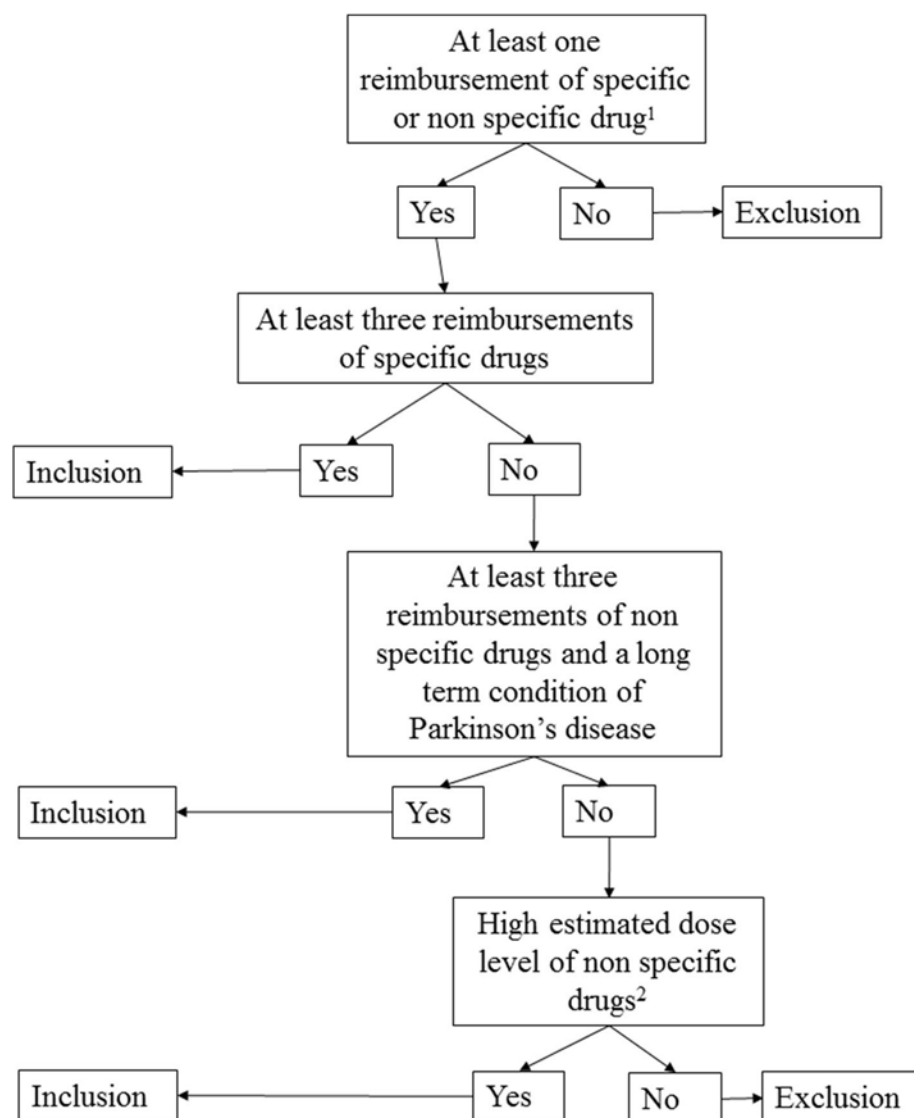
of data history. PD identification was based on a specific algorithm previously validated in the SNDS [14], through the exposure to parkinsonian drugs (Fig. 1), and completed when possible with information on LTD status for PD. Parkinsonian drugs were classified as “specific” drugs when they had only an indication in PD (levodopa + decarboxylase inhibitor ± catechol-*O*-methyltransferase [COMT] inhibitor, pergolide, selegiline, rasagiline) and “non-specific” drugs when they could be used for other indications than PD (bromocriptine for endocrinological indications and ropinirole, pramipexole, or rotigotine for restless leg syndrome) [Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System codes available in Supplemental Table 1; see the electronic supplementary material]. Patients treated only with non-specific parkinsonian drugs were not included if they had an estimated daily dose inferior to 5 mg for bromocriptine, 6 mg for ropinirole, 0.54 mg for pramipexole, and 4 mg for

rotigotine. Patients prescribed only ropinirole-containing products for restless leg syndrome were also excluded.

For subjects identified with PD, the date of PD diagnosis was that of the first occurrence related to PD in the EGB database. It could correspond to the date of the first prescription of any antiparkinsonian drug used in PD recorded in the EGB or the start date of a LTD related to PD (ICD-10 “G20”) or the date of a hospitalization with a diagnosis code of PD (ICD-10 “G20” or F02.3). This “diagnosis” date defined the index date to determine the incidence of PD.

Controls were randomly selected among subjects not classified with PD all over the observation period of the cohort (2006–2017). Cases and controls were matched (1:1) at the index date by gender, birth year, and type of health insurance coverage scheme (general scheme, self-employed workers scheme, and agricultural scheme). Health insurance schemes were used to match patients with potential agricultural

Fig. 1 Identification of patients with Parkinson's disease in the *Echantillon Généraliste des Bénéficiaires* (EGB). **1** *Specific drugs*: levodopa, pergolide, selegiline, and rasagiline; *non-specific drugs*: bromocriptine, ropinirole, pramipexole, and rotigotine. **2** Bromocriptine: ≥ 5 mg; ropinirole: ≥ 6 mg; pramipexole: ≥ 0.54 mg; rotigotine: ≥ 4 mg



activity since pesticides were identified as a potential risk factor of PD [1].

2.2.2 Exposure Assessment

Drugs of interest were β -adrenoceptor antagonists or β -adrenoceptor agonists (identified by their ATC code, Supplemental Tables 2 and 3), and exposure to propranolol and salbutamol were individualized. All these drugs were submitted for reimbursement in France. The period of interest fell within 1–2 years before the index date, and cases and controls were considered as exposed if they were prescribed and dispensed at least once a β -antagonist or a β -agonist (and then at least once propranolol or salbutamol) during this period. Exposure was classified according to cumulative use time, approximated with the daily number of defined daily doses [15]. Cumulative use time was separated in two categories: < 6 months and \geq 6 months for β -adrenoceptor antagonists and < 3 months and \geq 3 months for β -adrenoceptor agonists. Sensitivity analyses were performed by postponing the period of interest within 3–4 years before the index date.

2.2.3 Selection and Identification of Covariates

Several comorbidities and other potential confounding variables were included in the analysis. PD-related variables were diabetes [16–18], stroke [19, 20], arterial hypertension [21], exposure to calcium channel blockers [22], exposure to antipsychotics [23], dementia [24], and smoking [22]. Variables related to β -adrenoceptor antagonists were essential tremor, myocardial infarction, heart failure, and migraine, and the variable related to β -adrenoceptor agonists was chronic respiratory disease (chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma). Comorbidities were identified according to algorithms developed by the National Insurance System when available in the *Cartographie des pathologies et des dépenses* [25] and otherwise, according to hospital or LTD diagnosis (Supplemental Table 4). Drugs were identified according to their ATC codes (Supplemental Table 4).

Diabetes mellitus, dementia, chronic respiratory disease, arterial hypertension, heart failure, myocardial infarction, and strokes were identified by at least one hospitalization or one LTD related to the diseases (ICD-10 codes in Supplemental Table 4). Diabetes mellitus, dementia, and chronic respiratory disease could also be identified by three or more drugs indicated in these pathologies (ATC codes in Supplemental Table 4). Strokes were classified into ischemic strokes and hemorrhagic/undifferentiated strokes, according to ICD-10 codes. Use of specific anti-migraine drugs defined patients with migraine (Supplemental Table 4). Smoking was identified with at least one reimbursement of a drug used in

nicotine dependence or at least one hospital diagnosis related to tobacco. Essential tremor was identified by at least one hospital diagnosis related to this disease.

As for exposure to the drugs under study (β -antagonists, β -agonists, propranolol, and salbutamol), covariates were considered if they were identified within the period of 1–2 years before the index date in the main analysis and within the period of 1–4 years before the index date in some sensitivity analyses.

A figure of the study design is available in Supplemental Fig. 1.

2.2.4 Statistical Analyses

Characteristics of cases and controls were described and compared with the χ^2 test. Potential associations between β -adrenoceptor drugs and PD were investigated by conditional logistic regression models. Multivariate analyses were adjusted for covariates (arterial hypertension, stroke, heart failure, myocardial infarction, chronic respiratory disease, diabetes mellitus, dementia, migraine, neuroleptics, calcium channel blockers, and smoking status), and the Akaike criterion was used to choose the best models. Interactions between variables were tested, leading to identification of a statistically significant interaction between diabetes and β -agonist exposure ($p = 0.01$). Thus, when investigating potential associations between these drugs and PD, analyses were stratified according to diabetes or not. Statistical significance was set at $p < 0.05$. All analyses were performed using SAS software version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

2.2.5 Sensitivity Analyses

As described above, sensitivity analyses were performed. First a 3-year lag was introduced between exposure and the index date, to minimize a putative protopathic bias. Second, the same analyses were done after excluding patients exposed to antipsychotics, to avoid misclassification bias.

2.3 Ethical Approval

There was no requirement for ethical approval for this study. This study using the EGB database was authorized by the national institute of health and medical research on July 20, 2018.

3 Results

3.1 Principal Analyses

Between 1 January 2008 and 31 December 2017, 2225 incident PD patients were identified. The mean age was

75.6 ± 10.2 years, and 51.0% were male. The study population was mostly insured by the general health scheme (89.4%), 3.9% by the self-employed workers scheme, and 6.7% by the agricultural scheme. Exposure to at least one β-adrenoceptor agonist was found in 236 cases (10.6%) and 273 controls (12.3%), including 95 cases (4.3%) and 105 controls (4.7%) exposed to salbutamol. Exposure to at least one β-adrenoceptor antagonist involved 595 cases (26.7%) and 561 controls (25.2%), including 73 cases (3.3%) and 35 controls (1.6%) exposed to propranolol. The main characteristics of cases and controls are detailed in Table 1, and details of β-adrenoceptor drug exposure are available in Supplemental Table 5. PD patients were significantly more exposed to antipsychotics than controls and had more diabetes, dementia, history of stroke, essential hypertension, or migraine. Exposure to calcium channel blockers as well as essential tremor, chronic respiratory disease, heart failure, myocardial infarction, and smoking were similar between cases and controls.

We did not find a statistically significant association between β-adrenoceptor antagonists and PD in the multivariate analysis considering at least one reimbursement (adjusted odds ratio [aOR] = 1.05 [95% confidence interval {CI} 0.91–1.20]) or according to cumulative use time, except for propranolol (Table 2). Propranolol was significantly associated with an increased risk of PD in the multivariate analysis (aOR 2.11 [95% CI 1.38–3.23]), but the association between propranolol and PD became non-significant with a cumulative use time ≥ 6 months. Concerning analyses with β-adrenoceptor agonists (Table 2), we found a significant association between β-adrenoceptor agonist exposure and risk of PD in diabetic patients (aOR 1.61 [95% CI 1.02–2.55]) and a significant decreased risk of PD in non-diabetic patients (aOR 0.75 [95% CI 0.60–0.93]). Similar results were found considering cumulative use time < 3 months (aOR 2.66 [1.35–5.26] in diabetics; aOR 0.60 [0.45–0.83] in non-diabetics). These associations became non-significant with a cumulative use time ≥ 3 months. In the same way, we found a positive but

Table 1 Cases' and controls' characteristics

Characteristics	Cases (n = 2225)	Controls (n = 2225)	P value
Age, mean; median (IQR)	75.6; 77 (69–83)	75.6; 77 (69–83)	Matching
Gender, n (%)			
Men	1134 (51.0)	1134 (51.0)	Matching
Exposure to β-adrenergic drugs (1–2 years before the index date), n (%)			
β-adrenoceptor agonists	236 (10.6)	273 (12.3)	0.08
Salbutamol	95 (4.3)	105 (4.7)	0.47
β-adrenoceptor antagonists	595 (26.7)	561 (25.2)	0.25
Propranolol	73 (3.3)	35 (1.6)	< 10 ⁻³
Drug exposure and comorbidities (1–2 years before the index date), n (%)			
Drug exposure			
Antipsychotics	229 (10.3)	50 (2.3)	< 10 ⁻⁴
Calcium channel blockers	455 (20.5)	427 (19.2)	0.29
Comorbidities			
Diabetes mellitus	414 (18.6)	350 (15.7)	0.01
Dementia	194 (8.7)	76 (3.4)	< 10 ⁻³
Stroke	120 (5.4)	64 (2.9)	< 10 ⁻⁴
Ischemic	30 (1.4)	20 (0.9)	
Others	90 (4.0)	44 (2.0)	
Chronic respiratory diseases	198 (8.9)	219 (9.8)	0.28
Essential hypertension	408 (18.3)	351 (15.8)	0.02
Heart failure	70 (3.2)	68 (3.1)	0.86
Myocardial infarction	29 (1.3)	25 (1.1)	0.58
Migraine	41 (1.8)	17 (0.8)	< 10 ⁻²
Essential tremor	3 (0.1)	0 (0)	0.25
Tobacco smoking	47 (2.1)	55 (2.5)	0.42

IQR interquartile range

Table 2 Association between β -adrenoceptor antagonist exposure or β -adrenoceptor agonist exposure and Parkinson's disease

	Cases	Controls	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	P value
β -Adrenoceptor antagonists ^a	595	561	1.08 (0.95–1.24)	1.05 (0.91–1.20)	0.53
<6 months vs 0	253	201	1.28 (1.05–1.56)	1.21 (0.99–1.49)	0.07
\geq 6 months vs 0	342	360	0.97 (0.83–1.14)	0.95 (0.80–1.50)	0.07
Propranolol	73	35	2.12 (1.41–3.18)	2.11 (1.38–3.23)	10 ⁻⁴
<6 months vs 0	57	26	2.24 (1.40–3.59)	2.08 (1.28–3.39)	<10 ⁻²
\geq 6 months vs 0	16	9	1.78 (0.79–4.02)	2.18 (0.91–5.22)	0.08
β -Adrenoceptor agonists ^b					
Diabetes mellitus					
Yes	65	42	1.61 (1.03–2.53)	1.61 (1.02–2.55)	0.041
<3 months vs 0	37	15	2.59 (1.33–5.04)	2.66 (1.35–5.26)	<10 ⁻²
\geq 3 months vs 0	28	27	1.08 (0.60–1.94)	1.06 (0.58–1.92)	0.86
No	171	231	0.74 (0.60–0.92)	0.75 (0.60–0.93)	<10 ⁻²
<3 months vs 0	68	112	0.62 (0.46–0.85)	0.60 (0.45–0.83)	<10 ⁻²
\geq 3 months vs 0	103	119	0.85 (0.65–1.12)	0.89 (0.67–1.17)	0.40
Salbutamol					
Diabetes mellitus					
Yes	26	12	2.52 (1.12–5.67)	1.85 (0.84–4.09)	0.13
<3 months vs 0	18	7	2.46 (0.92–6.61)	2.27 (0.82–6.23)	0.11
\geq 3 months vs 0	7	5	1.54 (0.43–5.47)	1.09 (0.30–4.00)	0.90
No	69	93	0.77 (0.55–1.09)	0.73 (0.52–1.01)	0.06
<3 months vs 0	45	67	0.68 (0.47–1.00)	0.66 (0.44–0.98)	0.04
\geq 3 months vs 0	21	24	0.89 (0.49–1.61)	0.88 (0.48–1.62)	0.69

CI confidence interval, OR odds ratio

^aAdjusted for diabetes mellitus, arterial hypertension, calcium channel blockers, antipsychotics, tobacco smoking, myocardial infarction, heart failure, dementia, and migraine

^bAdjusted for arterial hypertension, calcium channel blockers, antipsychotics, tobacco smoking, myocardial infarction, heart failure, dementia, and migraine

not significant association between salbutamol and PD in diabetic patients (aOR 1.85 [95% CI 0.84–4.09]) and a negative but not significant association in non-diabetic patients (aOR 0.73 [95% CI 0.52–1.01]). Result variations according to diabetes were also found for salbutamol in cumulative use time analyses. Associations were not strengthened by a higher cumulative use time in both β -adrenoceptor antagonist and β -adrenoceptor agonist analyses.

3.2 Sensitivity Analyses

The analysis with postponing the period of exposure with a 3-year lag between exposure and index date was done on 1629 cases and 1629 controls (main characteristics described in Supplemental Table 6). We did not find any statistically significant association between β -adrenoceptor antagonists and PD (aOR 0.98 [95% CI 0.83–1.17]) (Fig. 2). For propranolol, the odds ratio decreased, but the association remained significant (aOR 1.73 [95% CI 1.07–2.81]) (Fig. 3). Concerning β -adrenoceptor agonists and salbutamol, we did not find any statistically significant association

with PD in both diabetic and non-diabetic groups (aOR 1.03 [95% CI 0.59–1.78]; aOR 0.96 [95% CI 0.74–1.24], respectively, for β -agonists; aOR 1.72 [95% CI 0.67–4.40]; aOR 0.88 [95% CI 0.60–1.29], respectively, for salbutamol) (Figs. 2 and 3).

Exclusion of patients exposed to antipsychotics did not modify the results (Fig. 2).

4 Discussion

The present study was performed to investigate a putative relationship between β -adrenoceptor drug exposure and PD. In this large population-based study, we did not find any significant association between β -adrenoceptor antagonists and PD. The direction of the association between β -adrenoceptor agonist exposure and PD varied according to the presence of diabetes mellitus.

We did not find a significant association between β -adrenoceptor antagonist exposure and PD, except for a significant increased risk of PD after propranolol exposure.

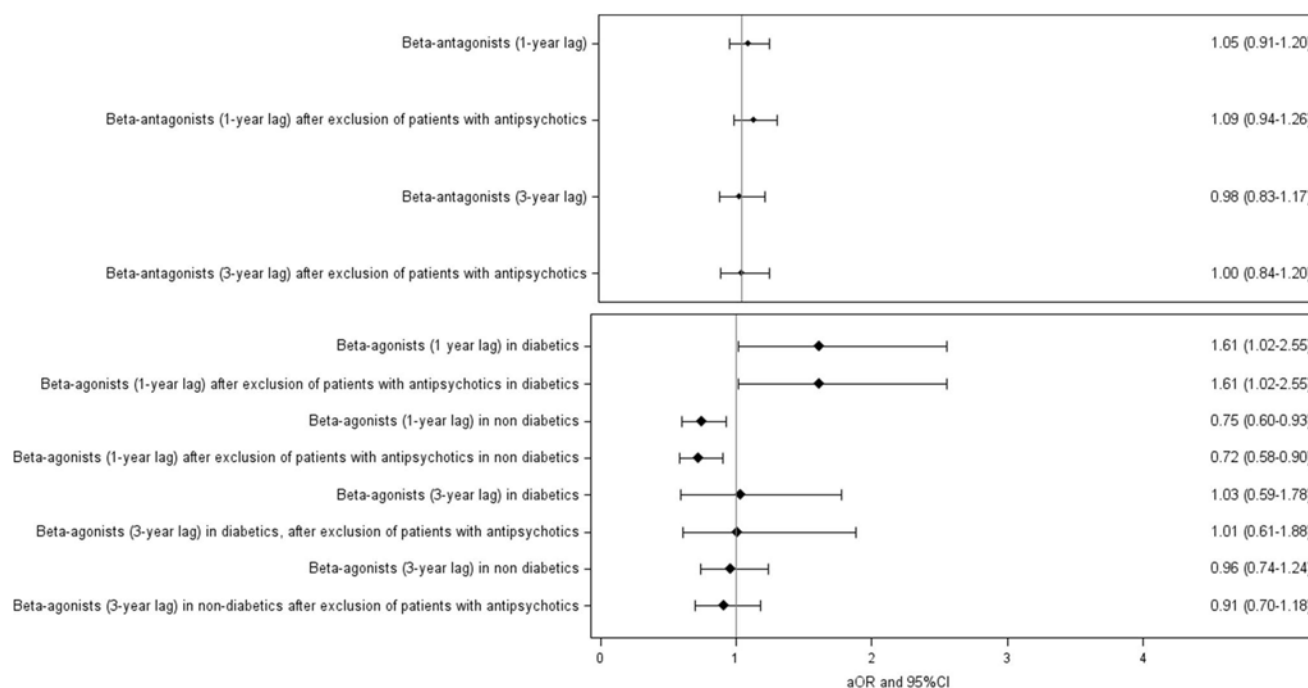


Fig. 2 Sensitivity analyses of the association between exposure to β-adrenoceptor antagonists or β-adrenoceptor agonists and Parkinson's disease. *aOR* adjusted odds ratio, *CI* confidence interval

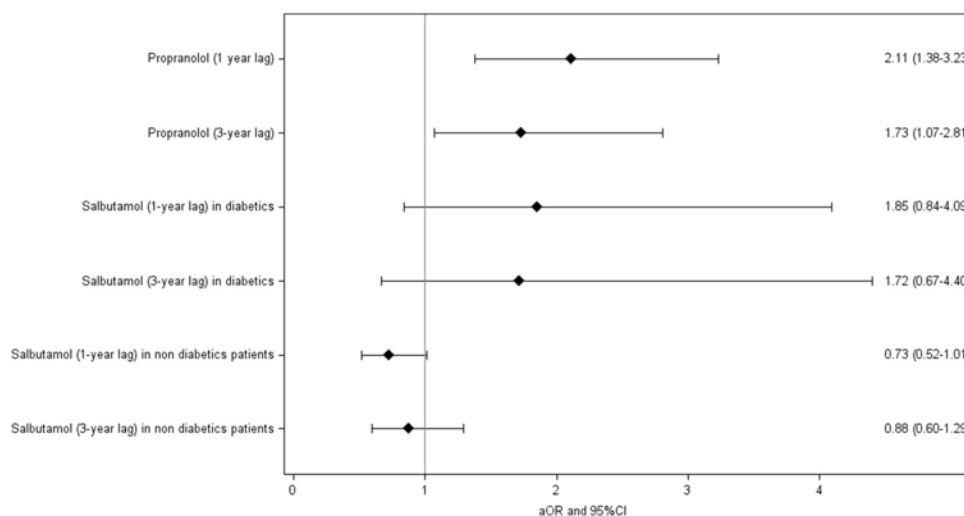


Fig. 3 Sensitivity analyses of the association between propranolol or salbutamol exposure and Parkinson's disease. *aOR* adjusted odds ratio, *CI* confidence interval

β-adrenoceptor antagonist analyses remained non-significant regardless of the cumulative use time considered. In contrast to our results, Gronich et al. [26] found, in an Israeli nested case–control study, an increased risk of PD after exposure to β-adrenoceptor antagonists and more precisely with the non-selective ones (including propranolol, carvedilol, labetalol, pindolol, and sotalol). Major discrepancies in terms of exposure could explain these differences. In the

Israeli population, 9.5% of patients with PD were exposed to non-selective β-adrenoceptor antagonists (including 7.9% exposed to propranolol) and 26.8% to β₁-selective antagonists, while in this French population with PD were exposed to β-adrenoceptor antagonists and only 3.3% to propranolol. Another Israeli cohort study [27] performed in 132,484 matched pairs of β-adrenoceptor antagonist–exposed and unexposed patients found a significantly

increased morbidity hazard for PD, but results were difficult to interpret due to some imprecise data. A US case-control study in Medicare [30] found different results according to the different β -adrenoceptor antagonists, the time lag considered between exposure and PD, and the adjusting factors. They found a significant increased risk of PD after propranolol exposure considering a 1-year lag, but this association was no longer significant after adjusting for tremor. These results supported the hypothesis of a protopathic bias, since propranolol is also indicated in essential tremor. A protopathic bias could be suspected when the drug of interest is used for the first symptoms of the event, since some atypical tremor of PD can be confused with essential tremors [28]. This hypothesis was stated in Hopfner et al.'s case-control study performed in the Danish population to explain the positive association found between β -adrenoceptor antagonists or propranolol and PD [29]. However, they found in their study a positive and significant association between PD and metoprolol, a β -adrenoceptor antagonist not indicated in essential tremor. In the French database, it was not possible to identify correctly essential tremor (disease not leading to a hospitalization and without specific treatment), as evidenced by the low number of patients identified in our study. We introduced a time lag between drug exposure and PD in sensitivity analyses to reduce protopathic bias. Compared to the main analysis, the odds ratio measuring the association between propranolol and PD decreased, but remained significant with a 3-year lag, suggesting that a protopathic bias may not fully explain this association. Results according to cumulative use time were difficult to interpret for propranolol due to the low number of patients in the category ≥ 6 months.

The second hypothesis concerns the lipophilic characteristics of propranolol, an important property for crossing the blood-brain barrier. Instead of the findings of Hopfner et al. [29], Searles Nielsen et al. [30] found an inverse association between metoprolol (another lipophilic β -adrenoceptor antagonist) and PD. Because only a few patients were exposed to metoprolol in this French sample (1.6% of cases and 1.1% of controls), we were not able to investigate this potential relationship.

Concerning the association between β -adrenoceptor agonists and PD, results varied according to the presence of diabetes. In diabetic patients, there was a significant increased PD risk after β -adrenoceptor agonist exposure, while in patients without diabetes, β -adrenoceptor agonists were associated with a decreased risk of PD. The same trends were found in analyses according to cumulative use time, but the association between β -adrenoceptor agonists and PD was only significant in the category < 3 months. Some recent studies suggested that diabetes would be a risk factor of PD [16–18]. Since β -adrenoceptor agonists can influence glycaemia, these results could be explained by poorly controlled

diabetes, which would increase the risk of PD [31]. These hypotheses need further studies.

The potential protective effect of β -adrenoceptor agonists in non-diabetic PD patients raised several hypotheses. Most studies had attributed these results to a confounding bias with tobacco [29, 30], which would protect from PD [32]. In Searles Nielsen et al. study, the positive association between salbutamol exposure and PD became non-significant after adjusting for smoking [30]. This confounding bias could be explained by use of salbutamol and other β -adrenoceptor agonists in patients with chronic respiratory disease, potentially induced by tobacco consumption. Association between chronic respiratory disease and PD was assessed to approximate tobacco effect on our results. We failed to find any significant association between chronic respiratory disease and PD, whatever the time lag considered (1-year lag aOR 0.92 [95% CI 0.74–1.13]; 3-year lag aOR 0.94 [95% CI 0.75–1.19]). In addition, the association between β -adrenoceptor agonists and PD was not strengthened by a longer cumulative use time. The second hypothesis could be a decrease in the expression of the α -synuclein gene induced by β -adrenoceptor agonists as suggested elsewhere [6]. However, the lack of a positive association between β -adrenoceptor antagonists and PD (except for the relation with propranolol, probably related to a protopathic bias) and the lack of responses according to exposure duration questions the clinical impact of this physiopathological mechanism. After the introduction of a 3-year lag, the association between β -adrenoceptor agonists and PD was no longer significant in both diabetics and non-diabetics, partially explained by a lack of power.

The primary strength of our study was the use of a large and representative population-based cohort of the French population, since high differences in term of population characteristics, drug exposure, and comorbidities prevent the extrapolation of previous study results in the French population. Moreover, this cohort was extracted from a database exhaustively recording drugs reimbursed in outpatients. Thus, it was an appropriate way to study the association between a drug exposure and an event occurrence. The depth of this database allowed patients to be followed over time and to introduce time lags between exposure and PD onset. This last point is particularly important since we studied a neurodegenerative disease with a potential delay between its beginning and its first clinical symptoms. As far as we know, no previous study has taken into account the interaction between diabetes mellitus and β -adrenoceptor agonist exposure, and our study was the first to raise a different trend in the association between β -adrenoceptor agonists and PD according to diabetes. Further studies focused on this point are needed.

