HAL
open science

Profil d'effets indésirables des antagonistes R-NMDA : analyse de clusters des signaux de disproportionnalité extraits de Vigibase®

Nhan-Taï Pierre Ly

To cite this version:

Nhan-Taï Pierre Ly. Profil d'effets indésirables des antagonistes R-NMDA : analyse de clusters des signaux de disproportionnalité extraits de Vigibase®. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-03039996

HAL Id: dumas-03039996

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03039996

Submitted on 4 Dec 2020

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

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

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2019

PROFIL D'EFFETS INDESIRABLES DES ANTAGONISTES R-NMDA : ANALYSE DE CLUSTERS DES SIGNAUX DE DISPROPORTIONNALITE EXTRAITS DE VIGIBASE®

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE-PRATIQUE ET RECHERCHE

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLÔME D'ÉTAT

Nhan-taï Pierre LY

[Données à caractère personnel]

MÉMOIRE SOUTENU PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 21/10/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury : Monsieur le Professeur Christophe RIBUOT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Bruno REVOL

Membres : Madame le Docteur Émilie JOUANJUS

Monsieur le Docteur Michel MALLARET

Monsieur le Docteur Matthieu ROUSTIT

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Études :
Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2019 - 2020

ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCH	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WIM	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
Professeur Emerite	CALOP	JEAN	
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU -PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408

PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emerite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525

			CNRS, ThEMAS
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	WOUESSIDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des MICSRoorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maitre de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maitre de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse, le **Docteur Bruno Revol**, merci de m'avoir fait l'honneur d'encadrer cette thèse. Un grand merci pour ta disponibilité, tes conseils ainsi que ta bonne humeur qui m'auront permis de terminer la rédaction de la thèse dans les temps.

Aux membres du jury,

Monsieur le **Professeur Christophe Ribuot**, merci d'avoir accepté de présider ce jury et de juger ce travail.

Madame le Docteur **Émilie Jouanjus** et Monsieur le **Docteur Matthieu Roustit**, merci de m'avoir fait l'honneur d'évaluer mon travail.

Monsieur le **Docteur Michel Mallaret**, merci de m'avoir fait l'honneur d'évaluer mon travail. Merci également pour m'avoir accueilli dans votre service de Pharmacovigilance. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous.

A mes parents, merci pour votre soutien inébranlable durant toutes ces années. Vous m'avez transmis la rigueur et la passion de la pharmacie, j'espère vous faire honneur avec cette thèse.

A ma sœur, merci pour ton soutien, tes nombreuses relectures et conseils. Tu as joué parfaitement ton rôle de grande sœur. A moi maintenant de jouer celui de tonton.

A mon frère, merci pour ton soutien. Enfant déjà, tu t'étais émerveillé devant mon O-Goshi, j'espère encore réitérer cet exploit avec cette thèse.

A Yunie, on se supporte depuis 11 ans déjà. Merci d'avoir été à mes côtés durant toutes ces longues années de pharmacie. Désormais, tu pourras arrêter de m'appeler l'étudiant.

A mon ami niz niz le paquet de chips, tu as toujours été présent pour moi. Courage pour tes dernières années de médecine, tu feras un grand médecin.

A mes amis de l'internat, pharmaciens, médecins, préparateurs en pharmacie, merci de m'avoir fait découvrir cette magnifique région et d'avoir partagé avec moi un/des moment(s) de rigolade.

Les Johns et Janes, vous avez fait de ce semestre au Puy, un semestre d'été inoubliable.

La colloc de bellecour, merci pour votre bonne humeur, la disponibilité de votre canapé et vos friandises à volonté. J'ai eu plaisir de tourner l'émission « j'irais dormir chez vous » avec vous.

Merci à l'équipe de l'URCC