Some limitations must be mentioned. Misclassification of some PD patients was possible because identification was

based on drug reimbursements. To limit this bias, piribedil and amantadine were not used for identifying PD patients, since piribedil could also be used for cognitive or neurosensory disorders in the elderly, for intermittent claudication in peripheral artery occlusive disease, or for ischemic situations in ophthalmology and amantadine for its antiviral properties. Moreover, amantadine is not used as a first-line drug in PD. In our selection process of patients with PD, we identified a not negligible proportion of patients exposed to antipsychotics (6% of the study population), who were secondarily treated with levodopa or other specific dopamine agonists. We can suspect a potential misdiagnosis between PD and drug-induced parkinsonism. Nevertheless, the findings were not different after excluding these patients. Moreover, the identification of PD patients using data from the medico-administrative database of the SNDS has been previously validated with good performances (sensitivity 92.5% and specificity 86.4%) [14]. Another limitation concerned the ability to detect β -adrenoceptor drug exposure over a period of only 1 year, whereas a long-term exposure would be required to have an impact on the disease pathophysiology. However, these drugs are generally used for chronic diseases (asthma, chronic pulmonary disease, and cardiovascular disease) beginning younger than PD and thus probably taken before our detection period. Our results concerning propranolol could also be biased by a protopathic effect, but they were still significant after the introduction of a 3-year lag, which suggests that this bias may not fully explain the association between propranolol and PD. Finally, the proportion of smokers was underestimated in our study, since we only identified patients with tobacco-related healthcare. This could lead to a confounding bias concerning the potential protective effect of β -adrenoceptor agonist exposure, but in this study, chronic respiratory disease (a potential consequence of tobacco consumption) was not significantly associated with PD.

5 Conclusion

This nested case-control study performed on a representative sample of the French insured population did not identify an increased risk of PD considering the whole β -adrenoceptor antagonist class, and the association found with propranolol could be due to a protopathic bias. The potential increased risk of PD observed in diabetic patients exposed to β -adrenoceptor agonists deserves further attention. Further studies are needed to investigate the link between β -adrenoceptor agonists, diabetes, and PD.

Author contributions SDG, CC, and MLM designed the study. SDG and CC performed the statistical analysis. SDG, CC, MLM, OR, and JLM analyzed the data. SDG and MLM wrote the paper. All authors reviewed the successive versions of the manuscript and approved the final version.

Compliance with Ethical Standards

Funding The work was performed during the university research time of the authors, without funding agencies.

Conflict of Interest All authors declare no support from any organization for the submitted work. Sibylle de Germa, Cécile Conte, Jean-Louis Montastruc, and Maryse Lapeyre-Mestre have no conflict of interest. Independently of this work, Olivier Rascol reports scientific grants from *Agence Nationale de la Recherche*, *Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse*, France-Parkinson, *INSERM-DHOS Recherche Clinique Translationnelle*, Michael J Fox Foundation, *Programme Hospitalier de Recherche Clinique*, European Commission (FP7, H2020), and Cure Parkinson IK; Olivier Rascol has acted as scientific advisor for AbbVie, Adamas, Acorda, Addex, AlzProtect, Apopharma, Astrazeneca, Axovant, Bial, Biogen, Britannia, Buckwang, Cerespir, Cleavel, Denali, INC Research, Lundbeck, Lupin, Merck, MundiPharma, Neurtris, Neuroderm, Novartis, ONO Pharma, Osmotica, Parexel, Pfizer, Prexton Therapeutics, Quintiles, Roche, Sanofi, Servier, Sunovion, Théranexus, Takeda, Teva, UCB, Vectura, Watermark Research, XenoPort, XO, and Zambon.

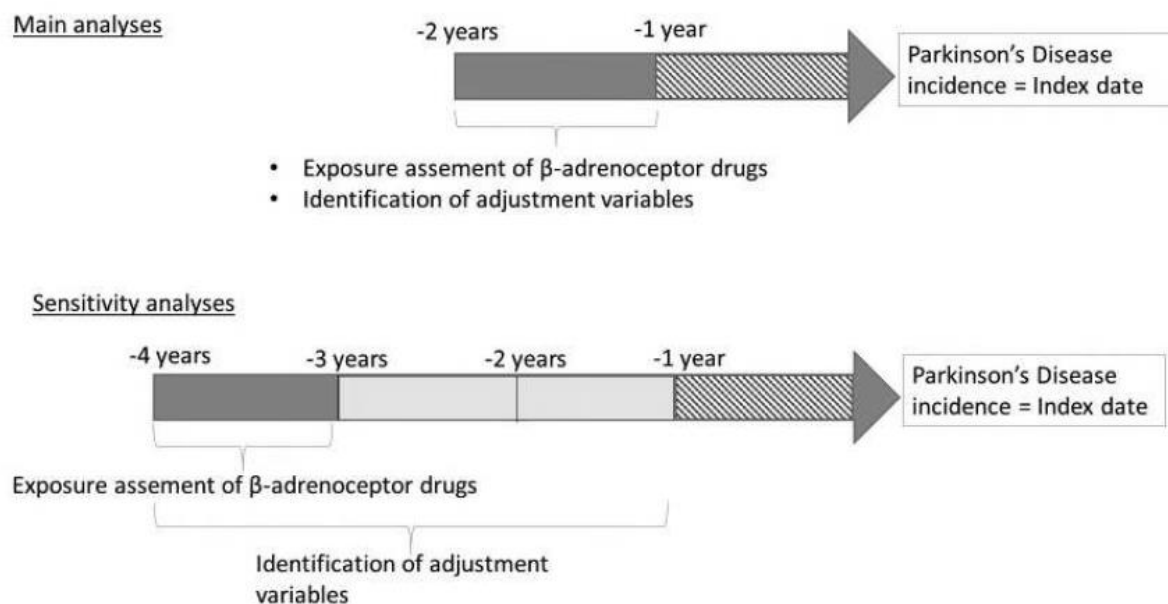
References

1. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386:896–912.
2. Dehay B, Bourdenx M, Gorry P, Przedborski S, Vila M, Hunot S, et al. Targeting α -synuclein for treating Parkinson's disease: mechanistic and therapeutic considerations. *Lancet Neurol*. 2015;14:855–66.
3. Dehay B, Decressac M, Bourdenx M, Guadagnino I, Fernagut P-O, Tamburrino A, et al. Targeting α -synuclein: therapeutic options. *Mov Disord*. 2016;31:882–8.
4. Winner B, Jappelli R, Maji SK, Desplats PA, Boyer L, Aigner S, et al. In vivo demonstration that α -synuclein oligomers are toxic. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:4194–9.
5. Olanow CW, Kordower JH. Targeting α -synuclein as a therapy for Parkinson's disease: the battle begins. *Mov Disord*. 2017;32:203–7.
6. Mittal S, Bjørnevik K, Im DS, Flierl A, Dong X, Locascio JJ, et al. β 2-Adrenoreceptor is a regulator of the α -synuclein gene driving risk of Parkinson's disease. *Science*. 2017;357:891–8.
7. Becker C, Jick SS, Meier CR. Use of antihypertensives and the risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2008;70:1438–44.
8. Ritz B, Rhodes SL, Qian L, Schernhammer E, Olsen JH, Friis S. L-type calcium channel blockers and Parkinson disease in Denmark. *Ann Neurol*. 2010;67:600–6.
9. Ton TGN, Heckbert SR, Longstreth WT, Rossing MA, Kukull WA, Franklin GM, et al. Calcium channel blockers and beta-blockers in relation to Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13:165–9.
10. Cheng C-M, Wu Y-H, Tsai S-J, Bai Y-M, Hsu J-W, Huang K-L, et al. Risk of developing Parkinson's disease among patients with asthma: a nationwide longitudinal study. *Allergy*. 2015;70:1605–12.
11. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French health insurance databases: what interest for medical research? *Rev Med Interne*. 2015;36:411–7.
12. Palmaro A, Moulis G, Despas F, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Overview of drug data within French health insurance databases and implications for pharmacoepidemiological studies. *Fundam Clin Pharmacol*. 2016;30:616–24.

13. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: from the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2017;65(Suppl 4):S149–S167167.
14. Moisan F, Gourlet V, Mazurie J-L, Dupupet J-L, Houssinot J, Goldberg M, et al. Prediction model of Parkinson's disease based on antiparkinsonian drug claims. *Am J Epidemiol*. 2011;174:354–63.
15. WHOCC. Definition and general considerations [Internet] [view the 16 apr 2020]. 2020. https://www.whooc.no/ddd/definition_and_general_considera/.
16. Sun Y, Chang Y-H, Chen H-F, Su Y-H, Su H-F, Li C-Y. Risk of Parkinson disease onset in patients with diabetes: a 9-year population-based cohort study with age and sex stratifications. *Diabetes Care*. 2012;35:1047–9.
17. Yang Y-W, Hsieh T-F, Li C-I, Liu C-S, Lin W-Y, Chiang J-H, et al. Increased risk of Parkinson disease with diabetes mellitus in a population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e5921.
18. Yue X, Li H, Yan H, Zhang P, Chang L, Li T. Risk of Parkinson disease in diabetes mellitus: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3549.
19. Li Q, Wang C, Tang H, Chen S, Ma J. Stroke and coronary artery disease are associated with Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*. 2018;45:559–65.
20. Becker C, Brobert GP, Johansson S, Jick SS, Meier CR. Diabetes in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Diabetes Care*. 2008;31:1808–12.
21. Chen J, Zhang C, Wu Y, Zhang D. Association between hypertension and the risk of Parkinson's disease: a meta-analysis of analytical studies. *Neuroepidemiology*. 2019;52:181–92.
22. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2012;72:893–901.
23. Erro R, Bhatia KP, Tinazzi M. Parkinsonism following neuroleptic exposure: a double-hit hypothesis? *Mov Disord*. 2015;30:780–5.
24. Irwin DJ, Lee VM-Y, Trojanowski JQ. Parkinson's disease dementia: convergence of α -synuclein, tau and amyloid- β pathologies. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14:626–36.
25. ameli.fr - Méthode [Internet] [view the 19 Jul 2019]. 2019. <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/cartographie-des-pathologies-et-des-dependences/methode.php>.
26. Gronich N, Abernethy DR, Auriel E, Lavi I, Rennert G, Saliba W. β 2-adrenoceptor agonists and antagonists and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33:1465–71.
27. Koren G, Norton G, Radinsky K, Shalev V. Chronic use of β -blockers and the risk of Parkinson's disease. *Clin Drug Investig*. 2019;39:463–8.
28. Muthuraman M, Hossen A, Heute U, Deuschl G, Raethjen J. A new diagnostic test to distinguish tremulous Parkinson's disease from advanced essential tremor. *Mov Disord*. 2011;26:1548–52.
29. Hopfner F, Wod M, Höglinger GU, Blaabjerg M, Rösler TW, Kuhlenbäumer G, et al. Use of β 2-adrenoreceptor agonist and antagonist drugs and risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2019;93:e135–e142142.
30. Searles Nielsen S, Gross A, Camacho-Soto A, Willis AW, Racette BA. β 2-adrenoreceptor medications and risk of Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2018;84:683–93.
31. Sergi D, Renaud J, Simola N, Martinoli M-G. Diabetes, a contemporary risk for Parkinson's disease: epidemiological and cellular evidences. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:302.
32. Li X, Li W, Liu G, Shen X, Tang Y. Association between cigarette smoking and Parkinson's disease: a meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;61:510–6.

III.3.d. Annexes Article β -Adrenoceptor Drugs and Parkinson's Disease: A Nationwide Nested Case-Control Study

Supplemental Figure 1 : Study design.



Supplemental table 1: Drugs used to identify patients with Parkinson's Disease and ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification) codes.

Drugs	ATC
Levodopa + decarboxylase inhibitor \pm I-COMT*	N04BA02 N04BA03
Pergolide	N04BC02
Selegiline	N04BD01
Rasagiline	N04BD02
Bromocriptine	N04BC01
Ropinirole	N04BC04
Pramipexole	N04BC05
Rotigotine	N04BC09

*I-COMT catechol-O-methyltransferase inhibitor

Supplemental table 2: β -agonist drugs and ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification) codes.

ATC	Drugs	ATC	Drugs
R03AC02	Salbutamol	R03AK10	Vilanterol + Fluticasone
R03AC03	Terbutaline	R03AK11	Formoterol + Fluticasone
R03AC04	Fenoterol	R03AL01	Fenoterol + Ipratropium
R03AC08	Pirbuterol	R03AL02	Salbutamol + Ipratropium
R03AC12	Salmeterol	R03AL03	Vilanterol + Umeclidinium
R03AC13	Formoterol	R03AL04	Indacaterol + Glycopyrronium
R03AC18	Indacaterol	R03AL06	Olodaterol + Tiotropium
R03AC19	Olodaterol	R03CC02	Salbutamol
R03AK06	Salmeterol+ Fluticasone	R03CC03	Terbutaline
R03AK07	Formoterol + Budesonide	R03CC12	Bambuterol
R03AK08	Formoterol + Beclometasone		

Supplemental table 3: β -antagonist drugs and ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification) codes.

ATC	Drugs	ATC	Drugs
C07AA02	Oxprenolol	C07AB12	Nebivolol
C07AA03	Pindolol	C07AG01	Labetalol
C07AA05	Propranolol	C07AG02	Carvedilol
C07AA06	Timolol	C07BA02	Oxprenolol + thiazidiques
C07AA07	Sotalol	C07BB02	Metoprolol + thiazidiques
C07AA12	Nadolol	C07BB03	Atenolol + thiazidiques
C07AA15	Carteolol	C07BB07	Bisoprolol + thiazidiques
C07AA16	Tertatolol	C07BB12	Nebivolol + thiazidiques
C07AB02	Metoprolol	C07CA03	Pindolol + diuretiques
C07AB03	Atenolol	C07CB03	Atenolol + diuretiques
C07AB04	Acebutolol	C07DA06	Timolol + thiazidiques + diuretics
C07AB05	Betaxolol	C07FB02	Metoprolol + Felodipine
C07AB07	Bisoprolol	C07FB03	Atenolol + Nifedipine
C07AB08	Celiprolol		

Supplemental table 4: ICD-10th (International Classification of Diseases, version ICD-10th) and ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification) codes used for identify comorbidities.

Comorbidities	ICD-10 th codes	ATC codes
Antipsychotics		Codes starting with “N05A” except “N05AN01”
Arterial hypertension	I10, I159	
Calcium channel blockers		Codes starting with “C08”
Chronic respiratory disease	J40, J41, J42, J43, J44, J45, J46, J47, J96 (except J96.0 and J96.9), J98	Codes starting with “R03”
Diabetes mellitus	E10, E11, E12, E13, E14	Codes starting with “A10” except “A10BX06”
Heart failure	I50, I11, I13	
Myocardial infarction	I21, I22, I23, I24	
Migraine patients		Codes starting with “N02C”
Smoking status	F17, Z720, Z716	Codes starting with “N07BA”
Strokes	I60, I61, I62, I63 (ischemic stroke), I64	

Supplemental table 5: β -adrenoceptor drug exposure of cases and controls in the study population.

β -antagonists	Cases n (%)	Controls n (%)	β -agonists	Cases n (%)	Controls n (%)
Bisoprolol	197 (9.03)	199 (9.03)	Salbutamol	95 (4.27)	105 (4.72)
Nebivolol	87 (3.96)	94 (4.27)	Formoterol	110 (4.94)	106 (4.76)
Atenolol	91 (3.91)	95 (4.27)	Salmeterol	63 (2.83)	90 (4.04)
Acebutolol	62 (2.79)	46 (2.07)	Terbutaline	15 (0.67)	23 (1.03)
Sotalol	26 (1.17)	41 (1.84)	Bambuterol	15 (0.67)	6 (0.27)
Propranolol	73 (3.28)	35 (1.57)	Indacaterol	14 (0.63)	18 (0.81)
Celiprolol	41 (1.84)	32 (1.44)	Fenoterol	10 (0.45)	23 (1.03)
Metoprolol	35 (1.62)	25 (1.12)	Olodaterol	1 (0.04)	0 (0.00)
Pindolol	1 (0.04)	6 (0.27)	Vilanterol	1 (0.04)	1 (0.04)
Betaxolol	7 (0.31)	6 (0.27)	Pirbuterol	0 (0.00)	1 (0.04)
Nadolol	1 (0.04)	4 (0.18)			
Carvedilol	1 (0.04)	2 (0.09)			
Tertatolol	0 (0.00)	1 (0.04)			
Labetalol	4 (0.18)	1 (0.04)			
Timolol	1 (0.04)	1 (0.04)			

Supplemental table 6. Drug exposure and comorbidities of cases and controls in the study population with data availability for at least 4 years prior to the index date

	Cases (n=1629)	Controls (n=1629)	P value
Exposure to β-adrenergic drugs (3 to 4 years before the index date) n,(%)			
β -adrenoceptor agonist	172 (10.6)	178 (10.9)	0.73
Salbutamol	70 (4.3)	75 (4.6)	0.67
β -adrenoceptor antagonist	423 (26.0)	405 (24.9)	0.47
Propranolol	54 (3.3)	29 (1.8)	<10 ⁻²
Drug exposure and comorbidities (1 to 4 years before the index date) n,(%)			
-Drug exposure			
Antipsychotics	214 (13.1)	54 (3.3)	<10 ⁻⁴
Calcium channel blockers	426 (26.2)	390 (23.9)	0.15
- Comorbidities			
Essential tremor	3 (0.2)	0 (0.0)	
Diabetes mellitus	318 (19.5)	267 (16.4)	0.02
Stroke	119 (7.3)	66 (4.1)	<10 ⁻⁴
ischemic	34 (2.1)	30 (1.8)	
others	85 (5.2)	36 (2.2)	
Chronic respiratory diseases	170 (10.4)	179 (11.0)	0.61
Essential Hypertension	492 (30.2)	412 (25.3)	<10 ⁻²
Heart failure	68 (4.2)	66 (4.1)	0.86
Myocardial infarction	32 (2.0)	30 (1.8)	0.80
Migraine	51 (3.1)	28 (1.7)	<10 ⁻²
Smoking	58 (3.6)	59 (3.6)	0.93
Dementia	159 (4.9)	63 (1.9)	<10 ⁻⁴

III.3.e. Discussion

- *Mise à jour de la revue de la littérature : études sur l'association entre exposition aux médicaments β -adrénergiques et survenue de la maladie de Parkinson publiées après 2017*

Après le début de notre travail, nous avons identifié 4 études tentant de vérifier l'existence d'une association entre l'exposition aux médicaments β -adrénergiques et la survenue de la maladie de Parkinson (64–67) (tableau 6). Ces études sont des études cas/témoins réalisées sur de grandes bases de données. Les analyses prennent en compte différentes variables d'ajustement comme les facteurs de risque de la maladie et différentes comorbidités. Plusieurs approches ont été utilisées afin de limiter le biais protopathique : l'exclusion des patients avec un diagnostic de tremblement essentiel dans l'analyse principale (64) ou en analyse de sensibilité (65), l'introduction d'un délai entre l'exposition et l'événement (65,66) ou encore l'ajustement sur le diagnostic de tremblement essentiel (66). Les résultats de ces études montrent une association significative entre le propranolol et la survenue de la maladie de Parkinson mais les analyses secondaires concernant les autres antagonistes β -adrénergiques montrent des résultats contradictoires. La définition de la période d'exposition et de suivi rend les résultats de l'étude de Koren (64) difficilement interprétables. Une association significativement protectrice est retrouvée dans deux études (65,67) avec les agonistes β 2-adrénergiques mais dans seulement une étude avec le salbutamol (65). Les analyses principales des études sur la population américaine (66) et israélienne (64,65) n'ont pas pris en compte de délai entre l'exposition et la survenue de l'évènement. La maladie de Parkinson est pourtant une maladie dégénérative qui débute probablement plusieurs années avant l'apparition des premiers signes cliniques et donc de son diagnostic. Dans l'étude de Hopfner (67), les auteurs expliquent l'association entre le propranolol et la survenue de la maladie de Parkinson par le biais protopathique. Cependant, ce dernier devrait être limité dans leur étude au vu de leur critère d'exposition (au moins 3 ans). De plus, leur étude montre une association significative avec le métoprolol, un antagoniste β -adrénergique lipophile non indiqué dans le tremblement essentiel.

Tableau 6 Récapitulatif des études mesurant l'association entre médicaments du système β -adrénergique et survenue de la maladie de Parkinson publiées après 2017.

Auteurs, année (référence)	Type d'étude	Population d'étude	Exposition	Variables d'appariement ou d'ajustement	Médicaments	Mesure du risque et IC95%
Hopfner et al 2019 (67)	Cas/Témoins	Danoise 2790 cas/ 11160 témoins	≥ 3 ans d'exposition	Age, genre, délai de suivi, statines, AINS, comorbidités (score de Charlson, pathologies cardiovasculaires, dépression) médicaments neuropsychiatriques, alcool, niveau d'éducation	Propranolol Métoprolol Antagonistes β Salbutamol Agonistes $\beta 2$	OR 2,26 (1,48-3,46) OR 1,35 (1,12-1,62) OR 1,28 (1,10-1,47) OR 0,84 (0,56-1,26) OR 0,66 (0,52-0,85)
Koren et al. 2019 (64)	Cas/Témoins	Israélienne 4644 cas /132484 témoins	≥ 1 prescription	Age, genre, tabac, IMC, cholestérol, statine	Antagonistes β	HR 1,51 (1,28-1,77)
Searles Nielson et al. 2018 (66)	Cas/Témoins	Américaine 48295 cas /52324 témoins	≥ 1 prescription	Age, genre, ethnie, facteurs associés au tabac, recours au système de soins, tremblements	Propranolol Carvedilol Métoprolol Salbutamol	OR 1,41 (1,27-1,56) OR 0,83 (0,78-0,87) OR 0,94 (0,91-0,97) OR 0,97 (0,93-1,01)
Gronich et al. 2018 (65)	Cas/Témoins	Israélienne 11314 cas /113140 témoins	≥ 1 prescription	Age, genre, ethnie, durée de suivi, milieu rural, comorbidités (pathologies respiratoires ou cardiovasculaires, diabète, migraine), tabac, alcool, aspirine, ibuprofène, statines, acide valproïque, inhibiteurs calciques	Propranolol Antagonistes β Salbutamol Agonistes $\beta 2$	RR 2,60 (2,40-2,81) RR 1,25 (1,19-1,31) RR 0,89 (0,82-0,96) RR 0,86 (0,81-0,92)

- *Dans notre étude, l'association était non significative entre l'exposition aux antagonistes β -adrénergiques et la survenue de la maladie de Parkinson mais significative après une exposition au propranolol.*

Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées pour expliquer les résultats significatifs observés avec le propranolol. Premièrement, cet antagoniste β -adrénergique est indiqué dans le tremblement essentiel pouvant être confondu avec les premiers symptômes de la maladie de Parkinson. Il peut, en effet, être difficile de différencier un tremblement essentiel de la maladie de Parkinson chez un patient ayant un tremblement atypique et en l'absence d'imagerie ciblant spécifiquement la dénervation dopaminergique des voies nigrostriées (réalisée par DaTSCAN). Cette confusion induirait alors un biais protopathique, surestimant l'association entre le propranolol et la maladie. Nous remarquons d'ailleurs que dans l'étude de Nielsen et al. (66) l'augmentation significative du risque de maladie de Parkinson après exposition au propranolol devient non significative après ajustement sur le tremblement essentiel et augmentation du délai entre l'exposition et l'évènement. La base de données française utilisée dans notre étude ne permet pas une identification correcte du tremblement essentiel (absence de médicament spécifique, hospitalisation non nécessaire) comme l'atteste le faible nombre de patients identifiés. Un délai de 3 ans a été introduit entre l'exposition au propranolol et la survenue de la maladie de Parkinson pour prendre en compte le risque de biais protopathique dans notre étude. L'association diminuait mais restait significative. Les résultats en fonction de l'exposition cumulée étaient difficiles à interpréter à cause d'un trop faible nombre de patients exposés plus de 6 mois. Les résultats de notre étude ne nous permettent donc pas de différencier clairement un potentiel effet physiopathologique du propranolol sur la maladie de Parkinson ou la présence d'un biais protopathique. La présence d'un biais protopathique est aussi l'hypothèse avancée par Hopfner et al (67) malgré une augmentation significative du risque avec le métoprolol (non indiqué dans le tremblement essentiel). Cette association significative avec le propranolol et le métoprolol dans cette étude amène la deuxième hypothèse.

La deuxième hypothèse repose sur le fait que pour avoir un effet pharmacodynamique dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson, le médicament doit pouvoir pénétrer au niveau du système nerveux central. Le propranolol et le métoprolol possèdent tous les deux des propriétés lipophiles leur permettant de traverser la barrière hémato-encéphalique. Deux études ont mesuré l'association entre le métoprolol et la survenue de la maladie de Parkinson. Des résultats contradictoires sont retrouvés avec une diminution significative du risque dans

l'étude de Nielsen (66) et une augmentation significative dans l'étude de Hopfner (67). Nous n'avons pas analysé spécifiquement le métoprolol dans notre étude en raison d'un nombre trop faible de patients exposés (1,6% des cas et 1,1% des témoins).

- *L'exposition à un agoniste β -adrénergique serait un facteur protecteur de la survenue de la maladie de Parkinson chez les patients non diabétiques alors qu'elle serait un facteur de risque chez les patients diabétiques.*

Notre étude est la première à mettre en évidence un effet opposé des agonistes β -adrénergiques sur le risque de survenue de la maladie de Parkinson en fonction de la présence d'un diabète. Actuellement, le lien entre le diabète et la maladie de Parkinson est au centre de nombreuses recherches. Plusieurs études suggèrent que le diabète serait un facteur de risque de la maladie de Parkinson (68–70) et parallèlement, plusieurs essais cliniques explorent l'effet des médicaments anti-diabétiques en tant que neuroprotecteur dans la maladie de Parkinson (71,72). Les agonistes β -adrénergiques font partie des médicaments pouvant entraîner une hyperglycémie par stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques conduisant à une diminution de la sensibilité périphérique à l'insuline et à une augmentation de la production de glucose (73). Les résultats de notre étude pourraient être expliqués par la présence d'un diabète moins bien équilibré qui augmenterait alors le risque de maladie de Parkinson. Des futures études sont nécessaires afin de vérifier cette hypothèse.

L'association protectrice entre les agonistes β -adrénergiques et la survenue de la maladie de Parkinson chez les patients non diabétiques soulève plusieurs hypothèses. Tout d'abord, la plupart des études publiées sur ce sujet (66,67) attribuent cette association à une confusion avec le tabac, facteur rapporté comme protecteur de la maladie de Parkinson depuis de nombreuses années (7). Le salbutamol et les agonistes β -adrénergiques sont utilisés dans les maladies respiratoires chroniques telle que la BPCO, pouvant être causées par le tabac. La base de données française étant avant tout une base de liquidation et de remboursement de soins, nous n'avons pas de données sur les habitudes socio-économiques des patients. Nous avons donc pu identifier seulement les patients ayant un recours au soin lié au tabagisme (hospitalisation ou remboursement de substitut nicotinique), ce qui explique le faible nombre de patients identifiés. C'est la raison pour laquelle nous avons regardé secondairement l'association entre les maladies respiratoires chroniques, utilisées pour approximer l'effet du tabac sur nos résultats et la maladie de Parkinson. Cette association était non significative quel que soit le délai introduit avant l'évènement. La deuxième hypothèse est celle évoquée par

Mittal et al. (22) d'une modulation de l'expression génique de l' α -synucléine, mais l'absence de résultats similaires avec les autres antagonistes β -adrénergiques et l'absence de réponse en fonction de la durée d'exposition cumulée remet en question l'impact clinique de cette hypothèse pharmacodynamique. La perte de la significativité de l'association entre les agonistes β -adrénergiques et la survenue de la maladie de Parkinson chez les diabétiques comme chez les non-diabétiques après introduction d'un délai de 3 ans était principalement lié dans notre étude à un manque de puissance.

III.3.f. Conclusion et perspectives de notre étude

Nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre les antagonistes β -adrénergiques et la survenue de la maladie de Parkinson excepté pour le propranolol, ce qui pourrait être dû à un biais protopathique. Dans notre étude, afin de conserver une puissance suffisante pour montrer une différence entre nos cas et nos témoins, nous n'avons pas pu augmenter le délai entre l'exposition et l'évènement de plus de 3 ans. Afin de mieux répondre à la question de la présence ou non d'un biais protopathique, il serait intéressant de reproduire l'étude à partir des données exhaustives de la population française. Cela nous permettrait d'identifier les patients parkinsoniens sur seulement une année et de pouvoir regarder l'effet d'une exposition au moins 5 ans auparavant. Cela permettrait aussi d'être plus en accord avec la physiopathologie de la maladie dont les premières altérations neurologiques débutent vraisemblablement des années avant l'apparition des premiers symptômes.

Concernant les agonistes β -adrénergiques, notre étude est la première à mettre en évidence une association avec la maladie de Parkinson variant en fonction de la présence d'un diabète. De futurs travaux de recherche sont nécessaires afin d'étudier le lien entre les agonistes β -adrénergiques, le diabète et la maladie de Parkinson. La stratification des résultats en fonction du diabète n'était pas initialement conçue dans notre étude et a donc entraîné un nombre trop faible de patients dans chaque catégorie. Il pourrait être intéressant de construire une étude sur l'ensemble des données du SNDS en incluant des patients parkinsoniens diabétiques ou non et de comparer leur exposition préalable aux agonistes bêta-adrénergiques. La réalisation d'une étude de cohorte pourrait aussi être intéressante mais la faible incidence annuelle de la maladie de Parkinson rendrait difficile sa mise en œuvre.

IV. Axe 2 : Syndrome parkinsonien médicamenteux et maladie de Parkinson

IV.1. Introduction

Le syndrome parkinsonien médicamenteux est le deuxième cause de parkinsonisme la plus fréquente après la maladie de Parkinson (74–77). Selon la 5ème version du manuel diagnostique des troubles mentaux (DSM-V), le syndrome parkinsonien médicamenteux est défini par l'apparition d'un syndrome extrapyramidal après l'introduction ou l'augmentation de dose d'un médicament (classiquement un antagoniste dopaminergique) ou après réduction de dose d'un médicament antiparkinsonien. Les principaux médicaments responsables de parkinsonisme sont les médicaments ayant une action antagoniste sur les récepteurs D₂ dopaminergiques utilisés comme antipsychotiques mais aussi comme antiémétiques ou inhibiteurs calciques (74–77).

La distinction entre syndrome parkinsonien médicamenteux et maladie de Parkinson n'est pas toujours aisée (78–80), notamment lors d'une persistance des symptômes extrapyramidaux après le retrait du médicament suspecté. Certaines différences cliniques permettent parfois d'orienter le diagnostic vers un syndrome parkinsonien médicamenteux, telles que la symétrie des symptômes, l'absence de tremblement de repos ou encore une plus forte diminution de l'expression faciale (78–80). Dans la maladie de Parkinson idiopathique, les troubles non-moteurs comme l'anosmie ou encore les troubles urinaires semblent associés plus fréquemment aux troubles extrapyramidaux qu'en cas de syndrome parkinsonien médicamenteux (78,79). Enfin, la réalisation d'un DaT-SCAN, technique d'imagerie permettant la visualisation des transporteurs de dopamine, permet d'orienter le diagnostic vers une maladie de Parkinson en cas de diminution du taux de ces transporteurs (78).

Dans notre première étude de thèse, la forte proportion de patients parkinsoniens exposés aux antipsychotiques 2 et 4 ans avant le diagnostic de la maladie questionne sur le lien encore mal établi entre antipsychotiques, syndrome parkinsonien médicamenteux et maladie de Parkinson. Un des moyens permettant l'étude du syndrome parkinsonien médicamenteux est d'utiliser les données de Vigibase®, la base mondiale de pharmacovigilance. Les médicaments les plus souvent impliqués dans l'apparition d'un

parkinsonisme pourront ensuite être recherchés parmi ceux utilisés avant et après le diagnostic de la maladie de Parkinson.

Avant de décrire les deux études réalisées dans cet axe de recherche, nous allons décrire les principales caractéristiques des antipsychotiques, principaux médicaments responsables de syndrome parkinsonien médicamenteux.

IV.2. Les antipsychotiques

Le principal mécanisme d'action des médicaments antipsychotiques est le blocage des récepteurs dopaminergiques D₂ permettant une amélioration significative des symptômes productifs dans les troubles psychiatriques. Le premier antipsychotique a été la chlorpromazine, synthétisée en 1950, et dont l'efficacité dans la schizophrénie a permis de découvrir le rôle de la dopamine dans cette maladie. Plus de 30 antipsychotiques ont ensuite été développés généralement séparés en 1^{ière} et 2^{nde} génération (ou encore en classiques et atypiques).

Tableau 7. Principaux antipsychotiques utilisés en France

Antipsychotiques de 1 ^{er} génération	Antipsychotiques de 2 nd génération
<u>Les phénothiazines</u>	<u>Les diazépines, oxazépines, thiazépines et oxépines</u>
Chlorpromazine	Clozapine
Lévomepromazine	Olanzapine
Cyamémazine	Quétiapine
Fluphenazine	<u>Les benzisoxaloles</u>
Periciazine	Risperidone
Pipotiazine	<u>Autres</u>
<u>Dérivés de la butyrophénone</u>	Aripiprazole
Halopéridol	Palipéridone
Pipamperone	
<u>Dérivés du thioxanthène</u>	
Flupentixol	
Zuclopenthixol	
<u>Les benzamides</u>	
Sulpiride	
Amisulpride	
Tiapride	
<u>Les oxazépines</u>	
Loxapine	

Cette classification, plus commerciale que pharmacologique, ne permet pas de différencier certaines subtilités pharmacodynamiques. Nous décrirons donc ci-dessous ces antipsychotiques en fonction de leurs principales cibles pharmacologiques : les récepteurs dopaminergiques et les récepteurs sérotoninergiques (81,82).

Antagonistes des récepteurs dopaminergiques

La principale propriété pharmacodynamique des antipsychotiques est le blocage des récepteurs dopaminergiques et plus particulièrement le sous type D₂. La chlorpromazine, la lévomépromazine, la cyamémazine ou encore l'halopéridol possèdent une très forte affinité pour ces récepteurs. Ce blocage est responsable de l'effet anti-productif de ces médicaments mais aussi de l'apparition d'effets indésirables moteurs de type akinésie, rigidité, tremblements, dystonies et dyskinésies tardives. Le blocage des récepteurs dopaminergiques de la voie tubéro-infundibulaire entraîne aussi une levée de l'inhibition de la prolactine induisant un risque de gynécomastie. L'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone possèdent une affinité moins importante pour les récepteurs dopaminergiques D₂ et donc entraînent généralement moins de troubles moteurs. La clozapine, de la famille des dibenzodiazépines possède, elle, une affinité préférentielle pour les récepteurs dopaminergiques D₄ par rapport aux récepteurs D₂ et donc un risque très faible de troubles extrapyramidaux. Enfin, l'aripiprazole possède une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques D₂ mais va agir non pas comme antagoniste des récepteurs mais comme agoniste partiel réduisant ici aussi le risque d'effets indésirables extrapyramidaux.

Antagonistes des récepteurs sérotoninergiques

La rispéridone, l'olanzapine, la quétiapine et l'aripiprazole possèdent une affinité plus ou moins forte pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂. La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone. Le blocage des récepteurs sérotoninergiques engendre une amélioration des symptômes négatifs psychotiques. Il est aussi à l'origine d'effets indésirables métaboliques avec une stimulation de l'appétit, une prise de poids, une dyslipidémie et une hyperglycémie pouvant même aller jusqu'à l'apparition d'un diabète.

Autres cibles pharmacologiques et effets indésirables

En plus de ces deux cibles pharmacologiques principales, de nombreux effets indésirables sont liés à la fixation des antipsychotiques sur d'autres types de récepteurs (muscariniques, histaminiques, adrénergiques...) :

- Antagonisme des récepteurs cholinergiques : Une activité anti-muscarinique est majoritairement retrouvée chez les antipsychotiques les plus anciens comme ceux de la famille des phénothiazines. Elle est responsable d'effets indésirables de type atropiniques (xérostomie, mydriase, rétention aigue d'urine, tachycardie, confusion, hallucinations, sédation...).

- Antagonisme des récepteurs histaminiques H_1 : Le blocage des récepteurs histaminiques entraîne chez certains antipsychotiques comme la chlorpromazine et la cyamémazine un puissant effet sédatif. Il participe aussi aux effets indésirables métaboliques.

- Antagonisme des récepteurs adrénergiques α_1 : Le blocage de ces récepteurs augmente l'effet sédatif des antipsychotiques et est à l'origine d'hypotension orthostatique.

D'autres effets indésirables graves sont aussi à souligner :

- Les troubles cardiaques avec un allongement du QT
- l'agranulocytose sous clozapine, effet indésirable survenant généralement en début de traitement et induisant la nécessité d'une surveillance hématologique régulière.
- Le syndrome malin des neuroleptiques, urgence vitale caractérisée par une rigidité musculaire, une dystonie, une hyperthermie, une confusion et une tachycardie.

IV.3. Etude 2 : Caractéristiques des notifications de parkinsonisme médicamenteux sur Vigibase®

IV.3.a. Revue de la littérature

La prévalence du syndrome parkinsonien médicamenteux est très variable en fonction des études, variant de 2% à plus de 50% (77,83). Le risque semble augmenter avec l'âge, ce qui pourrait être expliqué par des mécanismes compensatoires moins performants de maintien d'une neurotransmission dopaminergique normale (24). L'étude de Bondon-Guitton et al. (76) montrait une fréquence plus élevée de notifications de syndrome parkinsonien médicamenteux chez les femmes. Les médicaments les plus souvent notifiés dans cette étude étaient les antagonistes dopaminergiques (49%) suivi par les antidépresseurs (8%). Des résultats variables concernant les caractéristiques des patients sont trouvés dans les études de cohortes. L'étude de Wenning et al. (84) sur les différents troubles du mouvement réalisée sur 706 patients italiens âgés de plus de 50 ans trouvait une prévalence plus importante de la maladie de Parkinson chez les hommes mais une prévalence semblable dans les deux sexes dans le cas du syndrome parkinsonien médicamenteux. Une étude américaine étudiant l'incidence et l'évolution de syndrome parkinsonien médicamenteux entre 1976 et 2005 (77) mettait en évidence une incidence augmentant avec l'âge ainsi qu'une incidence supérieure chez les femmes. Ces deux études de cohorte ne décrivaient pas les médicaments responsables du parkinsonisme. A notre connaissance, aucune étude ne décrit les différentes caractéristiques du syndrome parkinsonien médicamenteux en fonction de la localisation géographique.

IV.3.b. Résumé de l'étude

Objectif

L'objectif de cette étude était d'étudier les principales caractéristiques des notifications de syndrome parkinsonien médicamenteux dans chaque continent.

Méthodes

Nous avons inclus dans l'étude toutes les notifications enregistrées dans la base mondiale de Pharmacovigilance Vigibase® entre le 1 Janvier 2000 et le 31 décembre 2017 contenant un effet indésirable codé selon le terme PT « Parkinsonism » (inclus dans la catégorie des désordres du système nerveux central) et dont l'âge et le sexe étaient renseignés. Les notifications concernant les patients de moins de 18 ans ont été exclus. Les médicaments analysés à partir de ces notifications étaient ceux évalués comme « suspects » ou à l'origine d'une « interaction » entraînant l'apparition de l'effet indésirable (85). Nous avons ensuite analysé les notifications de syndrome parkinsonien médicamenteux de manière brute puis en réalisant une analyse de disproportionnalité en fonction du continent de notification, de l'âge, du genre et des médicaments impliqués.

Résultats

Parmi les 9 009 107 notifications enregistrées dans Vigibase® chez les patients de plus de 18 ans entre le 1 Janvier 2000 et le 31 décembre 2017 (âge et sexe connus), 4 565 (0.05%) incluaient un syndrome parkinsonien médicamenteux. Les déclarants étaient des professionnels de santé dans 76,1% des notifications. Les notifications concernaient des femmes dans 52,8% des cas, des patients de plus de 65 ans dans 52,2% des cas et provenaient majoritairement d'Europe (47,8%) et d'Amérique (29,5%). Les 10 médicaments les plus fréquemment retrouvés étaient dans l'ordre décroissant la rispéridone, l'halopéridol, l'aripiprazole, l'olanzapine, l'acide valproïque, la quétiapine, le sulpiride, la clozapine, le métoclopramide et la palipéridone.

Les analyses de disproportionnalité comparant les notifications de parkinsonisme de chaque continent par rapport au reste du monde montraient un risque plus important de notification de cet effet indésirable en Europe (ROR=2.89; 95% CI 2.73-3.07), en Afrique (ROR=1.81; 95% CI 1.46-2.25) et en Océanie (ROR= 1.50; 95% CI 1.27-1.77) par rapport au reste du monde. A l'inverse, ce risque de notification était plus faible en Amérique (ROR=0.55 95% CI 0.51- 0.59) et en Asie (ROR=0.55; 95% CI 0.51-0.59). Concernant l'âge et le sexe des patients, l'analyse de disproportionnalité montre un risque plus important de

notification chez les hommes et chez les patients de plus de 75 ans dans tous les continents sauf en Afrique.

De manière globale, le risque de notification était significativement plus élevé pour le sulpiride suivi de l'halopéridol, la rispéridone, l'aripiprazole, la palipéridone, le métoprolole, l'olanzapine, la quétiapine et la clozapine. Les risques de notification les plus élevés, en fonction des continents, étaient ceux du sulpiride et de l'halopéridol en Europe et en Asie et du sulpiride et du métoprolole en Amérique. En Afrique et en Océanie, l'halopéridol était aussi le médicament ayant le risque le plus élevé de notification parmi les 10 médicaments étudiés. La clozapine était le médicament étudié ayant le risque de notification le plus faible dans tous les continents sauf en Amérique où c'était la quétiapine.

IV.3.c. Publication

de Germay S, Montastruc F, Carvajal A, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L. Drug-induced parkinsonism: Revisiting the epidemiology using the WHO pharmacovigilance database. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020;70:55-9.



Drug-induced parkinsonism: Revisiting the epidemiology using the WHO pharmacovigilance database

Sibylle de Germa^{a,b,*}, François Montastruc^{a,b}, Alfonso Carvajal^c, Maryse Lapeyre-Mestre^{a,b}, Jean-Louis Montastruc^{a,b}

^a Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Centre de Pharmacovigilance, Pharmacopépidémiologie et d'Informations sur le Médicament, Centre Hospitalier Universitaire, Faculté de Médecine, Toulouse, France

^b UMR 1027 INSERM Pharmacopépidémiologie, CIC INSERM 1436, Université Paul Sabatier Toulouse III, France

^c Centro de Estudios Sobre la Seguridad de los Medicamentos. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Drug-induced parkinsonism
Adverse drug reactions
VigiBase®

ABSTRACT

Introduction: Drug-Induced Parkinsonism (DIP) is the second most common cause of parkinsonism after idiopathic Parkinson's disease. Little is known about DIP epidemiology. Using VigiBase®, the objective of this study was to assess the main characteristics of DIP reporting around the world.

Methods: We described reports recorded in the WHO pharmacovigilance database, VigiBase® and classified as “Parkinsonism” between 2000 and 2017. Differences of reporting between geographical locations and characteristics of reports were investigated using disproportionality analysis with calculation of Reporting Odds Ratios (ROR) and its 95% confidence interval.

Results: Among the 9,009,107 reports recorded in VigiBase®, 4565 (0.05%) were DIP. Co reported terms were mainly “tremor” (n = 408, 8.9%), “gait disturbance” (n = 209, 4.6%) and “extrapyramidal disorders” (n = 180, 3.9%). DIP reports were significantly more frequent in men (ROR = 1.4; 95% CI 1.3–1.5) and in patients aged 75 and over (ROR = 2.12; 95% CI 1.98–2.26). Compared to all other continents, risk of reporting drug-induced parkinsonism was higher in Europe (ROR = 2.89; 95% CI 2.73–3.07), Africa (ROR = 1.81; 95% CI 1.46–2.25) and Oceania (ROR = 1.50; 95% CI 1.27–1.77). The risk was lower in Asia (ROR = 0.55; 95% CI 0.51–0.59) and America (ROR = 0.55 95% CI 0.51–0.59). The highest risk of DIP reporting was found with sulpiride and haloperidol followed by risperidone, aripiprazole, paliperidone, metoclopramide, olanzapine, quetiapine and clozapine.

Conclusion: Risk of DIP reports was higher in men, in people aged 75 and over and in Europe. Main drugs involved are antipsychotics not only drugs from the first generation but also those from the second one.

1. Introduction

Drug-induced Parkinsonism (DIP) is believed to be the second most common cause of Parkinsonian symptoms after idiopathic Parkinson's disease (PD) [1–4]. According to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-V), DIP includes resting tremor, muscular rigidity, akinesia, or bradykinesia, developing within a few weeks of starting or raising the dosage of a medication (typically a neuroleptic) or after reducing the dosage of an antiparkinsonian agent [5]. DIP prevalence widely varies according to studies from 2% to more than 50% with a higher risk in older people and in women [4,6]. Several drugs were associated with Parkinsonism, mainly the D2 dopamine antagonists, used as antipsychotics or antiemetics/prokinetics,

but also some calcium channel blockers or H1 antihistamines [1–4].

Although the incidence of PD varies according to geographical location (lower prevalence in Asia than in North America, Europe and Australia) [7,8] or gender (higher prevalence in men) [7–9], few data about DIP characteristics across different areas in the world are available. One way to approach DIP around the world can be to study the reports of adverse drug reactions (ADRs) to national pharmacovigilance networks [10,11]. In fact, since the mid-sixties (1967), ADRs forwarded to the World Health Organization (WHO) Uppsala Monitoring Centre (UMC) by national pharmacovigilance systems from over 130 countries around the world are registered in VigiBase®, the WHO Global Individual Case Safety Report database [12,13]. Using VigiBase®, the objective of the present study was to assess the distribution and main

* Corresponding author. Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine, 37 allées Jules-Guesde, Toulouse, France.
E-mail address: sibylle.de-germay@univ-tlse3.fr (S. de Germa).

characteristics of DIP reports according to the different parts of the world.

2. Patients and methods

VigiBase® holds anonymized reports of suspected ADRs suffered by patients. Until 31st December 2017, the number of reports was about 16 million. VigiBase® is a pharmacovigilance database developed and maintained by UMC on behalf of WHO since 1978 [12,13]. The VigiBase® database system is linked to medical and drug classifications, including MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), WHO ICD (International Classification of Diseases) and the medicinal product dictionary, WHO Drug. MedDRA has a hierarchical system arranged from very specific terms to more general ones like the global system organ classes involved [14]. Reports are described with one or several Preferred Terms (PT) levels of MedDRA [12,13].

In the present study, cases were defined as reports containing the PT “Parkinsonism” in the System Organ Class (SOC) “Nervous System Disorders” according to MedDRA terminology [15]. This validated PT was selected, as previously done [16], instead of other less specific terms like “extrapyramidal disorders”, in order to specifically investigate parkinsonism symptoms, i.e. akinesia (bradykinesia), tremor and/or rigidity, excluding other extrapyramidal signs like dyskinesias or dystonias. Non-cases were all other reports registered in VigiBase® during the same period. Only reports with known age (≥ 18 years) and known sex registered between 1st January 2000 and 31st December 2017 were included. Drugs associated with reports of DIP were those defined as “suspected” or “interacting” in the reports according to the WHO causality assessment [17]. Information was obtained using VigiAccess® and DIP reports were exported to the description part.

In a first step, DIP reports were described in terms of general trends and characteristics: number, percentage per year, gender, age, geographical location and main drugs involved. The second step aimed to investigate disproportionality of DIP reports according to the different geographical locations (the 5 continents), the gender and the main drugs involved.

Results are presented, first, as a descriptive analysis of DIP reports (gender, age, geographical location and main drugs involved) and second, as Reporting Odds Ratios (ROR) [18–20], a ratio similar in concept to the Odds Ratio in case-control studies, with their 95% Confidence Interval (CI) in order to measure disproportionality between reports of parkinsonism versus all other ADRs for specific characteristics (continent, gender, age, drugs involved). Statistical analysis was performed using SAS 9.4 software (SAS Inst., Cary, North Carolina, USA).

3. Results

3.1. General description

Among the 9,009,107 reports with age ≥ 18 years and sex provided and registered in VigiBase® between 1st January 2000 and 31st December 2017, 4565 (0.05%) were DIP.

Most of DIP reports included patients between 45 and 64 years. Reports were more common in women than in men [sex ratio (M/F) value = 0.89]. However, if we take into account the fact that there are more reports in general in women ($n = 5,478,747$) than in men ($n = 3,530,261$) in VigiBase® [21], DIP were significantly more reported in men than in women (ROR = 1.39; 95% CI 1.31–1.47). In the same way, there were proportionally more DIP reports in patients aged 75 and over than in younger ones (ROR = 2.12; 95% CI 1.98–2.26).

Reports came mainly from Europe, followed by America, Asia, Oceania and Africa (Table 1). They were mainly reported by health professionals ($n = 3472$; 76.1%). MedDRA co-reported PT were mainly “tremor” ($n = 408$; 8.9%), “gait disturbance” ($n = 209$; 4.6%) and “extrapyramidal disorders” ($n = 180$; 3.9%). Table 1 shows the top 10

Table 1

Main characteristics of Drug-Induced Parkinsonism (DIP) reports registered under the Preferred Term (PT) “Parkinsonism” in VigiBase® between 2000 and 2017.

Number of DIP reports	n	%
Total	4565	(100)
From health professionals	3472	(76.1)
By sex		
Men	2155	(47.2)
Women	2410	(52.8)
By age		
18–44	840	(18.4)
45–64	1342	(29.4)
65–74	1165	(25.5)
≥ 75	1218	(26.7)
By continent		
Europe	2180	(47.8)
America	1348	(29.5)
Asia	808	(17.7)
Oceania	146	(3.2)
Africa	83	(1.8)
By drugs (top 10) ^a		
Risperidone	637	(14.0)
Haloperidol	428	(9.4)
Aripiprazole	330	(7.2)
Olanzapine	283	(6.2)
Valproic acid	262	(5.7)
Quetiapine	184	(4.0)
Sulpiride	164	(3.6)
Clozapine	160	(3.5)
Metoclopramide	160	(3.5)
Paliperidone	151	(3.3)

^a “Suspected” or “Interacting” drugs.

drugs most frequently involved in DIP.

3.2. Comparison between continents

Compared to all other continents, risk of reporting DIP (versus other adverse drug reactions) was higher in Europe (ROR = 2.89; 95% CI 2.73–3.07), in Africa (ROR = 1.81; 95% CI 1.46–2.25) or in Oceania (ROR = 1.50; 95% CI 1.27–1.77). On the contrary, there was less risk of DIP reporting in Asia (ROR = 0.55; 95% CI 0.51–0.59) and America (ROR = 0.55 95% CI 0.51–0.59) (Table 2). Direct comparison between North (US and Canada) and South America found less reports in North (ROR = 0.72; 95% CI 0.59–0.88). In comparison with all other reports, there were proportionally more DIP reports in men than in women and in patients aged 75 and over in America, Europe, Asia and Oceania (but not in Africa) (Table 3).

The risk of reporting for the top 10 drugs most frequently involved in DIP was also investigated according to the different parts of world. For the whole world, the most important risk of reporting was found for sulpiride followed by haloperidol, risperidone, aripiprazole, paliperidone, metoclopramide, olanzapine, quetiapine and clozapine in the disproportionality analysis (Fig. 1). Sulpiride and haloperidol were also

Table 2

Reporting Odds Ratios (ROR) for Drug-Induced Parkinsonism (DIP) in continents in VigiBase® between 2000 and 2017.

	Number of cases ^a	Number of non-cases ^b	ROR	95% CI
America	1348	4,027,931	0.52	0.49–0.55
Europe	2180	2,162,359	2.89	2.73–3.07
Asia	808	2,528,768	0.55	0.51–0.59
Oceania	146	194,250	1.50	1.27–1.77
Africa	83	91,234	1.81	1.46–2.25

^a Cases: DIP reports in each continent.

^b Non cases: other reports (DIP excluded) in each continent. Comparisons were made between each continent and rest of world.

Table 3
Reporting Odds Ratios (ROR) for Drug-Induced Parkinsonism (DIP) in continents in Vigibase® between 2000 and 2017.

(A)				(B)			
	Number of cases ^a (men)	Number of non-cases ^b (men)	ROR 95% CI	Number of cases ^a (≥ 75 years old)	Number of non-cases ^b (≥ 75 years old)	ROR 95% CI	
America	699	3,529,556	1.67 1.50–1.86	America	331	563,801	2.00 1.77–2.27
Europe	980	3,529,275	1.27 1.16–1.38	Europe	671	425,388	1.82 1.66–1.99
Asia	356	3, 529,899	1.22 1.06–1.40	Asia	172	294,494	2.05 1.73–2.43
Oceania	83	3,530,172	2.04 1.47–2.84	Oceania	39	35,392	1.63 1.13–2.35
Africa	37	3,530,218	1.25 0.81–1.92	Africa	5	3562	1.57 0.64–3.89

(A) According to gender: comparisons were made between men and women. (B) According to age: comparisons were made between patients ≥ 75 years old and the others.

^a Cases: DIP reports.

^b Non cases: other reports (DIP excluded).

found as the most frequently involved drugs in Europe and Asia. In America, the two first drugs were haloperidol and metoclopramide (sulpiride is not marketed in the US). In Oceania and Africa, haloperidol was still the first drug whereas the number of reports with sulpiride was too low (< 5) to allow any analysis. Among antipsychotics, clozapine was the drug with the lowest disproportionality value whatever the continents (except in the America where quetiapine had the lowest ROR value).

4. Discussion

The present study was performed to overview and compare the main characteristics of DIP reports around the world. Using the world database, Vigibase®, we found that DIP was more reported than other ADRs in Europe (and in a lesser extent in Africa and Oceania) than in America or Asia. Moreover, compared to other ADRs, DIP appeared to be more frequently reported in men and in patients aged 75 and over. Finally, more than 7 out of 10 of DIP reports involved central nervous

system drugs, mainly antipsychotics.

The results need some comments. First, the most interesting result is the higher frequency of reports in Europe than in America. The fact that use of antipsychotics was higher in Europe than in US, particularly in patients older than 65 years [22] could at least partly explain this result. In the present study, the results in Africa should be interpreted with caution due to, first, the low number of DIP reports in particular (83, i.e. only 1.8% of the total DIP number) and total ADRs reports in general (91,317 i.e. 1.01% of the total DIP number) and, second, the lowest proportion of elderly. The data found here could also be explained by differences in ADRs reporting and/or underreporting, since development of pharmacovigilance and ADRs reporting vary according to the countries. However, we tried to minimize this potential bias comparing DIP reports to all other ADRs inside the same continent.

Different prevalence and/or incidence rates of idiopathic PD were described in door-to-door or record-based surveys according to different parts of the world. Reviews of these studies [7,8,23,24] showed a higher prevalence of idiopathic PD in America than in Europe and a

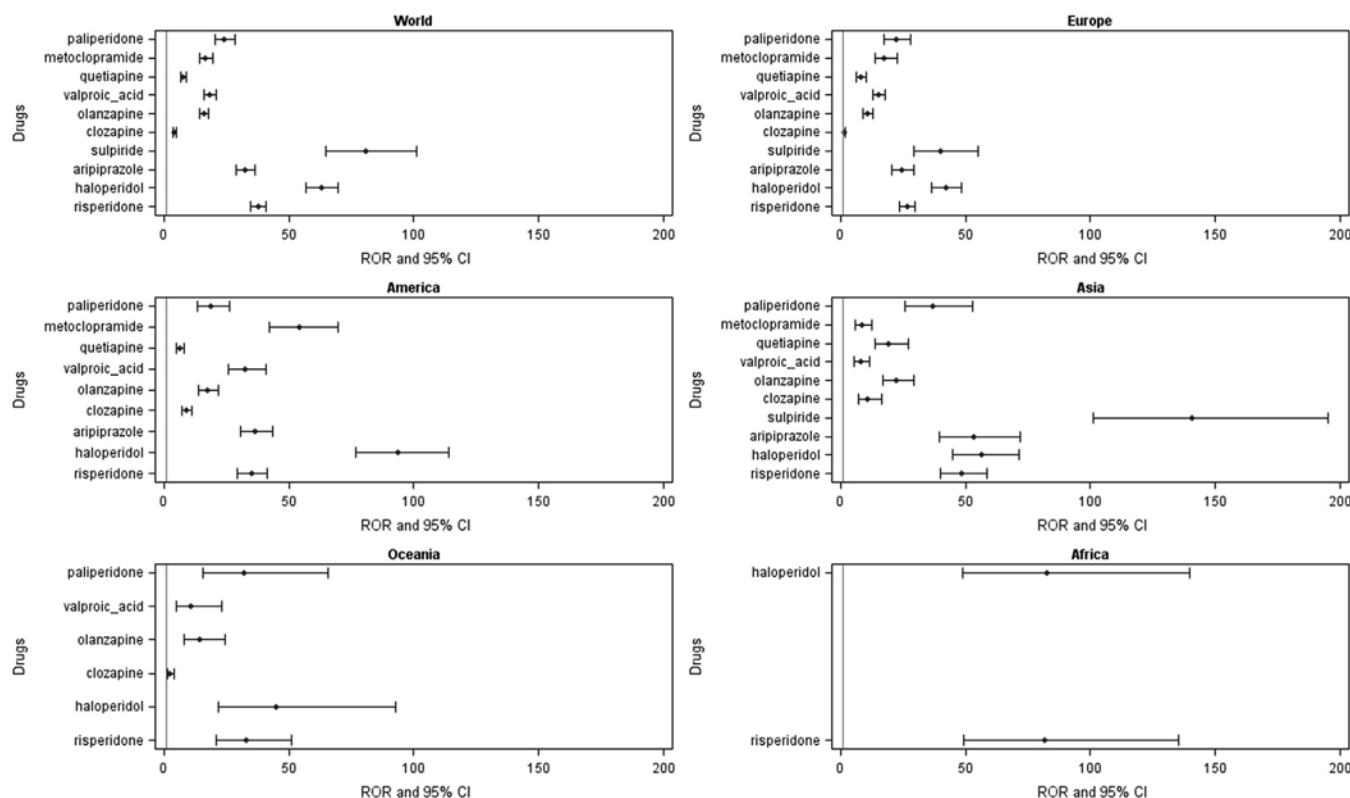


Fig. 1. Reporting Odds Ratios (ROR) of the top 10 drugs registered in “Parkinsonism” reports according to the continents in Vigibase® between 2000 and 2017. Only drugs with at least 5 drug-induced parkinsonism reports were included.

lower one in Asia than in the rest of the world. In contrast, our present paper showed a lower risk of reporting DIP in Asia and America. These results could suggest differences in PD's and DIP's repartition around the world.

Other results should be discussed. First, in the present study, risk of reporting DIP was higher in men than in women contrary to previous descriptive studies in pharmacovigilance database indicating a higher proportion of DIP in women [3]. In fact, in the present study, we performed a comparative analysis taking into account the fact that ADRs are more frequently reported in women than in men in general and in VigiBase® in particular [21]. The recent paper from Savica [4], using records-linkage systems between 1976 and 2005, described higher incidence rates of all types of Parkinsonism in men in comparison to women and more antidopaminergic-related DIP in women than in men. This gender difference between DIP prevalence and DIP reporting could be explained, at least partly, by a difference in DIP care between men and women. The finding of a higher risk of DIP reporting in older patients is in agreement with the well-known susceptibility of the elderly to this ADR [6,25].

Finally, another important point concerns the drugs involved in Parkinsonism in the present study. Our data show that DIP was reported not only with the first generation antipsychotics (FGAPs) but also with the second generation one (SGAPs). The high disproportionality in America with metoclopramide, a dopaminergic antagonist used as prokinetic drug, could be at least partly related to a FDA (Food and Drug Administration) warning in 2009 about tardive dyskinesia induced by this drug (leading to an over-reporting). Valproic acid was the first non-antipsychotic drug found in our study. In the disproportionality analysis for the whole world, it was ranked sixth and was the sole “suspected” drug in 59% of DIP reports including valproic acid. Parkinsonism with valproic acid, a sodium channel modulator and a calcium channel blockers, is believed to be related to alteration of dopaminergic signaling through GABAergic effect, unmasking sub-clinical dopaminergic degeneration [26]. Our results also found that at the global level, the lower risk of DIP was found with clozapine among the studied antipsychotics: this could be explained by its particular affinity to the D4 dopaminergic receptor [27].

The present study suffers from some compulsory methodological drawbacks, like every pharmacovigilance study dealing with spontaneous ADRs reporting [3]. In fact, we were unable to evaluate true DIP prevalence due to several confounding factors like for example under-reporting of ADRs [28], differences in clinical and/or reporting practices or individual susceptibilities according to the countries. Since pharmacovigilance systems are based on spontaneous ADR reports, the analysis of DIP in VigiBase® cannot be used to measure prevalence but is useful to described main characteristic of ADR reports. Consequences of underreporting on our results is low since it was previously shown that underreporting does not differ between cases and non-cases [19]. Misclassification of DIP related to diagnosis errors could be present in our study, but this bias was reduced since more than 3 out of 4 reports came from health professionals. Finally, our study could be improved taking into account drug consumption in the different parts of the world. However, these data are not available for all the continents. Similar comments could be made for age and sex. In order to try to minimize these biases, we choose to perform a disproportionality analysis versus all other ADRs reports and according to the continents.

In contrast, the present work has several important strengths. First, VigiBase® is the largest pharmacovigilance database in the world offering unique opportunities to make comparisons between countries and covering the whole global population with differences in medical and cultural habits [12,13]. More than 4500 Parkinsonism reports were included in the study, thus giving it a high statistically power. To our knowledge, our study is the first to analyze DIP reports around the world, using validated data. As far as we know, there is no other validated method to analyze such geographical variations of DIP in the world. Another interesting point is that we only considered in the

present study reports from 2000 to 2017 in order to analyze recent data. In fact, most of the papers describing DIP were performed mainly during the end of the 20th century [3,4]. The choice of this period also allowed us to exclude the Weber effect [29] associated for example with calcium antagonist-induced Parkinsonism [30]. The Weber effect corresponds to a peak of pharmacovigilance reports in the second year after the marketing authorization of a drug [29]. This effect can lead to an overestimate of disproportionality. Thus, our data also offer current conclusions about Parkinsonism associated with antipsychotics, and especially SGAPs. Finally, ROR analysis allowed to underline, for the first time, the disproportionality between DIP reports and other ADR reports in each part of world.

5. Conclusions

The present study shows that risk of DIP reports is higher in men, in patients aged 75 and over and in Europe (rather than in America or in Asia). The main class of drugs involved was antipsychotics, not only those from the first generation but also those from the second one, whatever the geographical locations. Use of the pharmacovigilance database VigiBase® is a unique tool for ADRs comparison around the world.

Authors' role

SDG and JLM designed the study. SDG and JLM performed the statistical analysis. JLM, FM, AC, MLM and JLM analyzed the data. SDG and JLM wrote the paper. All authors reviewed the successive versions of the manuscript and approved the final version.

Funding agencies

The work was performed during the university research time of the authors using the database, which is available without fees in the departments of the authors. No authors have received any funding from any institution.

Declaration of competing interest

None.

Acknowledgements

The authors would like to thank the Uppsala Monitoring Centre (UMC) which provided and gave permission to use the data analyzed in the present study. The authors are indebted to the National Pharmacovigilance Centers that contributed data. The opinions and conclusions in this study are not necessarily those of the various centers or of the WHO or ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, France).

References

- [1] J.L. Montastruc, M.E. Llau, O. Rascol, J.M. Senard, Drug-induced parkinsonism: a review, *Fundam. Clin. Pharmacol.* 8 (1994) 293–306.
- [2] N. Nguyen, V. Pradel, J. Micallef, J.-L. Montastruc, O. Blin, Drug-induced Parkinson syndromes, *Thérapie* 59 (2004) 105–112.
- [3] E. Bondon-Guitton, S. Perez-Lloret, H. Bagheri, C. Brefel, O. Rascol, J.-L. Montastruc, Drug-induced parkinsonism: a review of 17 years' experience in a regional pharmacovigilance center in France, *Mov. Disord.* 26 (2011) 2226–2231.
- [4] R. Savica, B.R. Grossardt, J.H. Bower, J.E. Ahlskog, M.M. Mielke, W.A. Rocca, Incidence and time trends of drug-induced parkinsonism: a 30-year population-based study, *Mov. Disord.* 32 (2017) 227–234.
- [5] American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, fifth ed., (2013) Arlington, VA.
- [6] C. Estevez-Fraga, P. Zeun, J.L. López-Sendón Moreno, Current methods for the treatment and prevention of drug-induced parkinsonism and tardive dyskinesia in the elderly, *Drugs Aging* 35 (2018) 959–971.
- [7] T. Pringsheim, N. Jette, A. Frolkis, T.D.L. Steeves, The prevalence of Parkinson's

- disease: a systematic review and meta-analysis, *Mov. Disord.* 29 (2014) 1583–1590.
- [8] GBD 2016 Neurology collaborators, Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016, *Lancet Neurol.* 17 (2018) 939–953.
- [9] L. Hirsch, N. Jette, A. Frolkis, T. Steeves, T. Pringsheim, The incidence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis, *Neuroepidemiology* 46 (2016) 292–300.
- [10] T. Vial, French pharmacovigilance: missions, organization and perspectives, *Thérapie* 71 (2016) 143–150.
- [11] M.-L. Laroche, A. Batz, H. Géniaux, C. Féchant, L. Merle, P. Maison, Pharmacovigilance in Europe: place of the pharmacovigilance risk assessment committee (PRAC) in organisation and decisional processes, *Thérapie* 71 (2016) 161–169.
- [12] A. Bate, M. Lindquist, I.R. Edwards, The application of knowledge discovery in databases to post-marketing drug safety: example of the WHO database, *Fundam. Clin. Pharmacol.* 22 (2008) 127–140.
- [13] UMC, Know more about VigiBase [internet], [cité 5 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/know-more-about-vigibase/>.
- [14] MedDRA, [Internet]. [cité 23 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.meddra.org/>.
- [15] E.G. Brown, L. Wood, S. Wood, The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA), *Drug Saf.* 20 (1999) 109–117.
- [16] F. Montastruc, F. Khosrow-Khavar, S. de Gernay, C. Renoux, V. Rousseau, G. Durrieu, et al., Tamoxifen and the risk of Parkinsonism: a case/non-case study, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 74 (2018) 1181–1184.
- [17] The use of the WHO–UMC system for standardised case causality assessment, [Internet]. [cité 3 sept 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf.
- [18] K.J. Rothman, S. Lanes, S.T. Sacks, The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio, *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 13 (2004) 519–523.
- [19] J.-L. Montastruc, A. Sommet, H. Bagheri, M. Lapeyre-Mestre, Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 72 (2011) 905–908.
- [20] J.-L. Faillie, Case-non case studies: principles, methods, bias and interpretation, *Thérapie* 73 (2018) 247–255.
- [21] Y. Aoki, L. Sandberg, H. Taavola, R. Chandler, G.N. Norén, ISOPI8-1110 Who's at risk? identifying risk groups for adverse drug reactions using Vigibase, *Drug Saf.* 41 (2018) 1142–1143.
- [22] A. Gallini, J.M. Donohue, H.A. Huskamp, Diffusion of antipsychotics in the US and French markets, 1998-2008, *Psychiatr. Serv.* 64 (2013) 680–687.
- [23] W. Muangpaisan, H. Hori, C. Brayne, Systematic review of the prevalence and incidence of Parkinson's disease in Asia, *J. Epidemiol.* 19 (2009) 281–293.
- [24] M.M. Abbas, Z. Xu, L.C.S. Tan, Epidemiology of Parkinson's disease-east versus west, *Mov Disord Clin Pract* 5 (2018) 14–28.
- [25] B. Thanvi, S. Treadwell, Drug induced parkinsonism: a common cause of parkinsonism in older people, *Postgrad. Med. J.* 85 (2009) 322–326.
- [26] F. Brugger, K.P. Bhatia, F.M.C. Besag, Valproate-associated parkinsonism: a critical review of the literature, *CNS Drugs* 30 (2016) 527–540.
- [27] S.-B. Elaine, H. Lisa, 5-hydroxytryptamine (serotonin) and dopamine, in: L. Brunton, R. Hilal-Dandan, B. Knollam (Eds.), *Goodman and Gilman: the Pharmacological Basis of Therapeutics*, thirteenth ed., McGraw-Hill Education, 2018, pp. 335–362.
- [28] L. Hazell, S.A.W. Shakir, Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review, *Drug Saf.* 29 (2006) 385–396.
- [29] J. Weber, Epidemiology of adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs, in: K.D. Rainsford, G.P. Velo (Eds.), *Advances in Inflammatory Research*, Raven Press, New York, 1984, pp. 1–7.
- [30] M.A. Mena, M.J. Garcia de Yébenes, C. Taberner, M.J. Casarejos, B. Pardo, J. Garcia de Yébenes, Effects of calcium antagonists on the dopamine system, *Clin. Neuropharmacol.* 18 (1995) 410–426.

IV.3.d Discussion

- *Nous observons un risque plus important de notification de syndrome parkinsonien médicamenteux en Europe, en Afrique et en Océanie et risque moins important en Amérique et en Asie par rapport au reste du monde.*

Les différences de notification entre les continents pourraient refléter des susceptibilités particulières en fonction des populations. Cependant, cet argument ne peut être avancé sans avoir au préalable comparé la consommation des médicaments induisant un parkinsonisme dans les différents pays. Peu de données dans la littérature permettent la comparaison de l'utilisation des antipsychotiques dans les 5 continents. Une étude a comparé la prévalence d'utilisation des antipsychotiques dans plus de 16 pays (majoritairement européen mais incluant aussi, les Etats-Unis et le Japon) entre 2005 et 2014 (86). Ce travail retrouve une prévalence d'utilisation standardisée sur l'âge de 60 ‰ habitants aux Etats-Unis (assurance maladie publique) contre une prévalence variant de 8 ‰ à 30 ‰ en Europe en 2014. Cependant, une diminution de cet écart est observable chez les patients de plus de 65 ans et une utilisation préférentielle des antipsychotiques atypiques par rapport aux antipsychotiques classiques apparaît plus précocement aux Etats-Unis qu'en Europe. Cela pourrait expliquer le risque plus élevé de notification de Parkinsonisme en Europe et moins élevé en Amérique retrouvé dans notre étude. Les différences entre les continents peuvent aussi être liées aux différentes habitudes de notification.

- *Notre étude montre un risque de notification plus important chez les hommes et les patients de plus de 75 ans.*

Parmi les principaux résultats de cette étude, un risque plus élevé de syndrome parkinsonien médicamenteux était retrouvé chez les hommes dans tous les continents sauf en Afrique (faible nombre de cas). Dans l'étude précédemment réalisée sur la base de pharmacovigilance française (76), le nombre de notifications de syndrome parkinsonien médicamenteux était supérieur chez les femmes comme dans notre analyse brute. Il est difficile d'interpréter des données brutes de pharmacovigilance puisqu'elles peuvent être le reflet d'habitudes différentes de notification par exemple ici entre les genres, être influencées par la proportion d'un médicament par rapport aux autres ou encore être liées à l'état de développement du système de pharmacovigilance dans un pays. Dans notre étude, nous avons

réalisé une analyse de disproportionnalité afin de prendre en compte le fait qu'il y ait globalement plus de notifications d'effets indésirables enregistrées chez les femmes dans Vigibase® (87). Dans l'étude sur les différents troubles du mouvement (84), le faible nombre de patients avec un syndrome parkinsonien médicamenteux (seulement 12 patients) peut expliquer l'absence de différence significative entre les genres. Dans l'étude Américaine (77), l'évolution du syndrome parkinsonien médicamenteux au cours du temps montrait une diminution de la différence d'incidence entre les genres expliquée par une diminution significative de l'incidence uniquement chez les femmes. Notre étude était basée sur des données plus récentes que l'étude précédente (notifications enregistrées entre 2000 et 2017), ce qui peut expliquer la différence des résultats en termes de genre. La seconde caractéristique commune aux quatre continents ayant plus de 100 notifications de syndrome parkinsonien médicamenteux était l'augmentation du risque de notification chez les patients les plus âgés. Ce résultat est en accord avec les études précédemment publiées.

- *Réflexions sur les 10 médicaments les plus souvent retrouvés*

Sur les 10 médicaments les plus fréquemment retrouvés, 7 sont des médicaments utilisés pour leur action sur le système nerveux central avec principalement la présence d'antipsychotiques non seulement de première génération mais aussi de seconde génération. Globalement, la disproportionnalité pour chacun des 10 médicaments était assez similaire entre les différents continents. Certaines différences sont néanmoins à discuter.

Le risque de notification de parkinsonisme induit par le métoclopramide (antagoniste dopaminergique indiqué dans les vomissements pour son effet prokinétique) était plus élevé en Amérique que dans les autres continents. Cette différence peut s'expliquer en partie par une alerte publiée par la FDA (« Food and Drug Administration ») en 2009 sur le risque de dyskinésies tardives. Cette alerte avait entraîné une augmentation des notifications avec ce médicament entraînant qu'on appelle le biais de notoriété comme évoqué précédemment.

Deuxièmement, l'acide valproïque était le premier médicament non antagoniste des récepteurs dopaminergiques retrouvé dans notre étude. Ce médicament diminue l'hyperexcitabilité neuronale chez les patients épileptiques en augmentant le taux d'acide gamma aminobutyrique (GABA) cérébral et en inhibant les canaux calciques. L'utilisation de l'acide valproïque en association avec d'autres antipsychotiques peut expliquer en partie ce résultat lié à la présence d'un biais de co-prescription. Cependant, l'acide valproïque était le seul médicament suspecté dans 59% des notifications de parkinsonisme. Une autre explication

repose sur l'hypothèse de l'altération du signal dopaminergique par l'intermédiaire du système GABAergique activé par l'acide valproïque. L'activation du système GABAergique chez des patients présentant un déficit dopaminergique subclinique pourrait aussi induire une altération du système compensatoire dopaminergique et démasquer une neurodégénérescence dopaminergique (88).

La clozapine était le médicament ayant le risque de notification le moins élevé parmi les 10 médicaments les plus fréquemment retrouvés en Europe, en Asie et en Océanie. Ce résultat est cohérent avec la pharmacodynamie de cet antipsychotique dont l'affinité envers les récepteurs dopaminergiques D₄ est bien supérieure à celle pour les récepteurs D₂. La quétiapine fait aussi partie des médicaments ayant un risque de notification de parkinsonisme moins élevé que les autres. De structure proche de la clozapine, la quétiapine a elle aussi un mécanisme d'action supposé un peu particulier avec une action sur les récepteurs dopaminergiques mais aussi, et avec une plus forte affinité, sur les récepteurs sérotoninergiques (5-HT₂). Une étude de cohorte récente réalisée sur la base de données néozélandaise (89) confirme ces résultats avec un risque moins élevé de syndrome parkinsonien médicamenteux avec la quétiapine par rapport à la rispéridone et l'olanzapine.

Il est intéressant de mettre ces résultats en parallèle avec les propriétés pharmacodynamiques des médicaments pour mieux comprendre les mécanismes d'apparition d'un effet indésirable, méthode précédemment développée dans la survenue d'un diabète induit par les antipsychotiques (90).

- *Existe-t-il des similitudes avec la maladie de Parkinson en termes de répartition géographique ?*

La prévalence et/ou l'incidence de la maladie de Parkinson a été estimée dans différentes parties du monde (91–94) avec une maladie plus fréquente en Amérique qu'en Europe et moins fréquente en Asie que dans le reste du monde. Dans notre étude, un risque moins élevé de notification a été retrouvé en Amérique et en Asie et plus élevé en Europe. Nous n'observons donc pas de répartition similaire entre les notifications de syndromes parkinsoniens médicamenteux et la maladie de Parkinson à travers les différents continents.

IV.3.e. Conclusion et perspectives

Cette étude montrait un risque plus important de notification de syndrome parkinsonien médicamenteux chez les hommes, chez les patients de plus de 75 ans et en Europe (par rapport à l'Amérique et à l'Asie). La principale classe de médicaments retrouvée dans les différents continents était celle des antipsychotiques, non seulement de première génération mais aussi de seconde génération. L'utilisation de la base mondiale de pharmacovigilance Vigibase® est un outil précieux pour l'analyse des effets indésirables en fonction de la localisation géographique.

IV.4 Etude 3 : Maladie de Parkinson et exposition aux antipsychotiques antagonistes dopaminergiques : étude descriptive à partir des données de l'EGB

IV.4.a. Introduction

Lors de notre première étude, nous avons été surpris de constater que les patients parkinsoniens étaient beaucoup plus exposés aux antipsychotiques antagonistes dopaminergiques que les patients non-parkinsoniens dans les années précédant le début de la maladie. Pour rappel, l'identification de ces patients a été réalisée à partir de l'algorithme validé publié par Moisan et al. (45) possédant une très bonne sensibilité (89,7%) et spécificité (86,9%). Une étude américaine (95) réalisée sur des patients de plus de 65 ans montrait qu'une exposition aux antipsychotiques augmentait significativement le risque de maladie de Parkinson dans l'année suivante (OR 1,94 $p < 0,01$ IC95% non renseigné). Le nombre de sujets à traiter par antipsychotiques pour un diagnostic de maladie de Parkinson l'année suivante était de 126 patients (95). Une étude française plus récente réalisée sur une cohorte de patients âgés (96) a montré une fraction étiologique de maladie de Parkinson dans la population de 21,7% (IC95% 13,1-27,1) après exposition aux antagonistes dopaminergiques dont 8,2% (IC95% 2,9-10,3) après exposition aux benzamides. Nous avons aussi vu dans l'étude 2 de ce travail de thèse que ces médicaments sont ceux principalement impliqués dans la survenue de syndrome parkinsonien médicamenteux dont le lien avec la maladie de Parkinson reste encore mal établi. Une fois la maladie de Parkinson déclarée, 40 à 60% des patients souffrent de troubles psychotiques (97) dont l'apparition est liée d'une part aux médicaments dopaminergiques utilisés et d'autre part à l'évolution de la maladie. Le traitement de ces troubles psychotiques est difficile chez ces patients puisque l'utilisation d'antagonistes dopaminergiques et en particulier d'antagonistes des récepteurs D₂ entraîne un risque d'aggravation des symptômes extrapyramidaux. Des recommandations particulières ont donc été élaborées pour ces patients. Devant l'apparition de troubles psychotiques et après élimination de toutes autres causes pouvant expliquer l'apparition de ces troubles, les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) consistent tout d'abord à réduire ou arrêter les médicaments antiparkinsoniens les plus pourvoyeurs d'hallucinations et ensuite, en cas de persistance, à instaurer la clozapine (98). Plusieurs essais cliniques ont étudié l'efficacité d'autres antipsychotiques de 2^{nde} génération dans les troubles psychotiques liés à la maladie de Parkinson, en particulier la quétiapine et l'olanzapine (99). Dans la pratique

clinique, la quétiapine et la rispéridone (100–102) sont souvent utilisées dans les troubles psychotiques des patients parkinsoniens. Au vu de ces éléments, il nous semblait intéressant de décrire les principaux changements d'utilisation des antipsychotiques dès la prise en charge thérapeutique de la maladie de Parkinson.

IV.4.b. Résumé de l'étude

Objectif

L'objectif de cette étude était de mesurer la prévalence mensuelle d'exposition aux antipsychotiques avant et après le début de la prise en charge thérapeutique de la maladie de Parkinson.

Méthodes

Pour répondre à notre objectif, nous avons réalisé une étude descriptive de type transversale répétée par analyse de prévalence mensuelle des remboursements d'antipsychotiques entre le 1 janvier 2006 et le 31 décembre 2017 chez les patients exposés à la lévodopa présents dans l'EGB. Notre population d'étude était constituée des patients ≥ 40 ans ayant des données de consommation de soins disponibles dans l'EGB entre le 1 Juillet 2006 et le 31 décembre 2017, débutant un médicament dopaminergique entre le 01 juillet 2008 et le 31 décembre 2015 et ayant au moins 3 remboursements de lévodopa durant le suivi.

La date de début des médicaments dopaminergiques était la première date de remboursement d'un des médicaments suivants : lévodopa \pm inhibiteur de la décarboxylase (carbidopa, bensérazide) \pm inhibiteur de la catechol-O-methyl transférase (entacapone, tolcapone), agonistes dopaminergiques (bromocriptine, pergolide, ropinirole, pramipexole, rotigotine), IMAO-B (sélégiline, rasagiline). Le piribedil n'a pas été retenu puisqu'il peut être prescrit dans divers indications telles que dans le cadre de déficits cognitifs et neurosensoriels chez les sujets âgés, de claudications intermittentes dans les artériopathies oblitérantes chroniques des membres inférieurs ou de symptômes ischémiques en ophtalmologie. L'amantadine n'a pas été retenu non plus étant donné que nous sélectionnons les patients débutant une prise en charge thérapeutique pour la maladie de Parkinson et que ce médicament est généralement utilisé dans un stade plus avancé de la maladie, avec l'apparition des dyskinésies.

Un délai de 6 mois a été introduit avant la date d'initiation des médicaments dopaminergiques afin de limiter une mauvaise interprétation des modifications d'utilisation d'antipsychotiques survenant entre le diagnostic de la maladie et l'initiation des médicaments

dopaminergiques. Les données ont été analysées durant les deux années précédant ce délai définissant la période « pré-dopaminergique » et les deux années suivant le début des médicaments dopaminergiques définissant la période « dopaminergique ». Au total, tous les patients ont été suivis sur une durée totale de 4,5 ans.

Les patients étaient considérés exposés s'ils avaient au moins 1 remboursement d'antipsychotique dans le mois. Nous les avons ensuite classés en 3 profils : le profil « A » correspondant aux patients exposés uniquement durant la période « pré-dopaminergique », le profil « B » correspondant aux patients exposés uniquement dans la période « dopaminergique » et le profil « C » correspondant aux patients exposés aux antipsychotiques à la fois en période « pré-dopaminergique » et « dopaminergique ». L'utilisation d'antimuscariniques indiqués dans les troubles parkinsoniens et la présence de démence ont aussi été identifiées afin de mieux caractériser les trois profils de patients.

La prévalence mensuelle d'exposition aux antipsychotiques a été mesurée globalement puis séparément pour les antipsychotiques de 1^{ière} génération (tiapride, sulpiride, loxapine, lévomépromazine, halopéridol, cyamémazine, amisulpride, chlorpromazine, fluphenazine, periciazine, pipamperone, zuclopentixol), de 2^{nde} génération (risperidone, quétiapine, olanzapine, aripiprazole) et pour la clozapine. Des Streamgraphes ont été réalisés afin de visualiser le nombre mensuel de patients exposés à chaque antipsychotique. Un streamgraphe est un diagramme à aires empilées disposées autour d'un axe central et représentant l'évolution d'une variable numérique pour plusieurs groupes.

Résultats

Nous avons identifié dans l'EGB 1 274 patients exposés à la lévodopa et débutant un médicament dopaminergique entre 01 juillet 2008 et le 31 décembre 2015 (âge moyen 76,5 ans \pm 9,2 ans ; 50,2% de femmes). La prévalence mensuelle d'exposition aux antipsychotiques était aux alentours de 6,0% en période « pré-dopaminergique » puis diminuait aux alentours de 4,5% en période « dopaminergique ». Cette diminution était principalement liée à la moindre utilisation des antipsychotiques de 1^{ière} génération (environ 4,0% en période « pré-dopaminergique » et 2,5% en période « dopaminergique »). Une très faible proportion de patients était exposée à la clozapine (<1%), principalement dans la période « dopaminergique ».

Parmi les patients exposés aux antipsychotiques, le profil « A » concernait 76 patients, le profil « B » 81 patients et le profil « C » 99 patients. Nous avons observé une plus forte proportion de démence en période « pré-dopaminergique » chez les patients du profil « C »

par rapport aux deux autres profils (profil « A » 17,1% ; profil « B » 14,8% ; profil « C » 24,2%) et les patients du profil « C » étaient plus fréquemment exposés aux antimuscariniques que ceux du profil « A » ou « B » (profil « A » 6,6% ; profil « B » 2,5% ; profil « C » 13,1%). Dans la période « dopaminergique », nous avons observé une plus forte proportion de démence dans le profil « B » (profil « A » 44,7% ; profil « B » 70,4% ; profil « C » 53,5%) et les patients du profil « C » étaient plus exposés aux antimuscariniques que ceux des profils « A » et « B » (profil « A » 2,6% ; profil « B » 3,7% ; profil « C » 16,2%).

Concernant les antipsychotiques utilisés dans chaque profil, le sulpiride et la rispéridone étaient les deux plus utilisés dans le profil « A ». Dans le profil « B », les antipsychotiques introduits dans la période « dopaminergique » étaient principalement le tiapride, la rispéridone et la clozapine. Une augmentation de l'utilisation de la quétiapine était visible à partir d'un an après l'initiation des médicaments dopaminergiques. Dans le profil « C », la rispéridone et la cyamémazine étaient les antipsychotiques les plus utilisés durant les deux périodes. Une diminution globale du nombre de patients exposés aux antipsychotiques était observable dans la période « dopaminergique » sans grand changement en termes de nature de l'antipsychotique excepté la disparition quasi-total du sulpiride et de la lévomépromazine et l'apparition de la clozapine.

IV.4.c. Publication

En cours pour le journal « movement disorders » : Sibylle de Germai, Olivier Rascol, Christine Brefel-Courbon, Olivier Blin, Jean-Louis Montastruc, Maryse Lapeyre-Mestre. Antipsychotics before and after starting dopaminergic drugs in levodopa-treated patients

Antipsychotics before and after starting dopaminergic drugs in levodopa-treated patients

Sibylle de Germay PharmD^{1,2,3*} Olivier Rascol MD, PhD^{1,2,5}, Christine Brefel-Courbon MD^{1,2,5}, Olivier Blin MD, PhD⁶, Jean-Louis Montastruc MD, PhD^{1,2,3,4,5}, Maryse Lapeyre-Mestre MD, PhD^{1,2,3}

1Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Centre Hospitalier Universitaire, Faculté de Médecine, Toulouse, France

2 CIC INSERM 1436

3 UMR 1027 INSERM Pharmacoépidémiologie, Université Paul Sabatier Toulouse III

4Centre de Pharmacovigilance, Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament, Centre Hospitalier Universitaire, Faculté de Médecine, Toulouse, France

5 Réseau NS-PARK/FCRIN et Centre COEN NeuroToul, Toulouse, France

6 Service de pharmacologie clinique et pharmacovigilance, Aix-Marseille université, UMR INSERM 1106 Inst Neurosc Syst, AP-HM, OrphanDev, Marseille, France.

*Corresponding author

Sibylle de Germay

Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine,
37 allées Jules-Guesde, Toulouse, France

Sibylle.de-germay@univ-tlse3.fr

Tel: +33561 14 59 60

Running title: Antipsychotic exposure in levodopa-treated patients

Word count : 1663/1700 words

Key words: antipsychotics, levodopa-treated patients, SNDS

Funding agencies: The work was performed as part of a PhD, funded by a research year scholarship.

Abstract

Background

The aim of this study was to investigate changes in antipsychotic use after the start of dopaminergic drugs in levodopa-treated patients.

Methods

A repeated cross-sectional study was performed in a cohort from the French National Health Data System of levodopa-treated patients starting dopaminergic drugs between 2008 and 2015. The prevalence of antipsychotic exposure was calculated monthly the two years of “pre-dopaminergic” and “dopaminergic” periods.

Results

The study included 1,274 patients (mean age 76.5 years \pm 9.2, 50.2% women). Monthly prevalence of patients exposed at least once to any antipsychotic decreased from 6.0% in “pre-dopaminergic” period to 4.5% in “dopaminergic” period, mainly due to a decreased use of first-generation antipsychotics. Less than 1% of patients were exposed to clozapine in both periods.

Conclusion

Antipsychotic use decreased after the start of dopaminergic drugs but still concerned 4.5 patients out of 100 leading to the prescription of both antipsychotics and dopaminergic drugs.

Introduction

Patients suffering from Parkinson disease (PD) or atypical parkinsonism are treated by dopaminergic drugs to improve motor symptoms caused by dopamine deficit. On the other hand, psychosis symptoms are found in 40-60% of PD patients (1). Treatment of psychotic symptoms by antipsychotics is difficult since these drugs block dopaminergic receptors and more specifically the D2 subtype (2), often leading to a worsening of motor symptoms. Dopamine receptor antagonists are known to induce parkinsonism, but dopaminergic antagonists also had a population-attributable risk of PD estimated at 21.7% in a French cohort study and at 8.2% (CI95% 2.9-10.3) after benzamide exposure (3). A study on US patients over 65 years showed that exposure to antipsychotics significantly increased the risk of Parkinson's disease in the following year (OR 1.94 $p < 0.01$) with a number needed to harm of 126 patients treated by antipsychotics (4). Moreover, use of antipsychotics in levodopa-treated patients leads to a pharmacodynamic interaction regarding dopaminergic receptors. The aim of this study was to investigate changes in antipsychotic use after the start of dopaminergic drugs in levodopa-treated patients.

Methods

This study was performed in the General Sample of Beneficiaries (“Echantillon Généraliste des Bénéficiaires” EGB), a representative sample of the French National Health Data System (5–7). The EGB contains demographic data, diagnosis of chronic diseases and hospital diagnoses (both coded by the International Classification of Diseases 10th version; ICD-10) and exhaustive record of reimbursed drugs dispensed in retail pharmacies (5,6).

Study cohort consisted of patients ≥ 40 years old with available data between July 1, 2006 and December 31, 2017, starting dopaminergic drugs between July 1, 2008 and December 31, 2015 and having at least 3 levodopa reimbursements during the follow-up. The dopaminergic drug beginning corresponded to the date of the first reimbursement of an

antiparkinsonian dopaminergic drug : levodopa \pm decarboxylase inhibitors (carbidopa, benserazide) \pm catechol-O-methyl transferase inhibitors (entacapone, tolcapone), dopaminergic agonists (bromocriptine, pergolide, ropinirole, pramipexole, rotigotine), IMAO-B (selegiline, rasagiline). A six-month lag was introduced before the start of dopaminergic drugs to avoid the misinterpretation of changes in antipsychotic use in the period between the neurodegenerative disease diagnosis and the start of dopaminergic treatment. Data were analyzed in the two years preceding this time lag defining the “pre-dopaminergic” period and in the two years after the start of dopaminergic drugs defining the “dopaminergic” period. In total, all patients were followed for 4.5 years.

All antipsychotics available in France during the study period were considered. Exposure was defined by at least one antipsychotic reimbursement. Study population exposed to antipsychotics was divided into three patient profiles: “A” containing patients exposed to antipsychotics only in “pre-dopaminergic” period, “B” containing patients starting antipsychotics in “dopaminergic” period and “C” containing patients exposed to antipsychotics in “pre-dopaminergic” and “dopaminergic” periods. Dementia and antimuscarinic exposure were also identified to characterize the study population. Dementia was identified by ≥ 1 diagnosis code related to dementia (hospital or long-term disease diagnosis) or ≥ 3 reimbursements of dementia specific drugs (memantine, donepezil, galantamine or rivastigmine) (8–10). Antimuscarinics were selected among ones used for parkinsonian indication (trihexyphenidyl, biperiden or tropatepine).

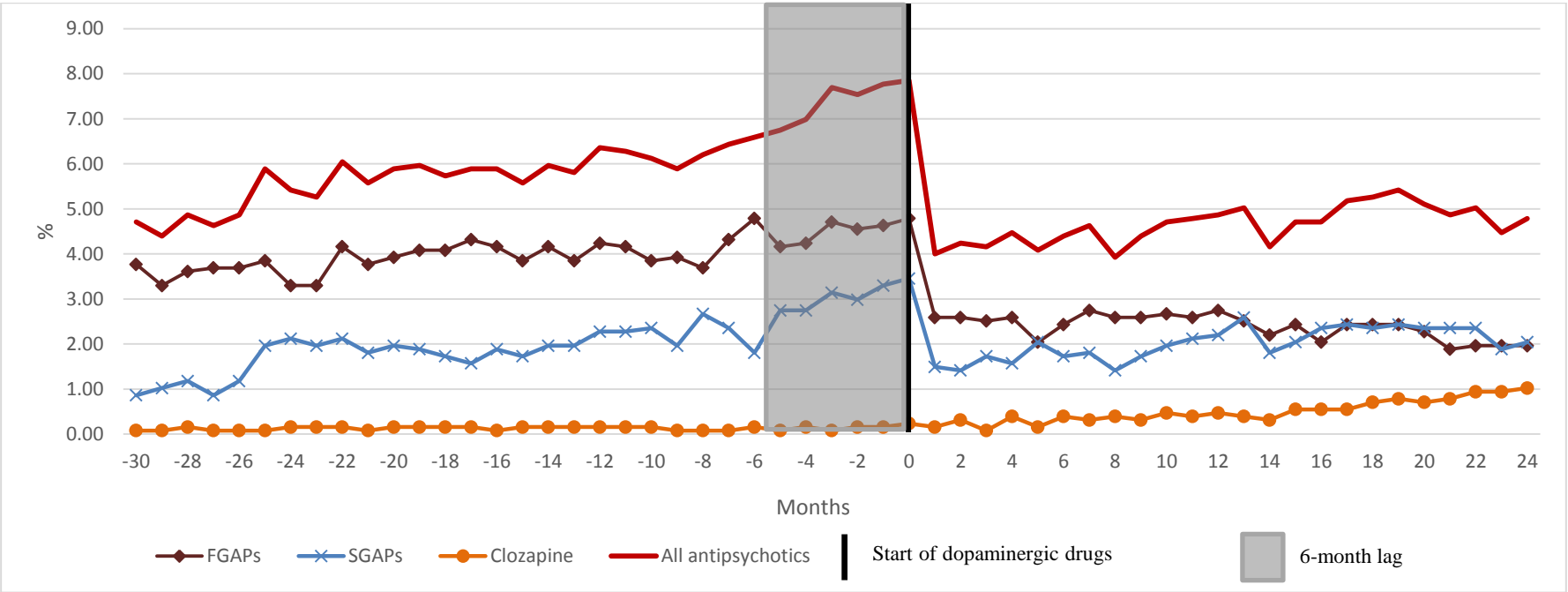
Percentage of patients exposed to at least one antipsychotic was calculated monthly during the study period for the first (FGAP: tiapride, sulpiride, loxapine, levomepromazine, haloperidol, amisulpride, chlorpromazine, fluphenazine, periciazine, pipamperone, zuclopentixol) and the second (SGAP: risperidone, quetiapine, olanzapine, aripiprazole, clozapine) generation of

antipsychotics and for clozapine. Streamgraphs were performed to visualize the monthly number of patients exposed to each antipsychotic for the three profiles.

Main results

During the study period, 1,274 levodopa-treated patients starting a dopaminergic drug between July 1, 2008 and December 31, 2015 were identified (mean age 76.5 ± 9.2 years; 50.2% women). Figure 1 shows that the monthly percentage of patients exposed to antipsychotics decreased after the start of dopaminergic drugs (around 6% in “pre-dopaminergic” vs 4.5% in “dopaminergic” period), mainly due to a decrease in FGAP use (around 4% in “pre-dopaminergic” vs 2.5% in “dopaminergic” period). A very small proportion of patients was exposed to clozapine, mainly in “dopaminergic” period (<1%).

Figure 1. Monthly prevalence of antipsychotic exposure (proportion of patients exposed to any antipsychotic in levodopa-treated patients) in “pre-dopaminergic” and “dopaminergic” period.



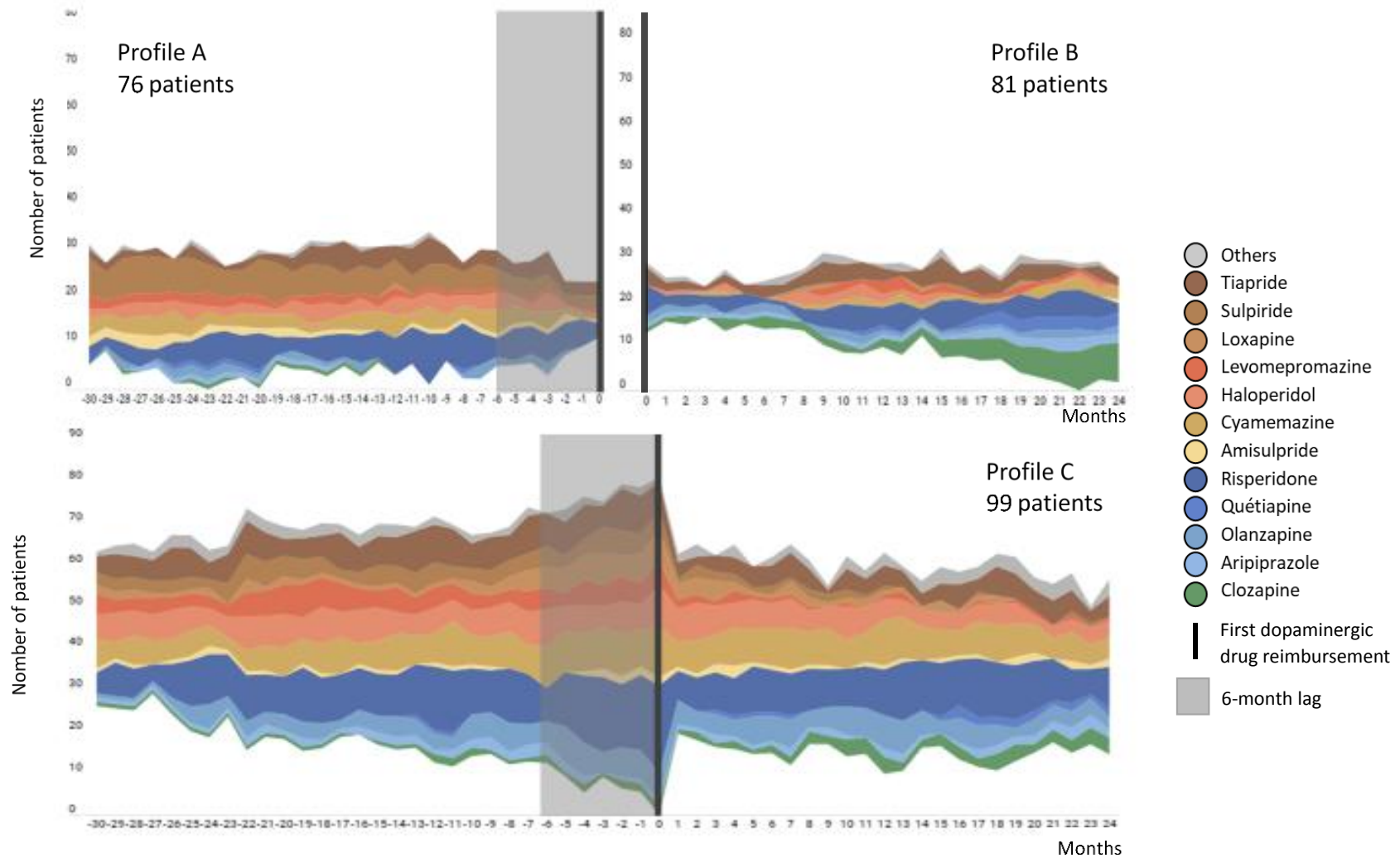
FGAPs: first generation antipsychotics (tiapride, sulpiride, loxapine, levomepromazine, haloperidol, amisulpride, chlorpromazine, fluphenazine, periciazine, pipamperone, zuclopentixol)

SGAPs: Second generation antipsychotics (risperidone, quetiapine, olanzapine, aripiprazole, clozapine)

Figure 2 displays the 3 profiles of patients exposed to antipsychotics corresponding to 76 patients in profile “A”, 81 patients in profile “B” and 99 in profile “C”. In “pre-dopaminergic” period, a higher proportion of dementia was found in profile “C” compared to the two other profiles (profile “A” 17.1%; profile “B” 14.8%; profile “C” 24.2%) and patients from profile “C” were more frequently exposed to at least one anticholinergic than profile “A” or “B” (profile “A” 6.6%; profile “B” 2.5%; profile “C” 13.1%). In “dopaminergic” period, the higher proportion of dementia was found in profile “B” (profile « A » 44.7% ; profile « B » 70.4% ; profile « C » 53.5%) and profile “C” patients were much more exposed to at least one anticholinergic than those from profiles “A” and “B” (profile « A » 2.6% ; profile « B » 3.7% ; profile « C » 16.2%).

In the profile “A”, sulpiride and risperidone were the mainly used antipsychotics. In the profile “B”, antipsychotics introduced in the “dopaminergic” period were mainly tiapride, risperidone and clozapine. We also observed in this profile an increased use of quetiapine one year after the start of dopaminergic drugs. In profile “C”, risperidone and cyamemazine were the antipsychotics the most used for the two periods. In the “dopaminergic” period of profile “C”, a slight decrease in patients exposed to antipsychotics was observed without major qualitative change with the exception of levomepromazine and sulpiride which disappeared and clozapine which slightly increased.

Figure 2. Monthly number of parkinsonian patients exposed to each antipsychotic according to the 3 profiles.



Others: Chlorpromazine, Fluphenazine, Periciazine, Pipamperone, Zuclopenthixol

Profile A: patients exposed to antipsychotics only in “pre-dopaminergic” period

Profile B: patients starting antipsychotics in “dopaminergic” period

Profile C: patients exposed to antipsychotics in “pre-dopaminergic” and “dopaminergic” periods

Discussion

The present study was performed to investigate changes in antipsychotic use after the start of dopaminergic drug in levodopa-treated patients. In this population-based study, we showed a decrease in antipsychotic use and particularly in FGAP use after dopaminergic treatment initiation (6% to 4.5%).

In the present study, the decrease of FGAP use was mainly due to the stop of antipsychotics in profile “A” (patients exposed to antipsychotics only in “pre-dopaminergic” period). Start of dopaminergic drugs after stopping antipsychotics could correspond to a PD unmasked by antipsychotics. The antipsychotic discontinuation in these patients also underlines the sometimes non-essential use of antipsychotics in weakly active mental illness or the sometimes off label use of these drugs in the context of agitation (11).

In the profile “B” (patients starting antipsychotics in “dopaminergic” period), SGAPs were more used than FGAPs and a higher consumption of clozapine was observed than in profile “A”. This result was expected since clozapine was the only antipsychotic approved for treating PD psychosis in Europe because of a fewer movement disorder risk. Conversely, this drug was only indicated in case of resistant psychiatric disease in non-PD patients, due to the risk of hematological adverse drug reactions. Clozapine used in “dopaminergic” period remained much lower than other atypical antipsychotics showing discrepancies between recommendations and clinical practice reality. In the Trang’s study (12), performed in elderly patients with PD living in nursing home, antipsychotics mainly used were risperidone as observed in the present study but also clozapine (12). This highest clozapine use could be explained by the nursing home healthcare context facilitating patient monitoring. The Marras’ study performed on 62,208 patients with incident PD found that the first antipsychotic prescribed was quetiapine in 48% of patients exposed to antipsychotic in 2013 and risperidone in around 16% (13). Clozapine was not present in their study since it was not reimbursed

through the Ontario drug benefit program and detail of typical antipsychotic exposure was not available. In our study, main atypical antipsychotics used in profile “B” were risperidone, clozapine and tiapride. The lower use of quetiapine in our study could be explained by a marketing in France only since 2011 and a low utilization in the general population (14). However, we observed an increased use of quetiapine one year after the start of dopaminergic drugs. Despite the lack of demonstrated efficacy in clinical trials (15), quetiapine may be prescribed in patients with parkinsonian symptoms since it induced few extra-pyramidal disorders (16).

In profile “C” patients (patients exposed to antipsychotics in “pre-dopaminergic” and “dopaminergic” periods), we observed no major change of antipsychotic drugs after dopaminergic treatment initiation except the stop of levomepromazine and a decrease of sulpiride, antipsychotics leading both to the highest risks of movement disorders. In “pre-dopaminergic” period, profile “C” patients had more dementia than patients of the two other profiles. One explanation could be the presence of Lewy body disease where cognitive symptoms are more important than motor ones. In this case, anticholinesterase drugs should be used first for the management of cognitive impairment. The high proportion of antimuscarinic use in this profile could also mean that some patients had drug-induced parkinsonism. The fear of destabilize patients with a chronic psychiatric disease may explain the addition of a dopaminergic drug without modification of antipsychotics.

As far as we know, our study was the first to describe changes in antipsychotic use related to the start of dopaminergic treatment. Our study was performed on a large and representative population-based cohort of the French general population covering all reimbursed drugs (including all antipsychotics available in France). Thus, this database allows to perform a dynamic view of antipsychotic exposure (5–7).

Some limitations must be mentioned. A part of the study population may suffer from drug-induced parkinsonism even though we only selected patients with at least three levodopa reimbursements. Another limitation was the absence of information about prescribed daily dose in the EGB to better characterize the simultaneous prescription of dopaminergic drugs and antipsychotics. Finally, this study potentially underestimated the prevalence of antipsychotic use because those taken during hospitalization periods were not available in the EGB database.

Conclusion

This cross-sectional study performed on a representative sample of the French population revealed a high antipsychotic exposure before and after the PD diagnosis leading to a simultaneous prescription of antipsychotics and dopaminergic drugs. In practice, physicians are confronted with difficult choices in treating parkinsonian psychosis. Research in drugs indicated for parkinsonian psychosis must continue to improve the quality of life of these patients.

References

1. Fénelon G, Soulas T, Zenasni F, De Langavant LC. The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: a cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. *Mov Disord.* 2010;25:755- 9.
2. Elaine S-B, Lisa H. 5-hydroxytryptamine (serotonin) and dopamine. In: Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollam B, editors, *Goodman and Gilman: the pharmacological basis of therapeutics.* 13th edn. McGraw-Hill Education; 2018. p. 335- 62.
3. Foubert-Samier A, Helmer C, Perez F, Le Goff M, Auriacombe S, Elbaz A, et al. Past exposure to neuroleptic drugs and risk of Parkinson disease in an elderly cohort. *Neurology.* 2012;79:1615- 21.
4. Noyes K, Liu H, Holloway RG. What is the risk of developing parkinsonism following neuroleptic use? *Neurology.* 2006;66:941- 3.
5. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne.* 2015;36:411- 7.
6. Palmaro A, Moulis G, Despas F, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Overview of drug data within French health insurance databases and implications for pharmacoepidemiological studies. *Fundam Clin Pharmacol.* 2016;30:616- 24.
7. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2017;65 Suppl 4:S149- 67.

8. ameli.fr - Méthode [Internet]. [view the 18 july 2020]. <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/cartographie-des-pathologies-et-des-depenses/methode.php>
9. Gallini A, Moisan F, Maura G, Carcaillon-Bentata L, Leray E, Haesebaert J, et al. [Identification of neurodegenerative diseases in administrative databases in France: A systematic review of the literature]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2017;65 Suppl 4:S183- 97.
10. Couret A, Gallini A, Poncet M, Renoux A, Lapeyre-Mestre M, Gardette V. Benzodiazepine Dispensing to Persons With Dementia in France, 2011-2016: A Nationwide Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21:830- 6.
11. Carton L, Cottencin O, Lapeyre-Mestre M, Geoffroy PA, Favre J, Simon N, et al. Off-Label Prescribing of Antipsychotics in Adults, Children and Elderly Individuals: A Systematic Review of Recent Prescription Trends. *Curr Pharm Des*. 2015;21:3280- 97.
12. Thu Trang D, Cool C, Laffon de Mazieres C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L, Rascol O, et al. Mortality and Antipsychotic Drug Use in Elderly Patients With Parkinson Disease in Nursing Homes. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18:791- 6.
13. Marras C, Beck JC, Bower JH, Roberts E, Ritz B, Ross GW, et al. Prevalence of Parkinson's disease across North America. *NPJ Park Dis*. 2018;4:21.
14. Montastruc F, Bénard-Larivière A, Noize P, Pambrun E, Diaz-Bazin F, Tournier M, et al. Antipsychotics use: 2006–2013 trends in prevalence and incidence and characterization of users. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74:619- 26.
15. Wilby KJ, Johnson EG, Johnson HE, Ensom MHH. Evidence-Based Review of Pharmacotherapy Used for Parkinson's Disease Psychosis. *Ann Pharmacother*. 2017;51:682- 95.

16. Nguyen TTH, Pariente A, Montastruc J, Lapeyre- Mestre M, Rousseau V, Rascol O, et al. An original pharmacoepidemiological–pharmacodynamic method: application to antipsychotic- induced movement disorders. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83:612- 22.

IV.4.d Discussion

- *Dans notre étude, nous observons une diminution de la prévalence mensuelle d'exposition aux antipsychotiques après l'introduction d'un médicament dopaminergique*

Comme attendu, la diminution de la prévalence mensuelle d'exposition aux antipsychotiques après l'introduction d'un médicament dopaminergique était principalement liée à une diminution de l'utilisation des antipsychotiques de 1^{ière} génération. Ces derniers, comme nous l'avons vu dans l'étude précédente, entraînent un risque important de troubles moteurs par leur action sur les récepteurs dopaminergiques D₂, ce qui explique leur moindre utilisation dans la période « dopaminergique ». Nous pouvons de nouveau nous poser la question de la présence d'une maladie de Parkinson subclinique démasquée par la prise de ces antagonistes dopaminergiques dans une population âgée ayant un système compensatoire dopaminergique de moins en moins performant.

- *Mise en évidence de différents profils de patients*

La diminution d'utilisation des antipsychotiques de 1^{ière} génération était majoritairement liée à l'arrêt des antipsychotiques chez les patients du profil « A » (patients exposés aux antipsychotiques uniquement en période « pré-dopaminergique »). La prise de médicaments dopaminergiques après l'arrêt des antipsychotiques questionne de nouveau sur le lien entre syndrome parkinsonien médicamenteux et maladie de Parkinson, comme évoqué précédemment dans ce travail de thèse. L'arrêt des antipsychotiques chez ces patients souligne aussi une utilisation parfois non indispensable des antipsychotiques dans le cadre de symptômes psychiatriques faibles ou encore une utilisation de ces médicaments dans le cadre d'agitation (103).

Chez les patients débutant un antipsychotique après le début d'un traitement dopaminergique (profil « B »), nous avons observé une utilisation plus importante des antipsychotiques de 2^{nde} génération par rapport à ceux de 1^{ière} génération. L'utilisation de la clozapine était aussi plus importante chez ces patients. Ce résultat est cohérent avec les recommandations européennes actuelles. En effet, la clozapine est le seul antipsychotique indiqué pour traiter les troubles psychotiques chez le patient parkinsonien en raison du faible risque de symptômes extrapyramidaux. A l'inverse, chez les patients non-parkinsoniens, la

clozapine est seulement indiquée en cas de résistance aux autres antipsychotiques à cause de ces effets indésirables hématologiques. L'utilisation d'autres antipsychotiques de 2nde génération, principalement la rispéridone et le tiapride, reflète l'écart entre les recommandations et la pratique clinique potentiellement lié aux contraintes d'utilisation de la clozapine. Les deux antipsychotiques les plus souvent observés dans une étude réalisée chez des patients âgés dépendants institutionnalisés en France (101) étaient la rispéridone et la clozapine. L'environnement de ces structures de soins permet une surveillance facilitée des patients pouvant expliquer une utilisation plus importante de la clozapine. L'étude de Marras et al. (102) réalisée au Canada sur 62 208 patients ayant un parkinsonisme incident (incluant la maladie de Parkinson idiopathique) décrivait une utilisation de la quétiapine chez 48% des patients exposés à un antipsychotique en 2013 et de la rispéridone pour environ 16%. La clozapine n'était pas présente dans leur base de données puisque non remboursée par leur système de santé. La plus faible utilisation de la clozapine dans notre étude peut s'expliquer par une mise sur le marché français seulement depuis 2011 et une utilisation faible dans la population générale (104). Nous observons cependant une augmentation de son utilisation 1 an après l'initiation des médicaments dopaminergiques. Malgré le manque d'efficacité dans les essais cliniques (99), la quétiapine est prescrite chez les patients souffrant de symptômes parkinsoniens puisqu'elle induit peu de troubles extrapyramidaux (105).

Parmi les patients exposés aux antipsychotiques à la fois en période « pré-dopaminergique » et « dopaminergique » (profil « C »), peu de changements sont observables après l'introduction d'un médicament dopaminergique, excepté l'arrêt quasi-total de la lévomépromazine et la diminution du sulpiride. Ces deux antipsychotiques de 1^{ère} génération entraînent un fort risque de troubles extrapyramidaux, ce qui explique la diminution de leur utilisation. Durant la période « pré-dopaminergique » les patients du profil « C » avaient plus de démence que ceux des deux autres profils. Une des hypothèses serait la présence plus fréquente de démence à corps de Lewy, démence dont l'apparition des troubles cognitifs survient généralement avant l'apparition de troubles moteurs extrapyramidaux. Chez ces patients, les anticholinestérasiques devraient être les médicaments de première intention dans la prise en charge des troubles cognitifs. La forte utilisation d'antimuscariniques dans ce profil peut aussi refléter la présence de syndrome parkinsonien médicamenteux chez certains patients. Il est donc important de s'assurer chez ces derniers de l'absence de confusion entre un syndrome parkinsonien médicamenteux et une maladie de Parkinson idiopathique avant d'introduire un médicament dopaminergique. La peur de déséquilibrer des patients présentant

un tableau psychiatrique chronique pourrait expliquer l'ajout d'un médicament dopaminergique sans modification des antipsychotiques.

IV.4.e. Conclusion et perspectives

Cette étude transversale répétée réalisée sur un échantillon représentatif de la population française met en avant une forte exposition aux antipsychotiques des patients parkinsoniens avant et après l'introduction d'un médicament dopaminergique. Ce constat pose de nouveau la question de la toxicité des antipsychotiques sur les neurones dopaminergiques. Il reflète aussi la difficulté du traitement des troubles psychotiques chez les parkinsoniens face à des patients aux profils différents non clairement pris en compte dans les recommandations actuelles. L'innovation thérapeutique dans le cadre des troubles psychiques chez ces patients doit encore progresser afin de permettre une amélioration globale de leur qualité de vie. Dans notre étude, il était difficile de différencier avec certitude la présence d'une maladie de Parkinson idiopathique d'un parkinsonisme secondaire ou encore de syndrome parkinsonien atypique. Cette principale limite pourrait être palliée par le couplage des données d'une cohorte de patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique, comme par exemple la cohorte NS-PARK (106) avec les données du SNDS. Ce couplage des données permettrait d'un côté de vérifier si le risque de maladie de Parkinson idiopathique après exposition aux différents antipsychotiques est augmenté et d'un autre d'évaluer les conséquences cliniques de cette exposition sur l'évolution de la maladie de Parkinson lors d'une prescription simultanée d'antipsychotiques et de médicaments dopaminergiques.

V. Axe 3 : Effet du diabète sur la progression de la maladie de Parkinson

V.1. Revue de la littérature

De plus en plus d'arguments issus de la recherche fondamentale sont en faveur d'un lien entre la maladie de Parkinson et le diabète. En ce qui concerne les études observationnelles, les résultats restent plus contradictoires. Deux larges études de cohorte en population générale menées sur la base d'assurance maladie de Taïwan (68,69) ont montré une augmentation significative du risque de maladie de Parkinson chez les patients diabétiques (Sun et al. aHR 1,37 [1,32-1,41] ; Yang et al. aHR 1,19 [1,08-1,32]). Cette association n'a cependant pas été mise en évidence dans l'étude de Palacios (107) réalisée aux Etats-Unis chez 147 096 patients dont 35 diabétiques (aRR 0,88 [0,62-1,25]). En 2014, une méta-analyse réalisée sur 14 études cas-témoins (108) retrouve un effet protecteur du diabète sur l'apparition de la maladie de Parkinson (OR 0,75 [0,58-0,98]) alors qu'en 2016, une nouvelle méta-analyse réalisée sur 7 études de cohorte (70) met en évidence un risque plus important d'apparition de la maladie de Parkinson chez les patients diabétiques par rapport aux patients non diabétiques (RR 1,38 [1,18-1,62]). Les critères de sélection des études et les différences méthodologiques permettent d'expliquer ces divergences, mais ne permettent pas de trancher sur la relation éventuelle entre les deux pathologies.

D'autres études ont plus spécifiquement exploré l'effet du diabète sur la gravité de la maladie de Parkinson principalement à partir de la dose d'équivalent lévodopa, du score de l'échelle d'évaluation UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) et du score cognitif MMSE (Mini Mental State Examination) (tableau 8). D'après l'étude de Cereda et al. comparant de manière transversale 89 parkinsoniens diabétiques et 89 parkinsoniens non diabétiques (109), les symptômes moteurs ainsi que l'équivalent lévodopa étaient supérieurs dans le groupe des parkinsoniens diabétiques. Dans d'autres études transversales (110–112), les troubles cognitifs ainsi que l'instabilité posturale ont été significativement plus fréquents chez les parkinsoniens atteints de diabète que chez les parkinsoniens non diabétiques. Les parkinsoniens diabétiques présentaient aussi une perte de substance grise supérieure aux patients parkinsoniens non diabétiques (113). Pagano et al. ont publié en 2018 une étude de cohorte avec une analyse de survie sur la progression de la maladie de Parkinson en fonction

de la présence d'une comorbidité diabétique (114). Au total, 25 parkinsoniens diabétiques et 25 parkinsoniens non diabétiques ont été suivis pendant 3 ans après le début de la maladie de Parkinson, avec une évaluation semestrielle du score de Hoehn and Yahr (115,116) et du déclin cognitif. Dans leur étude, la présence d'un diabète était associée à une progression plus rapide de la maladie de Parkinson d'un point de vue moteur (aHR=5,3 IC95% [1.6 ;18.0]) et d'un point de vue cognitif (aHR=4,6 IC95% [1.4 ;14.5]). Les doses d'équivalent lévodopa n'étaient pas renseignées. Ces différentes évaluations renforcent l'hypothèse d'un lien entre ces deux pathologies mais le faible effectif de ces études ainsi que leur nature transversale pour la quasi-totalité d'entre elles rendent difficile l'interprétation des résultats. A notre connaissance, il n'existe aucune étude de cohorte réalisée sur une base de données médico-administrative à l'échelle populationnelle mesurant l'association entre la présence d'un diabète et l'aggravation de la maladie de Parkinson.

Tableau 8 Synthèse des études analysant la gravité de la maladie de Parkinson en fonction de la présence d'une comorbidité diabétique

Auteur, année (référence)	Type d'étude	Population d'étude	Variabiles d'appariement ou d'ajustement	Critères de jugement	Mesure du risque	p
Cereda et al. 2012 (109)	Transversale	178 Parkinsoniens : 89 diabétiques 89 non-diabétiques	Genre, IMC, durée de la maladie	UPDRS partie III équivalent lévodopa	UPDRS : DM 22.3 ±9.0 ; nDM 19.3 ±7.9 LED (mg/jour) : DM 503±292; nDM 350±206	0,019 <10 ⁻⁴
Kotagal et al. 2013 (111)	Transversale	39 Parkinsoniens: 13 diabétiques 26 non diabétiques	Age, genre, durée de la maladie	Equivalent lévodopa Instabilité postural et troubles de l'équilibre	LED : DM 784,2±745 ; nDM 886,8±681 Instabilité posturale et troubles de l'équilibre -DM 5,0±2,5 ; nDM 3,6±2,0	0,67 <10 ⁻⁴
Bohnen et al. 2014 (110)	Transversale	148 Parkinsoniens: 14 diabétiques 133 non diabétiques		Equivalent lévodopa Score cognitif	LED : DM 890±756 ; nDM 673±508 Score cognitif DM -0,98±1,01 ; nDM -0,36±0,91	0,17 0,0061
Giuntini et al. 2014 (112)	Transversale	100 Parkinsoniens: 50 diabétiques 50 non diabétiques	Age, genre, durée de la maladie	Equivalent lévodopa UPDRS II/III MMSE	LED : DM 608.7±280.19 nDM 546.3 ±229.50 UPDRS III :DM 25.8±12.32; nDM 20.84±6.61 Score postural DM 2.31±1.73 nDM 1.58±0.97 MMSE DM 26.50±3.08 nDM 27.38±3.20	0.39 0.060 0.033 0.019
Petrou et al. 2016 (113)	Transversale	36 parkinsoniens : 12 diabétiques 24 non-diabétiques	Age, genre, volume intracrânien, dénervation striatale	Volume de matière grise	Plus faible de 8% chez les DM par rapport au nDM	p=0.02
Pagano et al. 2018 (114)	Cohorte	50 Parkinsoniens: 25 diabétiques 25 non diabétiques	Age, genre, H&Y stade au début du suivi, MDS-UPDRS III, Moca	Score H&Y Tests cognitifs	Progression motrice : aHR=5,3 IC95% [1.6 ;18.0] Déclin cognitif : aHR=4,6 IC95% [1.4 ;14.5]	0.007 0.01

DM diabétiques; nDM non-diabétiques; LED dose d'équivalent levodopa; UPDRS Unified Parkinson's Disease Rating Scale ; H&Y score de Hoehn and Yahr

Notre hypothèse était que les patients avec une maladie de Parkinson débutante avaient une évolution de leur maladie neurodégénérative plus défavorable en cas de comorbidité diabétique présente avant le diagnostic et/ou la prise en charge de la maladie de Parkinson. Compte tenu de notre approche pharmacoépidémiologique à partir des données du SNDS, nous avons fait l'hypothèse que cette évolution défavorable pouvait se traduire par une augmentation des besoins en substitution dopaminergique et par l'apparition de complications de la maladie avec l'apparition de troubles du comportement, de troubles cognitifs et de troubles de l'équilibre.

V.2 : Etude 4. Effet du diabète sur la progression de la maladie de Parkinson : analyse à partir des données de remboursement de l'assurance maladie

V.2.a Objectifs de l'étude

L'objectif principal était de comparer l'évolution motrice de la maladie de Parkinson à partir des doses cumulées de médicaments dopaminergiques remboursés, selon la présence ou non d'une comorbidité diabétique.

Les objectifs secondaires étaient de comparer chez ces patients les hospitalisations liées à la maladie de Parkinson ainsi que l'apparition de complications de la maladie identifiées indirectement par la survenue d'hospitalisation pour chute, chutes à répétition ou fracture traumatique ou par l'initiation de médicaments de la démence ou d'un antipsychotique.

V.2.b. Méthodes

Type et population d'étude

Pour répondre à notre objectif, nous avons réalisé une étude de cohorte longitudinale de type exposés/non exposés entre 2011 et 2016 à partir des données du SNDS.

La population étudiée était l'ensemble des patients incidents pour la maladie de Parkinson entre le 01/01/2011 et le 31/12/2011. Nous avons identifié les patients parkinsoniens par la présence d'au moins 3 remboursements dans l'année d'un médicament dit « spécifique » de la maladie de Parkinson. Ces médicaments sont : la lévodopa + carbidopa/bensérazide ± entacapone, le pergolide, la sélégiline ou la rasagiline. La date d'incidence ou date index a été définie selon la date la plus précoce entre la première délivrance d'un médicament spécifique de la maladie de Parkinson, la date de début de l'ALD (code CIM-10 G20) ou la date d'une hospitalisation avec un code PMSI en lien avec la maladie (code CIM-10 G20 ou F02.3). Les patients ne recevant pas de médicaments dopaminergiques dans les 6 premiers mois de suivi ont été exclus. Les patients ayant des remboursements de médicaments dopaminergiques uniquement sur les 6 premiers mois de suivi ont été exclus puisqu'il ne s'agit probablement pas de maladie de Parkinson idiopathique.

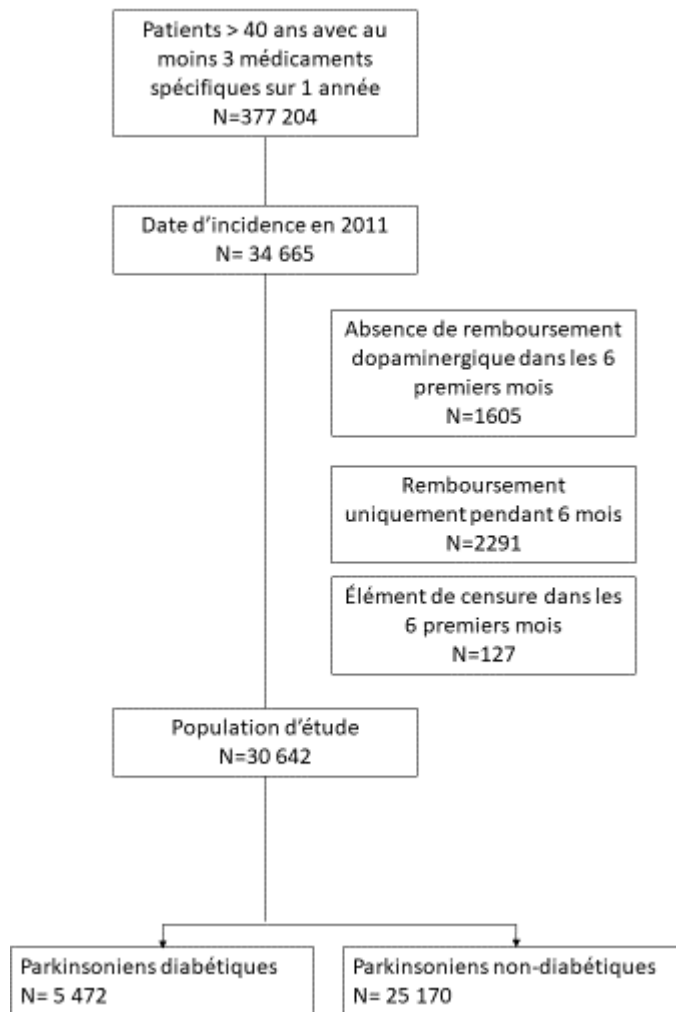


Figure 9 Algorithme de sélection de la population d'étude à partir des données du SNDS

Nous avons identifié la présence d'un diabète selon l'algorithme de la cartographie de la CNAM (Caisse nationale de l'Assurance Maladie) (48) c'est-à-dire par la présence d'une ALD avec le code CIM-10 de diabète et/ou une hospitalisation avec un diagnostic principal, relié ou associé de diabète et/ou au moins 3 délivrances à différentes dates d'antidiabétiques oraux ou injectables sur une année (codes ATC débutants par A10). Afin de limiter au maximum un possible un biais de classement, nous avons considéré les patients étant diabétiques dans les 6 mois précédant la première date de remboursement de soins liés au diabète.

Critère de jugement principal

- Dose cumulée d'équivalent lévodopa \geq à 90 grammes : Notre critère de jugement principal a été calculé sur une période de 6 mois à l'aide du facteur de conversion de

Tomlinson (117). Le seuil de dose de 90 grammes sur 6 mois (soit 500 mg/jours) a été choisi après discussion avec des cliniciens experts de la maladie de Parkinson. La dose cumulée d'équivalent lévodopa a été calculée tous les 6 mois à partir de la date index selon le calcul suivant :

$$\sum_{sur\ 6\ mois}[dose \times nombre\ d'unités \times nombre\ de\ boites \times facteur\ de\ conversion]_{par\ date\ de\ remboursement}$$

La date de survenue de l'évènement correspondait à la date du début de la période pour laquelle la dose cumulée d'équivalent lévodopa était ≥ 90 grammes. La recherche de l'évènement a été réalisée après un délai de 6 mois par rapport à la date index afin que le critère de jugement ne soit pas biaisé par cette période d'ajustement de dose.

Critères de jugement secondaires

- Première hospitalisation liée à la maladie de Parkinson : L'hospitalisation a été identifiée à partir des données du PMSI par la présence d'un diagnostic principal ou relié de maladie de Parkinson (code CIM-10 G20) ou de démence de la maladie de Parkinson (code CIM-10 F023).
- Première hospitalisation pour chute, chutes à répétition ou fracture traumatique : L'hospitalisation a été identifiée à partir des données du PMSI par la présence d'un diagnostic principal ou relié de chute (code CIM-10 W19), chutes à répétition (code CIM-10 R296) ou de fracture traumatique (code CIM-10 S0-S9 ; T0 ; T11-T14).
- Première prescription d'un médicament de la démence (anticholinestérasique ou mémantine). Les patients exposés à un médicament de la démence avant la date index ou dans les 6 mois après ont été exclus de l'analyse.
- Première prescription d'un antipsychotique. Les patients exposés à un médicament de la démence avant la date index ou dans les 6 mois après ont été exclus de l'analyse.

Pour les critères de jugement secondaires, la date de survenue de l'évènement correspondait à la date de début d'hospitalisation ou à la date de remboursement du médicament d'intérêt

Suivi des patients et éléments de censure

Nous avons observé la survenue des événements d'intérêt avec un recul de 5 ans pour tous les patients et à partir de 6 mois après la date index. Nous avons appliqué une censure à droite en cas de décès, de mise en place d'une stimulation cérébrale profonde (SCP) ou de l'apparition d'un diabète (pour le groupe des non-diabétiques). Notre critère de jugement principal étant mesuré à partir du remboursement des médicaments, l'institutionnalisation des patients pouvait biaiser les résultats par l'absence de données concernant leurs prescriptions médicales. Les patients ayant plus d'un an sans remboursement médicamenteux ont donc aussi été censurés à la dernière date disponible de remboursement de médicaments.

Schéma de l'étude

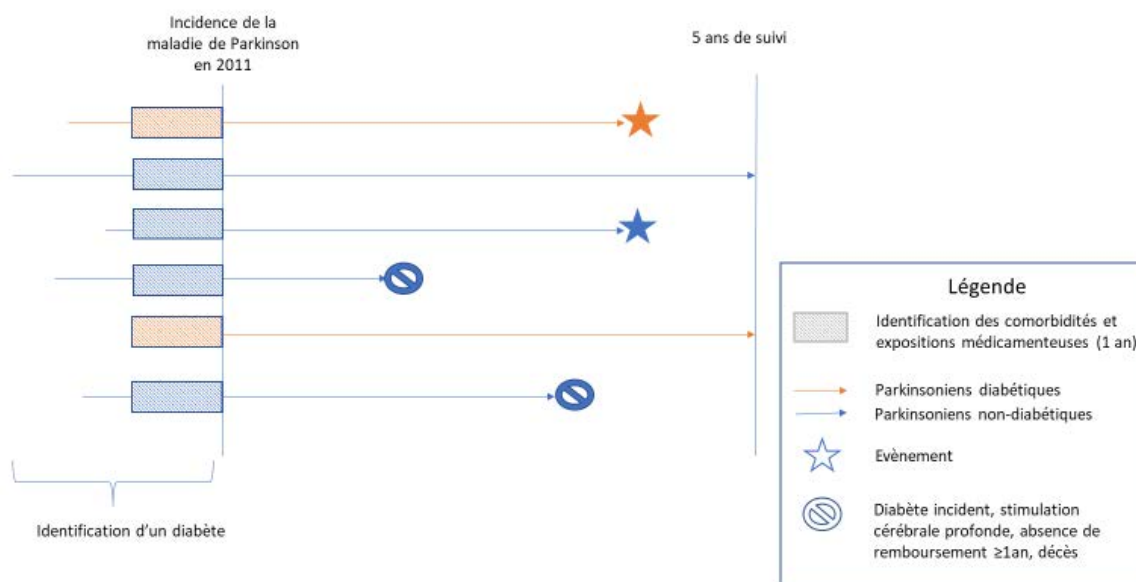


Figure 10 Schéma de l'étude

Analyse statistique

Dans un premier temps, nous avons décrit les caractéristiques de la cohorte et les différents schémas thérapeutiques au cours des 6 mois suivant la date index. Nous avons ensuite identifié les comorbidités, les hospitalisations et les expositions médicamenteuses dans l'année précédant la date index. Nous avons défini les antécédents d'AVC par la présence d'une ALD ou d'un diagnostic hospitalier d'AVC (CIM-10 I60 à I64). Les AVC ont été classifiés en 2 catégories, les AVC ischémiques (I63) et les AVC hémorragiques ou indifférenciés. La présence d'une maladie respiratoire chronique a été identifiée par un code ALD et/ou par au moins une hospitalisation avec un diagnostic principal, relié ou associé de

maladie respiratoire chronique (code CIM-10 J40 à J47, J96, J98) et/ou le remboursement d'au moins 3 trois médicaments spécifiques (code ATC commençant par « R03 »). La présence d'une démence a été identifiée par un code ALD et/ou par au moins une hospitalisation avec un diagnostic principal, relié ou associé de démence (code CIM-10 F00 à F03 sauf F023 et F024 ; F051) et/ou le remboursement d'au moins 3 trois médicaments spécifiques (code ATC « N06DX01 » ou commençant par « N06DA » sauf « N06DA53 »). Enfin, les patients étaient considérés comme exposés aux statines, aux antipsychotiques lorsqu'ils avaient au moins 3 remboursements de ces médicaments dans l'année. Afin de mieux caractériser notre population d'étude, nous avons aussi identifié la présence de cancers, de maladies coronariennes, d'une insuffisance cardiaque, de troubles de l'humeur et de maladies inflammatoires à l'aide de la cartographie de la CNAM de l'année 2012.

Nous avons ensuite modélisé la survenue des différents critères de jugement en utilisant la méthode actuarielle par palier de 6 mois pour l'analyse principale et la méthode de Kaplan-Meier pour les analyses secondaires. L'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée graphiquement afin de pouvoir estimer le risque instantané d'aggravation de la maladie de Parkinson à l'aide d'un modèle de Cox. Le décès ainsi que la mise en place d'une stimulation cérébrale profonde ont été considérés comme des événements compétitifs potentiels. Nous avons donc vérifié l'absence d'impact de ces événements compétitifs dans nos différentes analyses à l'aide du modèle de Fine and Gray (118,119).

En fonction des critères de jugements, les modèles ont été ajustés sur différents facteurs :

-Analyse principale :

- Dose cumulée d'équivalent lévodopa ≥ 90 grammes sur 6 mois : âge à la date index, sexe, antécédents d'accident vasculaire cérébral, maladie respiratoire chronique, exposition antérieure aux antipsychotiques, exposition antérieure aux statines.

-Analyses secondaires :

- Première hospitalisation liée à la maladie de Parkinson : âge à la date index, sexe, antécédents d'accident vasculaire cérébral, maladie respiratoire chronique, exposition antérieure aux antipsychotiques, exposition antérieure aux statines, antécédent d'hospitalisation.
- Première hospitalisation pour chute, chutes à répétition ou fracture traumatique : âge à la date index, sexe, antécédents d'accident vasculaire cérébral, maladie respiratoire

chronique, exposition antérieure aux antipsychotiques, exposition antérieure aux statines, antécédent d'hospitalisation, troubles du rythme, insuffisance cardiaque et exposition au cours du suivi aux antihistaminiques, benzodiazépines, antalgiques opioïdes ou à la lévodopa.

- Première prescription d'un médicament de la démence : âge à la date index, sexe, antécédents d'accident vasculaire cérébral, maladie respiratoire chronique, exposition antérieure aux antipsychotiques, exposition antérieure aux statines.
- Première prescription d'un antipsychotique : âge à la date index, sexe, antécédents d'accident vasculaire cérébral, maladie respiratoire chronique, exposition antérieure aux statines.

Nous avons réalisé les analyses statistiques à l'aide du logiciel SAS® 9.4 et le seuil de significativité a été fixé à 0.05.

V.2.c. Résultats

Caractéristique de la population d'étude

Entre le 01/01/2011 et le 31/12/2011, nous avons identifié 30 642 patients parkinsoniens incidents dont 5 472 (17,9%) ayant une comorbidité diabétique antérieure à la date d'incidence. Les principales caractéristiques des patients sont détaillées dans le tableau 9. Parmi les principales différences entre les deux groupes de patients parkinsoniens, nous observons une proportion inférieure d'hommes chez les non-diabétiques par rapport aux diabétiques. Nous observons aussi une prise en charge initiale de la maladie de Parkinson différente en fonction de la présence d'un diabète. En effet, les parkinsoniens diabétiques étaient moins exposés aux agonistes dopaminergiques (non-diabétiques 31,8% vs diabétiques 24,3%) et aux I-MAO (non-diabétiques 15,5% vs diabétiques 10,8%) que les parkinsoniens non-diabétiques, avec un recours plus important à la lévodopa (non-diabétiques 73,9% vs diabétiques 81,2%). La dose cumulée d'équivalent lévodopa moyenne sur les 6 premiers mois était semblable dans les deux groupes. Concernant la prise en charge du diabète, la classe des biguanides était utilisée par plus de la moitié des patients diabétiques, suivi par la classe des sulfonylurées. L'insuline était utilisée chez ¼ des patients diabétiques. Dans l'année précédant la date index, les diabétiques étaient plus exposés aux statines que les non-diabétiques (respectivement 45,2% ; 24,2%) et avaient environ 2 fois plus d'antécédent d'AVC (respectivement 4,1% ; 2,3%). Les patients diabétiques avaient aussi un peu plus de maladies respiratoires chroniques (12,0% vs 8,5%) et deux fois plus de pathologies cardiovasculaires. Nous observons aussi 8% de plus d'hospitalisations chez les patients parkinsoniens diabétiques que chez les non diabétiques. Selon la cartographie de la CNAM, les parkinsoniens diabétiques avaient deux fois plus de maladies cardiovasculaires et d'insuffisances cardiaques que les non diabétiques. Les proportions de patients exposés aux antipsychotiques, ayant une démence, un cancer, des troubles de l'humeur ou encore une maladie inflammatoire étaient similaires dans les deux groupes de patients.

Tableau 9. Caractéristiques des patients incidents pour la maladie de Parkinson en France en 2011 à partir des données du SNDS

	Diabetics (n=5,472)	Non-diabetics (n=25,170)
Age (Mean, median, IQR)	74.5 ; 76 (69- 81)	73.6 ; 76 (67-82)
Sex (n,%) Men	3,095 (56.6)	12,032 (47.8)
Drugs used for Parkinson (in the 6 months after the index date) n,%		
dopa and dopa derivates	4,442 (81.2)	18,589 (73.9)
dopamine agonists	1,327 (24.3)	7,990 (31.8)
Amantadine	31 (0.6)	164 (0.7)
MAO inhibitors	588 (10.8)	3,890 (15.5)
COMT inhibitors	186 (3.4)	922 (3.7)
Anticholinergics	104 (1.9)	459 (1.8)
Cumulative LED (in the 6 months after the index date in gram) mean \pm SD, median, IQR	42.7 \pm 32.6; 36.0 (18.0-60.0)	40.5 \pm 32.9; 34.5 (18.0-59.0)
Drugs used for diabetes (6 months after the index date) n,%		
None	707 (12.9)	
Insulin	1,356 (24.8)	
Biguanides	2,904 (53.1)	
Sulfonylureas	1,798 (32.7)	
Thiazolidinediones	69 (1.3)	
DPP-4 inhibitors	954 (17.4)	
α -glucosidase inhibitors	270 (4.9)	
GLP-1 inhibitors	103 (1.8)	
repaglinide	621 (11.3)	
Drug exposures and comorbidities in the year before the index date (n,%)		
Antipsychotics	496 (9.1)	1,803 (7.2)
Statins	2,472 (45.2)	6,078 (24.2)
Dementia	572 (10.5)	2,607 (10.4)
Chronic respiratory disease	655 (12.0)	2,144 (8.5)
Stroke		
-ischemic	82 (1.5)	178 (0.7)
-other	141 (2.6)	400 (1.6)
At least one hospitalization in the year before the index date n,%	2,409 (44.0)	9,029 (35.9)
Comorbidities according to the "Cartographie de la CNAM" 2012 n,%		
Cancers	740 (13.5)	3,043 (12.1)
Coronary disease	912 (16.7)	2,098 (8.3)
Heart failure	435 (7.9)	1,056 (4.2)
Mood disorders	1,589 (29.0)	6,833 (27.1)
Inflammatory disease	123 (2.2)	514 (2.0)

La figure 9 représente la proportion de patients en fonction de la dose cumulée d'équivalent lévodopa délivrée dans les 6 premiers mois après la date index. Chez les patients diabétiques, le pourcentage de patients ayant des doses d'emblée élevées était légèrement supérieur aux non-diabétiques.

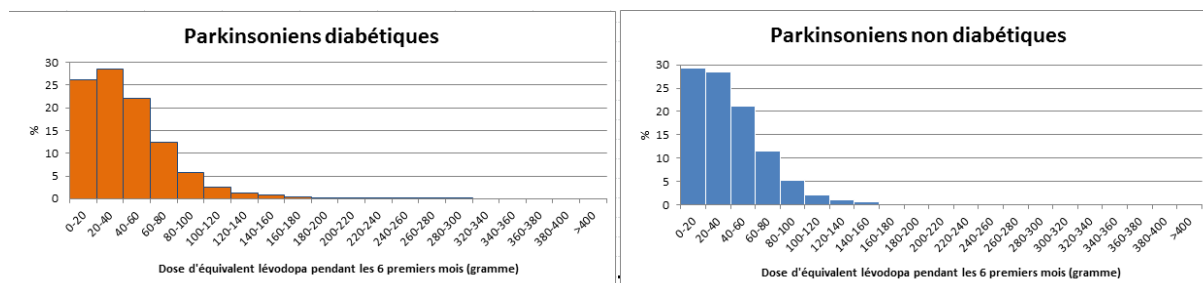


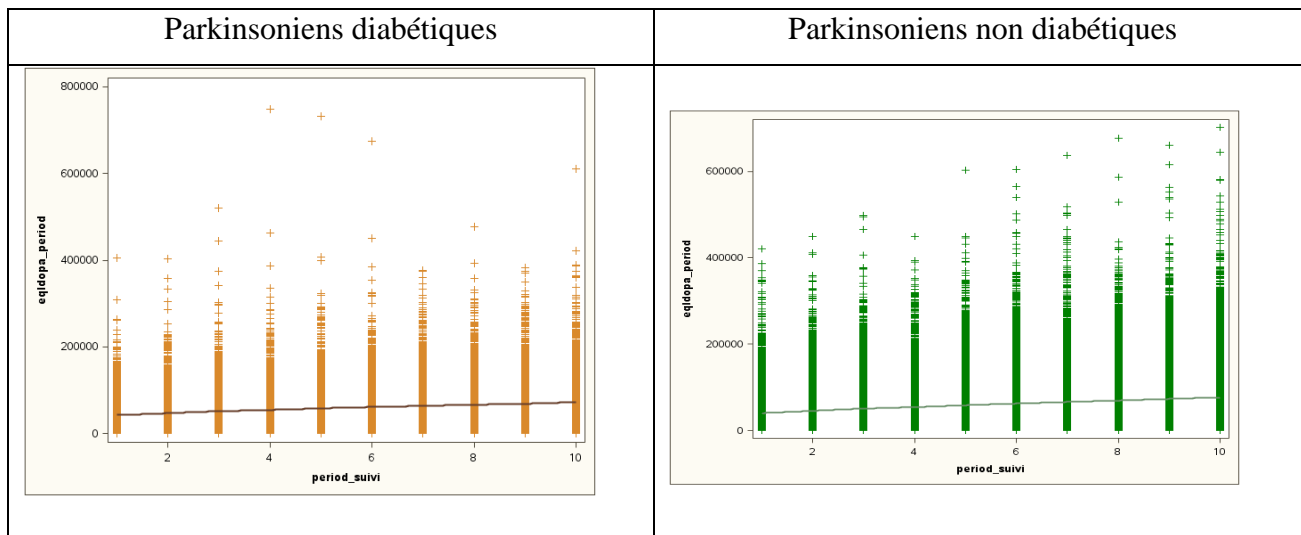
Figure 11 Histogramme de la dose cumulée d'équivalent lévodopa remboursée dans les 6 premiers mois chez les parkinsoniens diabétiques et non diabétiques

Analyse principale

Au cours du suivi, 1 745 (31,9%) patients diabétiques parkinsoniens ont présenté l'évènement c'est-à-dire une dose cumulée d'équivalent lévodopa sur 6 mois ≥ 90 grammes (délai de survenue médian 360 jours, IQR 180-900) et 1 630 (29,8%) sont décédés (délai de survenue médian 1080 jours, IQR 720-1440). Parmi les parkinsoniens non-diabétiques, 8 783 (34,9%) ont présenté l'évènement (délai de survenue médian 540 jours, IQR 180-1080) et 6 182 (24,6%) sont décédés (délai de survenue médian 1080 jours IQR 720-1440). La chronologie entre l'évènement et les éléments de censure est disponible en annexe (Annexe étude 4. I.)

La figure ci-dessous illustre la distribution des doses cumulées d'équivalents lévodopa en fonction des périodes de suivi.

Figure 12. Evolution de la dose cumulée d'équivalent lévodopa remboursée au cours du suivi chez les parkinsoniens diabétiques et les parkinsoniens non diabétiques



La pente de l'évolution de la dose cumulée d'équivalent lévodopa en fonction des semestres est très faible dans les deux groupes de patients. Graphiquement, l'augmentation de la dose cumulée d'équivalent lévodopa au cours du suivi paraît plus importante chez les patients non-diabétiques.

La figure ci-dessous représente la survenue d'un remboursement de dose cumulée d'équivalent lévodopa sur 6 mois ≥ 90 grammes en fonction de la présence d'un diabète chez les patients parkinsoniens.

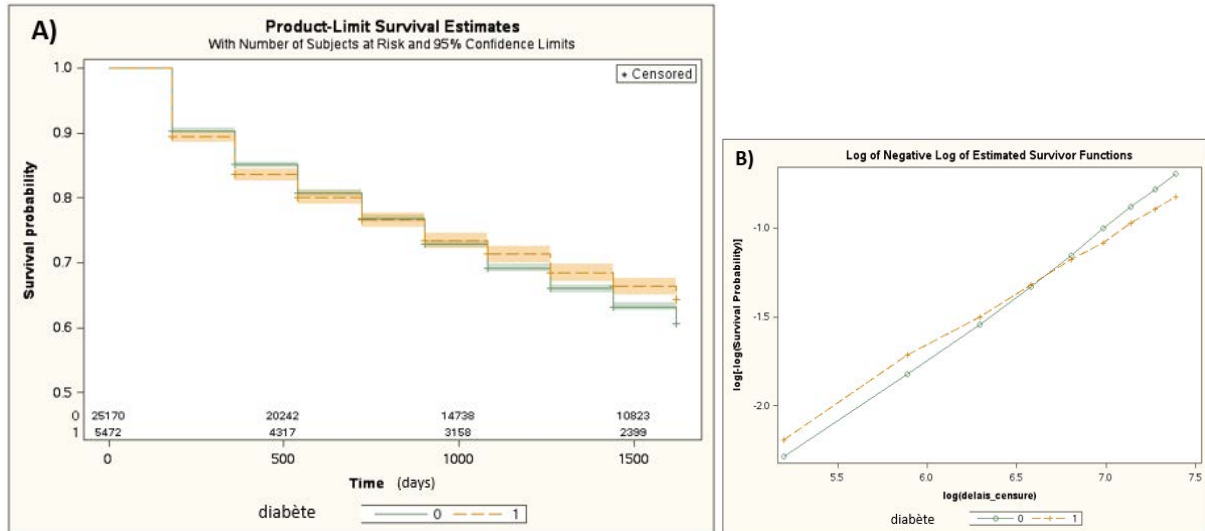


Figure 13. A) Courbe de survie d'un remboursement de dose cumulée d'équivalent lévodopa sur 6 mois supérieure à 90 grammes selon la méthode actuarielle, en fonction de la présence d'un diabète chez des patients parkinsoniens. B) Logarithme du logarithme négatif de la fonction de survie

Graphiquement, on observe un croisement des deux courbes de survie rejetant l'hypothèse de la proportionnalité des risques. La figure représentant le logarithme du logarithme négatif de la fonction de survie estimée confirme le non-respect de cette hypothèse. La non-proportionnalité peut s'expliquer soit par un effet variable du diabète au cours du temps soit par la survenue d'autres événements au cours du suivi modifiant l'impact du diabète sur la progression de la maladie. Face à cette non-proportionnalité du risque, les modèles de mesure du risque instantané classiques ne sont pas applicables.

Hospitalisation pour maladie de Parkinson

Au cours du suivi, 418 (7,6%) patients diabétiques parkinsoniens ont été hospitalisés pour leur maladie de Parkinson (délai de survenue médian 933 jours, IQR 543-1340). Parmi les parkinsoniens non-diabétiques, 2 081 (8.3%) ont eu l'évènement (délai de survenue médian 932 jours, IQR 535-1 328). La figure ci-dessous représente les courbes de survie en fonction du diabète.

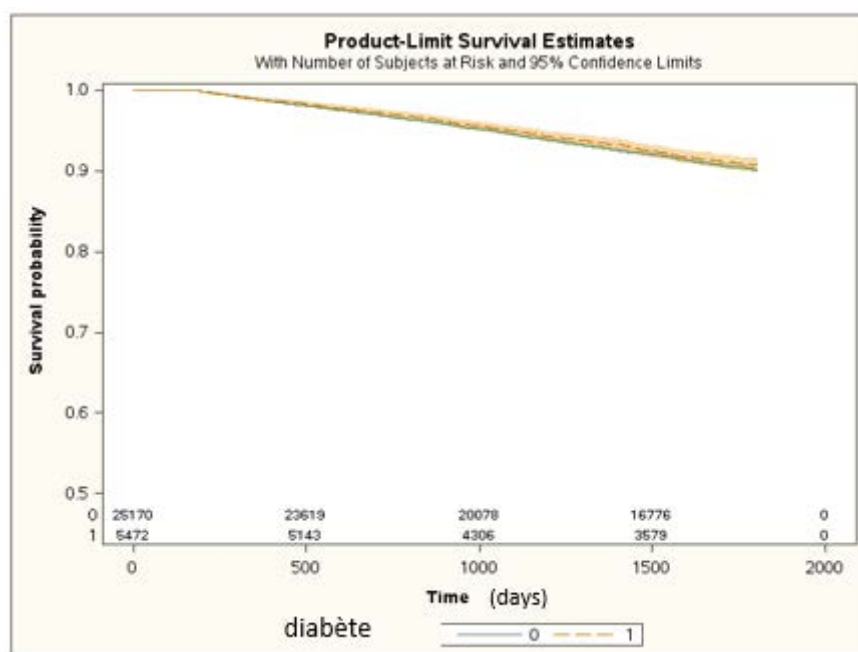


Figure 14 Courbes de survie des hospitalisations pour maladie de Parkinson en fonction du diabète selon le modèle de Kaplan-Meier

Après réalisation du test de log-rank ($p=0.20$), nous ne trouvons pas de différence significative entre les deux courbes de survie estimées selon Kaplan-Meier. D'après le modèle de Cox brut et ajusté (âge à la date index, sexe, antécédents d'accident vasculaire cérébral, maladie respiratoire chronique, exposition antérieure aux antipsychotiques, exposition antérieure aux statines, antécédent d'hospitalisation), nous n'observons pas de différence significative de risque instantané d'hospitalisation pour maladie de Parkinson (CsHR 0,93 [0,84 1,04] $p=0.20$; aCsHR 0,92 [0,82 1,02] $p=0.11$). La prise en compte des évènements compétitifs potentiels à l'aide du modèle de Fine and Gray ne modifie pas les résultats de manière significative.

Hospitalisation pour chute, chutes à répétition ou fracture traumatique

Au cours du suivi, 866 (15,8%) patients diabétiques parkinsoniens ont eu l'évènement (délai de survenue médian 824 jours, IQR 478-1296]). Parmi les parkinsoniens non-diabétiques, 4 265 (16,9%) ont eu l'évènement (délai de survenue médian 855 jours, IQR 499-1284).

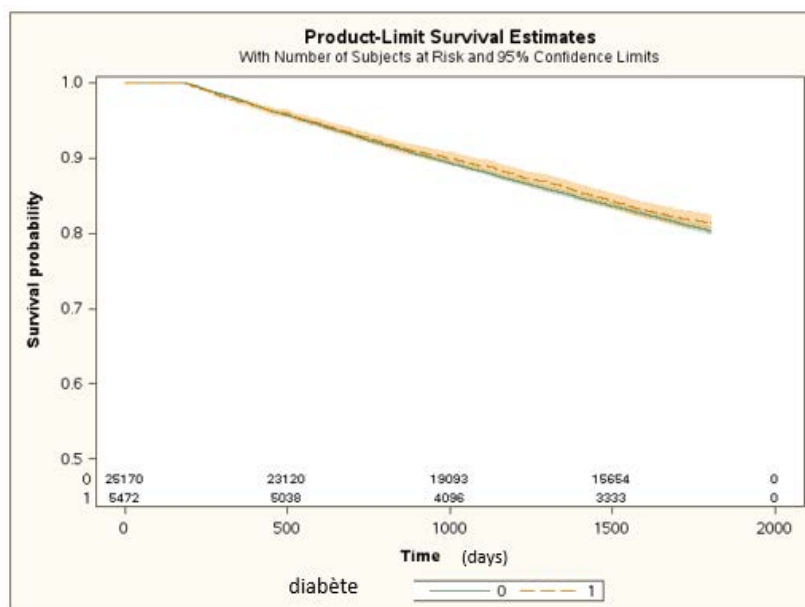


Figure 15 Courbes de survie des hospitalisations pour chute, chutes à répétition ou fracture traumatique en fonction du diabète selon le modèle de Kaplan-Meier

Après réalisation du test de log-rank ($p=0.12$), nous n'observons pas de différence significative entre les deux courbes de survie estimées selon Kaplan-Meier. Cependant, dans le modèle de Cox ajusté (âge à la date index, sexe, antécédents d'accident vasculaire cérébral, maladie respiratoire chronique, exposition aux antipsychotiques, exposition aux statines, antécédent d'hospitalisation, troubles du rythme, insuffisance cardiaque et exposition au cours du suivi aux antihistaminiques, benzodiazépines, antalgiques opioïdes ou lévodopa), le risque instantané d'hospitalisation pour chute, chutes à répétition ou fracture traumatique chez les parkinsoniens diabétiques est diminué (CsHR 0.94 [0.88 1.02] $p=0.12$; aCsHR 0.91 [0.84; 1.00] $p=0.03$). La prise en compte des événements compétitifs potentiels à l'aide du modèle de Fine and Gray ne modifie pas les résultats de manière significative.

Première prescription d'un médicament de la démence

Dans cette analyse, nous avons exclu les patients ayant un antécédent de démence avant la date index ou ayant déjà eu un remboursement d'anticholinestérasique ou de mémantine dans l'année précédant la date index et dans les 6 mois suivants. L'analyse a donc été réalisée sur 26 267 patients parkinsoniens dont 4 651 (17.7%) diabétiques. Au cours du suivi, 330 (7.1%) patients diabétiques parkinsoniens ont présenté l'évènement (délai de survenue médian 751 jours, IQR 462-1222). Parmi les parkinsoniens non-diabétiques, 1 679 (7,8%) ont présenté l'évènement (délai de survenue médian 797 jours, IQR 455-1215).

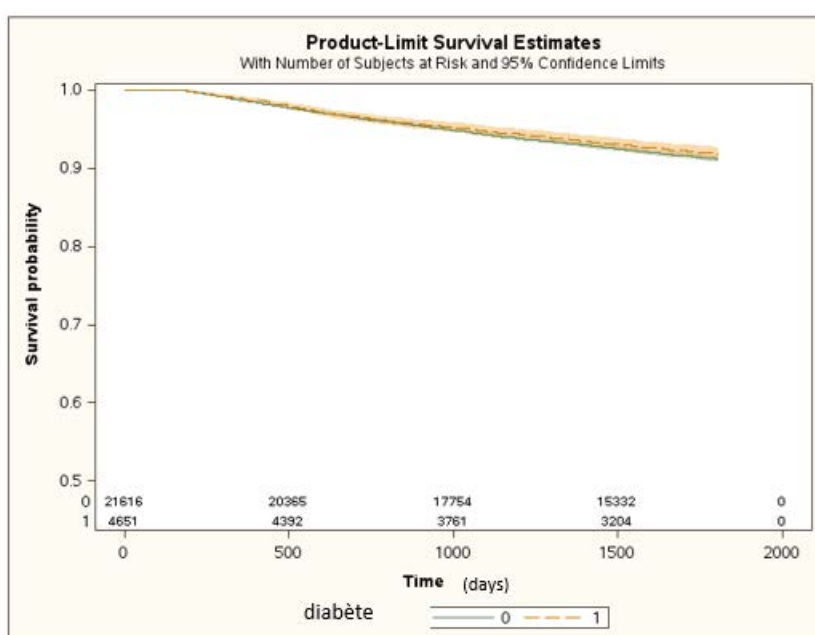


Figure 16 Courbes de survie de l'ajout d'un médicament de la démence en fonction du diabète selon le modèle de Kaplan-Meier

Le test du log-rank ($p=0.19$) ne met pas en évidence de différence significative entre les deux courbes de survie. Le modèle de Cox ajusté (âge à la date index, sexe, antécédents d'accident vasculaire cérébral, maladie respiratoire chronique, exposition antérieure aux antipsychotiques, exposition antérieure aux statines) met en évidence une diminution de l'introduction d'un médicament de la démence chez les parkinsoniens diabétiques (CsHR 0.92 [0.82 1.04] $p=0.19$; aCsHR 0.85 [0.75 0,95] $p=0.01$). La prise en compte des évènements compétitifs potentiels à l'aide du modèle de Fine and Gray ne modifie pas les résultats de manière significative.

Première prescription d'un antipsychotique

De la même manière que dans l'analyse précédente, nous avons exclu les patients ayant déjà reçu un antipsychotique dans l'année précédant la date d'incidence de la maladie de Parkinson et dans les 6 mois suivants. L'analyse a donc été réalisée sur 26 828 patients parkinsoniens dont 4 653 (17.3%) diabétiques. Au cours du suivi, 524 (11.3%) patients diabétiques parkinsoniens ont présenté l'évènement (délai de survenue médian 907 jours, IQR 512- 1400). Parmi les parkinsoniens non-diabétiques, 2 254 (10,2%) ont présenté l'évènement (délai de survenue médian 879 jours, IQR 512-1289)

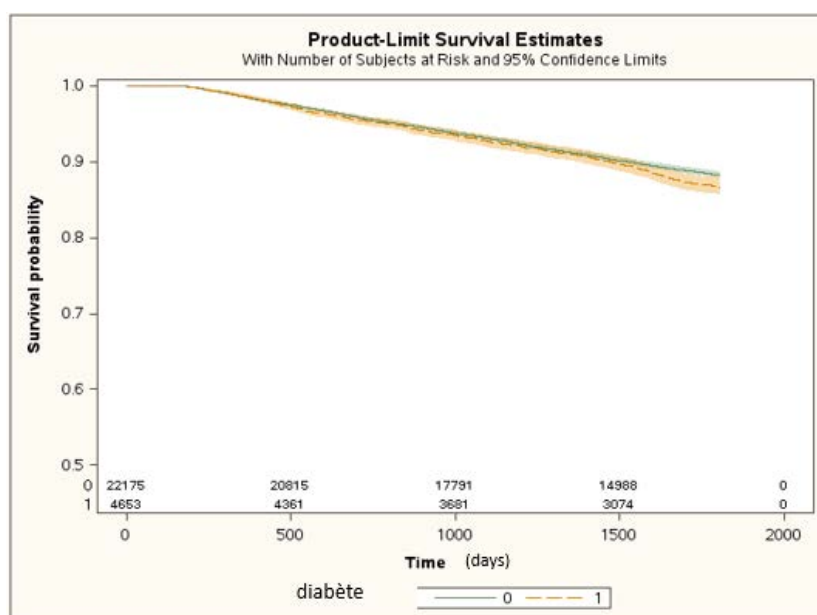


Figure 17. Courbes de survie de l'ajout d'un médicament de la démence en fonction du diabète selon le modèle de Kaplan-Meier

Le test du log-rank ($p=0,02$), met en évidence une probabilité supérieure d'ajout d'un antipsychotique chez les patients parkinsoniens diabétiques au cours du suivi. En revanche, à l'inverse du modèle de Cox brut, le modèle ajusté (âge à la date index, sexe, antécédents d'accident vasculaire cérébral, maladie respiratoire chronique, exposition aux statines) ne retrouve pas d'association significative entre la présence d'un diabète et l'ajout d'un antipsychotique (CsHR 1.12 [1.02 1.23] $p=0,02$; aCsHR 1.08 [0.98 1.18] $p=0,14$). La prise en compte des évènements compétitifs potentiels à l'aide du modèle de Fine and Gray ne modifie pas les résultats de manière significative.

Les modèles de Cox ajustés complets sont disponibles en Annexe (étude 4. II.)

V.2.d. Discussion

- *Nous observons une différence de prise en charge initiale de la maladie de Parkinson*

La description des caractéristiques et des comorbidités de notre population d'étude montrait des profils de patients très différents entre les parkinsoniens diabétiques et les non-diabétiques. Au-delà des comorbidités, nous avons observé une prise en charge initiale différente de la maladie de Parkinson notamment avec l'utilisation plus fréquente de lévodopa et moins fréquente d'agonistes dopaminergiques. A notre connaissance, notre étude est la première à observer cette différence de prise en charge initiale de la maladie de Parkinson. La dose cumulée d'équivalent lévodopa initiale mesurée dans notre étude ne différait pas entre nos deux groupes globalement mais la proportion de patients ayant des doses d'emblée élevées était légèrement supérieure chez les patients diabétiques (figure 9). Dans l'étude de Cereda et al. (109), les auteurs décrivent une dose d'équivalent lévodopa significativement supérieure chez les parkinsoniens diabétiques avec l'utilisation d'agonistes dopaminergiques chez 38% des parkinsoniens diabétiques et 48% des parkinsoniens non-diabétiques (différence non significative) pour une durée de maladie de Parkinson d'environ 4 ans. Cette différence de prise en charge pourrait refléter soit un phénotype différent de la maladie de Parkinson chez les patients diabétiques soit une attention plus particulière envers ces patients aux comorbidités plus importantes.

- *La dose d'équivalent lévodopa est-elle un bon critère d'évaluation de l'évolution de la maladie de Parkinson ?*

A notre connaissance, il n'existe actuellement pas d'étude réalisée sur une base de données médico-administrative investiguant la progression de la maladie de Parkinson. Afin d'identifier la progression de la maladie, nous nous sommes donc basés sur des critères utilisés dans les études cliniques tels que le calcul de l'équivalent lévodopa. Le choix de l'équivalent lévodopa comme marqueur de la progression de la maladie de Parkinson peut être discuté. Dans notre étude, la pente représentant l'évolution de la dose cumulée d'équivalent lévodopa au cours du temps (figure 10) est très faible dans les deux groupes de patients malgré un suivi de 5 ans questionnant sur la pertinence de ce critère comme marqueur fiable de progression.

Il existe, en effet, des différences de sensibilité à la lévodopa avec des variations pharmacocinétiques inter-individuelles (120) mais aussi des réponses variables en fonction du

phenotype de la maladie de Parkinson. Classiquement, les patients ayant une nette amélioration des symptômes moteurs après la prise de lévodopa sont appelés « bon répondeurs » tandis que les autres sont appelés « mauvais répondeur ». Une étude anglaise (121) réalisée sur 1 007 patients parkinsoniens en début de maladie retrouvait une dose d'équivalent lévodopa plus importante chez les patients « bon répondeurs » comparée aux patients « mauvais répondeurs » et inversement, une aggravation motrice plus importante (selon la partie 3 du score MDS UPDRS) chez les « mauvais répondeurs » à 18 mois de suivi. Les résultats de cette étude remettent donc en question la corrélation entre la dose d'équivalent lévodopa et la progression de la maladie. Ces profils de réponse à la lévodopa peuvent aussi être liés à des formes plutôt tremblantes ou plutôt akinéto-rigides de la maladie, formes dont l'évolution diffère. Afin de pouvoir poursuivre cette investigation, il serait intéressant de décrire l'évolution de la dose d'équivalent lévodopa en fonction des différentes typologies de la maladie de Parkinson afin de vérifier la pertinence de ce critère de jugement pour les différentes formes de la maladie.

- *Les résultats de nos analyses secondaires montrent une évolution semblable de la maladie de Parkinson en fonction des différents critères de jugement choisis*

A la suite de ces considérations, il est difficile d'interpréter les résultats de nos analyses secondaires puisque la maladie de Parkinson semble avoir une typologie ou une prise en charge différente entre les patients diabétiques et les patients non diabétiques. Une meilleure description clinique des patients parkinsoniens diabétiques serait intéressante afin de mieux comprendre le profil de ces patients.

Si nous reprenons les résultats de nos analyses secondaires, nous n'avons globalement pas mis en évidence de différence majeure dans l'évolution de la maladie de Parkinson en fonction de la présence d'un diabète. Les hospitalisations pour maladie de Parkinson permettent d'identifier seulement les cas les plus extrêmes d'aggravation de la maladie, le suivi des parkinsoniens étant majoritairement réalisé en consultation chez un médecin généraliste ou neurologue. Ce critère n'est donc pas le plus adapté pour identifier une évolution progressive de la maladie. Le même raisonnement peut être tenu concernant les hospitalisations pour chutes à répétition ou fractures traumatiques. Concernant l'ajout de médicaments, le risque instantané d'ajout d'un antipsychotique était non significatif tandis que le risque instantané d'ajout d'un médicament de la démence était significativement moins

élevé chez les parkinsoniens diabétiques comparés au non-diabétiques. Ce dernier résultat peut s'expliquer par un recours moins fréquent aux anticholinestérasiques ou à la mémantine chez les patients diabétiques par rapport aux non-diabétiques de manière générale (122).

L'ensemble de ces résultats montre qu'il est très difficile de comparer par des méthodes classiques l'évolution de la maladie de Parkinson entre les patients diabétiques et non-diabétiques à partir des données médico-administratives puisque les résultats sont biaisés par un recours aux soins et une prise en charge différente des malades. Ce biais de prise en charge empêche d'objectiver l'aggravation de la maladie de Parkinson. L'absence d'accès à un score moteur tel que le score MD-UPDRS rend difficile l'évaluation de la progression de la maladie. Une des solutions déjà envisagée dans cette thèse est l'appariement des données du SNDS avec des données cliniques permettant l'accès à des échelles d'évaluations motrices et cognitives. Pour rester sur des approches pharmacoépidémiologiques, nous pourrions également envisager dans un premier temps avec les données du SNDS, la reconstitution du parcours de soins au moins un an avant la date index, voire deux ans, et au moins 5 ans après la date index et de mettre en place une approche descriptive des différentes typologies, par l'application de méthode de classification non supervisée afin de déterminer des groupes de patients homogènes. L'application de méthodes d'analyse classiques ou de type machine-learning pourrait permettre de mieux cerner des profils évolutifs et d'identifier des critères de jugement pertinents dans ce type de bases de données.

V.2. e Annexes Etude 4. Effet du diabète sur la progression de la maladie de Parkinson : analyse à partir des données de remboursement de l'assurance maladie

I. Chronologie de survenue de l'évènement et des éléments de censure dans la population d'étude.

	Non-diabetics (n=25,170)	Diabetics (n=5,472)
Evènement seul	7 120 (28,3)	1 357 (24,8)
Evènement puis décès	1 443 (5,7)	385 (7,0)
Evènement puis SCP	16 (0,1)	3 (0,0)
Evènement puis diabète	164 (0,7)	
Evènement puis diabète puis décès	40 (0,2)	
Diabète pendant le suivi seul	432 (1,7)	
Diabète puis évènement	73 (0,3)	
Diabète pendant le suivi puis décès	125 (0,5)	
Diabète pendant le suivi puis évènement puis décès	11 (0,0)	
SCP seule	4 (0,0)	2 (0,0)
Décès seul	4 563 (18,1)	1 245 (22,8)
Suivi jusqu'à la fin de l'étude	11 179 (44,4)	2 480 (45,3)

II. modèles de Cox ajustés

-Première hospitalisation liée à la maladie de Parkinson :

Analysis of Maximum Likelihood Estimates									
Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits		
Statine	1	-0.11321	0.04643	5.9448	0.0148	0.893	0.815	0.978	
Age_classe2	2	0.12043	0.05477	4.8354	0.0279	1.128	1.013	1.256	
Age_classe3	3	0.12882	0.05522	5.4421	0.0197	1.137	1.021	1.268	
Age_classe4	4	-0.01700	0.06005	0.0801	0.7772	0.983	0.874	1.106	
Hospitalisation	1	0.11953	0.04173	8.2051	0.0042	1.127	1.038	1.223	
antipsychotiques	1	-0.43288	0.09661	20.0756	<.0001	0.649	0.537	0.784	
M_respiratoire	1	-0.18230	0.07658	5.6663	0.0173	0.833	0.717	0.968	
Genre	2	-0.39272	0.04090	92.2149	<.0001	0.675	0.623	0.732	
Diabète	1	-0.08793	0.05480	2.5744	0.1086	0.916	0.823	1.020	

-Première hospitalisation pour chute, chutes à répétition ou fracture traumatique

Analysis of Maximum Likelihood Estimates									
Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits		
Age	1	0.04215	0.00190	490.2007	<.0001	1.043	1.039	1.047	
Antidépresseur (suivi)	1	0.27630	0.03504	62.1594	<.0001	1.318	1.231	1.412	
Benzodiazépine (suivi)	1	0.12342	0.03697	11.1461	0.0008	1.131	1.052	1.216	
Antipsychotique (suivi)	1	0.12464	0.04148	9.0308	0.0027	1.133	1.044	1.229	
Antihistaminique (suivi)	1	-0.26634	0.03433	60.1849	<.0001	0.766	0.716	0.820	
Antalgiques opioïdes (suivi)	1	0.27235	0.03296	68.2656	<.0001	1.313	1.231	1.401	
Lévodopa (suivi)	1	0.68403	0.06392	114.5319	<.0001	1.982	1.748	2.246	
Hospitalisation	1	0.17214	0.03236	28.2982	<.0001	1.188	1.115	1.266	
Genre	2	0.22525	0.03336	45.5991	<.0001	1.253	1.173	1.337	
Diabète	1	-0.09129	0.04164	4.8051	0.0284	0.913	0.841	0.990	
Troubles du rythme	1	0.40774	0.04447	84.0838	<.0001	1.503	1.378	1.640	
Insuffisance cardiaque	1	0.16311	0.06006	7.3762	0.0066	1.177	1.046	1.324	

Première prescription d'un médicament de la démence

Analysis of Maximum Likelihood Estimates									
Parameter		DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
Age_classe2	2	1	1.00431	0.07369	185.7578	<.0001	2.730	2.363	3.154
Age_classe3	3	1	1.22775	0.07253	286.5389	<.0001	3.414	2.961	3.935
Age_classe4	4	1	1.09540	0.07652	204.9143	<.0001	2.990	2.574	3.474
M_respiratoire	1	1	-0.14570	0.08140	3.2034	0.0735	0.864	0.737	1.014
Genre	2	1	-0.24568	0.04500	29.7996	<.0001	0.782	0.716	0.854
Diabète	1	1	-0.16242	0.06054	7.1973	0.0073	0.850	0.755	0.957

-Première prescription d'un antipsychotique

Analysis of Maximum Likelihood Estimates									
Parameter		DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
Age		1	0.03558	0.00212	281.7461	<.0001	1.036	1.032	1.041
Genre	2	1	-0.15164	0.03826	15.7103	<.0001	0.859	0.797	0.926
Diabète	1	1	0.07230	0.04861	2.2121	0.1369	1.075	0.977	1.182
Démence	1	1	0.86098	0.05383	255.8633	<.0001	2.365	2.129	2.629

Conclusion générale

Ces travaux de thèse avaient pour objectifs de vérifier l'implication du système béta-adrénergique dans l'apparition de la maladie de Parkinson, les relations entre le syndrome parkinsonien médicamenteux et la maladie de Parkinson et l'influence du diabète sur la progression de la maladie.

Au-delà des résultats de nos différentes études, ces travaux de thèse ont permis de montrer l'utilité du SNDS et de Vigibase® dans la recherche sur la maladie de Parkinson. La plupart des études sur cette maladie sont issues de cohortes cliniques où le nombre de patients est souvent limité. L'utilisation de ces grandes bases de données permet de pallier cette limite. L'exploitation des données du SNDS, données enregistrées pour la quasi-totalité de la population française, permet aussi d'étudier la population des patients parkinsoniens dans son ensemble, sans risque de biais de sélection.

Une des limites principales de cette thèse concerne le risque de biais de classification lié à l'identification des patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique. Les algorithmes d'identification élaborés à partir des bases médico-administratives présentent tous une bonne sensibilité et spécificité mais il reste quand même difficile de différencier la maladie de Parkinson idiopathique d'un syndrome parkinsonien atypique en l'absence de détails cliniques. Dans nos études, la proportion de patients exposés aux antipsychotiques ou aux médicaments de la démence avant le début d'un traitement par médicament dopaminergique pourrait être le reflet de la présence de parkinsonisme autre que la maladie de Parkinson idiopathique. Un des moyens de limiter ce biais serait la possibilité d'apparier les données du SNDS avec une cohorte clinique de patients dont le diagnostic de la maladie de Parkinson serait confirmé médicalement par des critères cliniques spécifiques. Ce projet est actuellement en cours avec l'appariement de la cohorte NS-PARK (106) aux données du SNDS. L'ajout des données du SNDS permettrait d'obtenir l'exhaustivité des soins et médicaments remboursés ainsi que d'identifier plus facilement certaines comorbidités. L'ajout des données de la cohorte permettrait l'accès à des informations cliniques telles que des échelles motrices et cognitives spécifiques.

Ces travaux ont aussi mis en évidence des phénotypes de maladie de Parkinson très différents tant au niveau de la prise en charge que de l'évolution. Cette constatation est cohérente avec de nombreux axes de recherche actuels sur la prédiction de l'évolution de la

maladie à partir de critères cliniques, génétiques ou encore biologiques. La maladie de Parkinson a été historiquement identifiée comme une maladie unique mais la diversité de profils présents pose la question de sous-catégories de la maladie aux parcours très différents. Une meilleure compréhension de ces différents profils de maladie de Parkinson permettrait une prise en charge plus personnalisée et plus adaptée à chaque patient.

Références

1. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet Lond Engl.* 2015;386:896-912.
2. Fahn S. The medical treatment of Parkinson disease from James Parkinson to George Cotzias. *Mov Disord.* 2015;30:4-18.
3. Goetz CG. The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011;1:a008862.
4. Santé Publique France. Fréquence de la maladie de Parkinson en France : Données nationales et régionales 2010-2015 [Internet]. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives/maladie-de-parkinson/documents/rapport-synthese/frequence-de-la-maladie-de-parkinson-en-france-donnees-nationales-et-regionales-2010-2015>
5. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science.* 1997;276:2045-7.
6. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol.* 2003;157:1015-22.
7. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2012;72:893-901.
8. Begaud B. Dictionnaire de Pharmacologie-Epidémiologie. ARME-Pharmacovigilance Editions. 1998.
9. Bihan K, Lebrun-Vignes B, Funck-Brentano C, Salem J-E. Uses of pharmacovigilance databases: An overview. *Thérapie.* 26 févr 2020;
10. Elaine S-B, Lisa H. 5-hydroxytryptamine (serotonin) and dopamine. In: Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollam B, editors, *Goodman and Gilman: the pharmacological basis of therapeutics*. 13th edn. McGraw-Hill Education; 2018. p. 335-62.
11. Yves Landry, Jean-Pierre Gies, Celine Demougeot. Transmissions dopaminergiques. In: *Pharmacologie : des cibles à la thérapeutiques*. Dunod. 2014. p. 324-30.
12. Ztaou S, Amalric M. Contribution of cholinergic interneurons to striatal pathophysiology in Parkinson's disease. *Neurochem Int.* 2019;126:1-10.
13. Kalia LV, Kalia SK. α -Synuclein and Lewy pathology in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2015;28:375-81.

14. Structure based aggregation studies reveal the presence of helix-rich intermediate during α -Synuclein aggregation [Internet]. [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/pmc/articles/PMC4363886/>
15. Dehay B, Bourdenx M, Gorry P, Przedborski S, Vila M, Hunot S, et al. Targeting α -synuclein for treating Parkinson's disease: mechanistic and therapeutic considerations. *Lancet Neurol*. 2015;14:855-66.
16. Benskey MJ, Perez RG, Manfredsson FP. The contribution of alpha synuclein to neuronal survival and function – Implications for Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2016;137:331-59.
17. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18:435-50.
18. Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, Chaudhuri KR. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;22 Suppl 1:S41-46.
19. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primer*. 2017;3:17013.
20. David GS, Erik DR. Treatment of Central Nervous System Degenerative Disorders. In: Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollam B, editors, *Goodman and Gilman: the pharmacological basis of therapeutics*. 13th edn. McGraw-Hill Education; 2018. p. 609-28.
21. Olanow CW, Kordower JH. Targeting α -Synuclein as a therapy for Parkinson's disease: The battle begins. *Mov Disord*. 2017;32:203-7.
22. Mittal S, Bjørnevik K, Im DS, Flierl A, Dong X, Locascio JJ, et al. β 2-Adrenoreceptor is a regulator of the α -synuclein gene driving risk of Parkinson's disease. *Science*. 2017;357:891-8.
23. Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5:759-71.
24. Erro R, Bhatia KP, Tinazzi M. Parkinsonism following neuroleptic exposure: A double-hit hypothesis? *Mov Disord*. 2015;30:780-5.
25. Bassil F, Fernagut P-O, Bezard E, Meissner WG. Insulin, IGF-1 and GLP-1 signaling in neurodegenerative disorders: targets for disease modification? *Prog Neurobiol*. 2014;118:1-18.
26. Aviles-Olmos I, Limousin P, Lees A, Foltynie T. Parkinson's disease, insulin resistance and novel agents of neuroprotection. *Brain J Neurol*. 2013;136:374-84.
27. Santiago JA, Potashkin JA. System-based approaches to decode the molecular links in Parkinson's disease and diabetes. *Neurobiol Dis*. 2014;72 Pt A:84-91.

28. Morris JK, Bomhoff GL, Stanford JA, Geiger PC. Neurodegeneration in an animal model of Parkinson's disease is exacerbated by a high-fat diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;299:R1082-1090.
29. Wang L, Zhai Y-Q, Xu L-L, Qiao C, Sun X-L, Ding J-H, et al. Metabolic inflammation exacerbates dopaminergic neuronal degeneration in response to acute MPTP challenge in type 2 diabetes mice. *Exp Neurol.* 2014;251:22-9.
30. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2017;65 Suppl 4:S149-67.
31. Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 | CNIL [Internet]. [cité 26 août 2019]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/reglement-europeen-protection-donnees>
32. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé - Article 193. 2016-41 janv 26, 2016.
33. Health data hub | Plateforme Des Données De Santé | France [Internet]. [cité 11 août 2020]. Disponible sur: <https://www.health-data-hub.fr/>
34. Composantes du SNDS | SNDS [Internet]. [cité 15 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Composantes-du-SNDS>
35. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne.* 2015;36:411-7.
36. Palmaro A, Moulis G, Despas F, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Overview of drug data within French health insurance databases and implications for pharmacoepidemiological studies. *Fundam Clin Pharmacol.* 2016;30:616-24.
37. Slobbe LCJ, Füssenich K, Wong A, Boshuizen HC, Nielen MMJ, Polder JJ, et al. Estimating disease prevalence from drug utilization data using the Random Forest algorithm. *Eur J Public Health.* 2019;29:615-21.
38. Chillag-Talmor O, Giladi N, Linn S, Gurevich T, El-Ad B, Silverman B, et al. Use of a refined drug tracer algorithm to estimate prevalence and incidence of Parkinson's disease in a large israeli population. *J Park Dis.* 2011;1:35-47.
39. Butt DA, Tu K, Young J, Green D, Wang M, Ivers N, et al. A validation study of administrative data algorithms to identify patients with Parkinsonism with prevalence and incidence trends. *Neuroepidemiology.* 2014;43:28-37.
40. Gallini A, Moisan F, Maura G, Carcaillon-Bentata L, Leray E, Haesebaert J, et al. [Identification of neurodegenerative diseases in administrative databases in France: A systematic review of the literature]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2017;65 Suppl 4:S183-97.

41. Blin P, Dureau-Pournin C, Foubert-Samier A, Grolleau A, Corbillon E, Jové J, et al. Parkinson's disease incidence and prevalence assessment in France using the national healthcare insurance database. *Eur J Neurol*. 2015;22:464-71.
42. Brefel-Courbon C, Grolleau S, Thalamas C, Bourrel R, Allaria-Lapierre V, Loï R, et al. Comparison of chronic analgesic drugs prevalence in Parkinson's disease, other chronic diseases and the general population. *Pain*. 2009;141:14-8.
43. M. Charvier, C. Boileau, B. Neme, S. Legrand, B. Roche-Apaire. Prise en charge initiale de la maladie de Parkinson en population générale : analyse des pratiques en 2011 pour les patients affiliés au Régime social des indépendants. *Rev Geriatr*. 2014;361-9.
44. D. Lajugie, N. Bertin, M. Chantelou, N. Vallier, A. Weill, P. Fender, et al. Prévalence de la maladie de Parkinson et coût pour l'Assurance maladie en 2000 en France métropolitaine. *Rev Med Ass Mal*. 2005;113-22.
45. Moisan F, Gourlet V, Mazurie J-L, Dupupet J-L, Houssinot J, Goldberg M, et al. Prediction model of Parkinson's disease based on antiparkinsonian drug claims. *Am J Epidemiol*. 2011;174:354-63.
46. Moisan F, Spinosi J, Dupupet J-L, Delabre L, Mazurie J-L, Goldberg M, et al. The relation between type of farming and prevalence of Parkinson's disease among agricultural workers in five French districts. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2011;26:271-9.
47. Verdoux H, Pambrun E. Clozapine use pattern in persons with and without treatment for Parkinson's disease in real-world conditions: a naturalistic study in a community-based sample. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130:487-97.
48. ameli.fr - Méthode [Internet]. [cité 19 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/cartographie-des-pathologies-et-des-depenses/methode.php>
49. Caron J, Rochoy M, Gaboriau L, Gautier S. The history of pharmacovigilance. *Therapie*. avr 2016;71:129-34.
50. UMC | Know more about Vigibase [Internet]. [cité 5 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/know-more-about-vigibase/>
51. Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). *Drug Saf*. 1999;20:109-17.
52. Faillie J-L. Case-non case studies: Principles, methods, bias and interpretation. *Therapie*. 2018;73:247-55.
53. Montastruc J-L, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72:905-8.

54. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54:315-21.
55. Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004;13:519-23.
56. van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HGM, Lindquist M, Orre R, Egberts ACG. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11:3-10.
57. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29:385-96.
58. Thomas CW, Heather M, David PW. Neurotransmission : The autonomic and somatic motor nervous systems. In: Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollam B, editors, *Goodman and Gilman: the pharmacological basis of therapeutics.* 13th edn. McGraw-Hill Education; 2018. p. 115-47.
59. Thomas CW, Heather M, David PW. Adrenergic agonists and antagonists. In: Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollam B, editors, *Goodman and Gilman: the pharmacological basis of therapeutics.* 13th edn. McGraw-Hill Education; 2018. p. 191-223.
60. Becker C, Jick SS, Meier CR. Use of antihypertensives and the risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2008;70:1438-44.
61. Ritz B, Rhodes SL, Qian L, Schernhammer E, Olsen JH, Friis S. L-type calcium channel blockers and Parkinson disease in Denmark. *Ann Neurol.* 2010;67:600-6.
62. Ton TGN, Heckbert SR, Longstreth WT, Rossing MA, Kukull WA, Franklin GM, et al. Calcium channel blockers and beta-blockers in relation to Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13:165-9.
63. Cheng C-M, Wu Y-H, Tsai S-J, Bai Y-M, Hsu J-W, Huang K-L, et al. Risk of developing Parkinson's disease among patients with asthma: a nationwide longitudinal study. *Allergy.* 2015;70:1605-12.
64. Koren G, Norton G, Radinsky K, Shalev V. Chronic Use of β -Blockers and the Risk of Parkinson's Disease. *Clin Drug Investig.* 2019;39:463-8.
65. Gronich N, Abernethy DR, Auriel E, Lavi I, Rennert G, Saliba W. β 2-adrenoceptor agonists and antagonists and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018;33:1465-71.
66. Searles Nielsen S, Gross A, Camacho-Soto A, Willis AW, Racette BA. β 2-adrenoreceptor medications and risk of Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2018;84:683-93.
67. Hopfner F, Wod M, Höglinger GU, Blaabjerg M, Rösler TW, Kuhlenbäumer G, et al. Use of β 2-adrenoreceptor agonist and antagonist drugs and risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2019;93:e135-42.

68. Sun Y, Chang Y-H, Chen H-F, Su Y-H, Su H-F, Li C-Y. Risk of Parkinson disease onset in patients with diabetes: a 9-year population-based cohort study with age and sex stratifications. *Diabetes Care*. 2012;35:1047-9.
69. Yang Y-W, Hsieh T-F, Li C-I, Liu C-S, Lin W-Y, Chiang J-H, et al. Increased risk of Parkinson disease with diabetes mellitus in a population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e5921.
70. Yue X, Li H, Yan H, Zhang P, Chang L, Li T. Risk of Parkinson Disease in Diabetes Mellitus: An Updated Meta-Analysis of Population-Based Cohort Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3549.
71. Athauda D, Maclagan K, Skene SS, Bajwa-Joseph M, Letchford D, Chowdhury K, et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2017;390:1664-75.
72. Study to Evaluate the Effect of Lixisenatide in Patient With Parkinson's Disease (LixiPark) [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03439943](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03439943).
73. Barnes PJ. Pulmonary Pharmacology. In: Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollam B, editors, Goodman and Gilman: the pharmacological basis of therapeutics. 13th edn. McGraw-Hill Education; 2018. p. 727-49.
74. Montastruc JL, Llau ME, Rascol O, Senard JM. Drug-induced parkinsonism: a review. *Fundam Clin Pharmacol*. 1994;8:293-306.
75. Nguyen N, Pradel V, Micallef J, Montastruc J-L, Blin O. Drug-induced parkinson syndromes. *Therapie*. 2004;59:105-12.
76. Bondon-Guitton E, Perez-Lloret S, Bagheri H, Brefel C, Rascol O, Montastruc J-L. Drug-induced parkinsonism: a review of 17 years' experience in a regional pharmacovigilance center in France. *Mov Disord*. 2011;26:2226-31.
77. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Mielke MM, Rocca WA. Incidence and time trends of drug-induced parkinsonism: A 30-year population-based study. *Mov Disord*. 2017;32:227-34.
78. Brigo F, Erro R, Marangi A, Bhatia K, Tinazzi M. Differentiating drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease: an update on non-motor symptoms and investigations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:808-14.
79. Morley JF, Pawlowski SM, Kesari A, Maina I, Pantelyat A, Duda JE. Motor and non-motor features of Parkinson's disease that predict persistent drug-induced Parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:738-42.
80. López-Sendón J, Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;12:487-96.
81. Jonathan MM. Pharmacotherapy of Psychosis and Mania. In: Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollam B, editors, Goodman and Gilman: the pharmacological basis of therapeutics. 13th edn. McGraw-Hill Education; 2018. p. 417-56.

82. H.P.Rang, M.M. Dale, J.M. Ritter, R.J.Flower, G. Henderson. Antipsychotic drugs. In: Rang and Dale's Pharmacology. Elsevier 7th edn. p. 553-63.
83. Estevez-Fraga C, Zeun P, López-Sendón Moreno JL. Current Methods for the Treatment and Prevention of Drug-Induced Parkinsonism and Tardive Dyskinesia in the Elderly. *Drugs Aging*. 2018;35:959-71.
84. Wenning GK, Kiechl S, Seppi K, Müller J, Högl B, Saletu M, et al. Prevalence of movement disorders in men and women aged 50-89 years (Bruneck Study cohort): a population-based study. *Lancet Neurol*. 2005;4:815-20.
85. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment [Internet]. [cité 3 sept 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf
86. Hálfðánarson Ó, Zoëga H, Aagaard L, Bernardo M, Brandt L, Fusté AC, et al. International trends in antipsychotic use: A study in 16 countries, 2005-2014. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2017;27:1064-76.
87. Aoki Y., Sandberg L., Taavola H., Chandler R, Norén G.N. ISoP18-1110 Who's at risk? identifying risk groups for adverse drug reactions using Vigibase. *Drug Saf*. 2018;41:1142-3.
88. Brugger F, Bhatia KP, Besag FMC. Valproate-Associated Parkinsonism: A Critical Review of the Literature. *CNS Drugs*. 2016;30:527-40.
89. Chyou T, Nishtala R, Nishtala PS. Comparative risk of Parkinsonism associated with olanzapine, risperidone and quetiapine in older adults-a propensity score matched cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. [cité 18 mai 2020];n/a(n/a). Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pds.5007>
90. Montastruc F, Palmaro A, Bagheri H, Schmitt L, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Role of serotonin 5-HT_{2C} and histamine H₁ receptors in antipsychotic-induced diabetes: A pharmacoepidemiological-pharmacodynamic study in Vigibase. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2015;25:1556-65.
91. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29:1583-90.
92. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018;17:939-53.
93. Muangpaisan W, Hori H, Brayne C. Systematic Review of the Prevalence and Incidence of Parkinson's Disease in Asia. *J Epidemiol*. 2009;19:281-93.
94. Abbas MM, Xu Z, Tan LCS. Epidemiology of Parkinson's Disease-East Versus West. *Mov Disord Clin Pract*. 2018;5:14-28.
95. Noyes K, Liu H, Holloway RG. What is the risk of developing parkinsonism following neuroleptic use? *Neurology*. 2006;66:941-3.

96. Foubert-Samier A, Helmer C, Perez F, Le Goff M, Auriacombe S, Elbaz A, et al. Past exposure to neuroleptic drugs and risk of Parkinson disease in an elderly cohort. *Neurology*. 2012;79:1615-21.
97. Fénelon G, Soulas T, Zenasni F, De Langavant LC. The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: a cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. *Mov Disord*. 2010;25:755-9.
98. HAS. Guide parcours de soins maladie de Parkinson [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1242645/fr/guide-parcours-de-soins-maladie-de-parkinson
99. Wilby KJ, Johnson EG, Johnson HE, Ensom MHH. Evidence-Based Review of Pharmacotherapy Used for Parkinson's Disease Psychosis. *Ann Pharmacother*. 2017;51:682-95.
100. Bower JH, Grossardt BR, Rocca WA, Savica R. Prevalence of and indications for antipsychotic use in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33:325-8.
101. Thu Trang D, Cool C, Laffon de Mazieres C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L, Rascol O, et al. Mortality and Antipsychotic Drug Use in Elderly Patients With Parkinson Disease in Nursing Homes. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18:791-6.
102. Marras C, Austin PC, Bronskill SE, Diong C, Rochon PA. Antipsychotic Drug Dispensing in Older Adults With Parkinsonism. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2018;26:1244-57.
103. Carton L, Cottencin O, Lapeyre-Mestre M, Geoffroy PA, Favre J, Simon N, et al. Off-Label Prescribing of Antipsychotics in Adults, Children and Elderly Individuals: A Systematic Review of Recent Prescription Trends. *Curr Pharm Des*. 2015;21:3280-97.
104. Montastruc F, Bénard-Larivière A, Noize P, Pambrun E, Diaz-Bazin F, Tournier M, et al. Antipsychotics use: 2006–2013 trends in prevalence and incidence and characterization of users. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74:619-26.
105. Nguyen TTH, Pariente A, Montastruc J, Lapeyre-Mestre M, Rousseau V, Rascol O, et al. An original pharmacoepidemiological–pharmacodynamic method: application to antipsychotic-induced movement disorders. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:612-22.
106. Mariani L-L, Doulazmi M, Chaigneau V, Brefel-Courbon C, Carrière N, Danaila T, et al. Descriptive analysis of the French NS-Park registry: Towards a nation-wide Parkinson's disease cohort? *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;64:226-34.
107. Palacios N, Gao X, McCullough ML, Jacobs EJ, Patel AV, Mayo T, et al. Obesity, diabetes, and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26:2253-9.
108. Lu L, Fu D-L, Li H-Q, Liu A-J, Li J-H, Zheng G-Q. Diabetes and risk of Parkinson's disease: an updated meta-analysis of case-control studies. *PloS One*. 2014;9:e85781.

109. Cereda E, Barichella M, Cassani E, Caccialanza R, Pezzoli G. Clinical features of Parkinson disease when onset of diabetes came first: A case-control study. *Neurology*. 2012;78:1507-11.
110. Bohnen NI, Kotagal V, Müller MLTM, Koeppe RA, Scott PJH, Albin RL, et al. Diabetes mellitus is independently associated with more severe cognitive impairment in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:1394-8.
111. Kotagal V, Albin RL, Müller MLTM, Koeppe RA, Frey KA, Bohnen NI. Diabetes is associated with Postural Instability and Gait Difficulty in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19:522-6.
112. Giuntini M, Baldacci F, Del Prete E, Bonuccelli U, Ceravolo R. Diabetes is associated with postural and cognitive domains in Parkinson's disease. Results from a single-center study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:671-2.
113. Petrou M, Davatzikos C, Hsieh M, Foerster BR, Albin RL, Kotagal V, et al. Diabetes, Gray Matter Loss, and Cognition in the Setting of Parkinson Disease. *Acad Radiol*. 2016;23:577-81.
114. Pagano G, Polychronis S, Wilson H, Giordano B, Ferrara N, Niccolini F, et al. Diabetes mellitus and Parkinson disease. *Neurology*. 2018;90:e1654-62.
115. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17:427-42.
116. Martinez-Martin P, Skorvanek M, Rojo-Abuin JM, Gregova Z, Stebbins GT, Goetz CG. Validation study of the hoehn and yahr scale included in the MDS-UPDRS. *Mov Disord*. 2018;33:651-2.
117. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25:2649-53.
118. Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation*. 2016;133:601-9.
119. Austin PC, Fine JP. Practical recommendations for reporting Fine-Gray model analyses for competing risk data. *Stat Med*. 2017;36:4391-400.
120. Nomoto M, Nishikawa N, Nagai M, Yabe H, Nakatsuka A, Moritoyo H, et al. Inter- and intra-individual variation in L-dopa pharmacokinetics in the treatment of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15 Suppl 1:S21-24.
121. Malek N, Kanavou S, Lawton MA, Pitz V, Grosset KA, Bajaj N, et al. L-dopa responsiveness in early Parkinson's disease is associated with the rate of motor progression. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;65:55-61.
122. Secnik J, Cermakova P, Fereshtehnejad S-M, Dannberg P, Johnell K, Fastbom J, et al. Diabetes in a Large Dementia Cohort: Clinical Characteristics and Treatment From the Swedish Dementia Registry. *Diabetes Care*. 2017;40:1159-66.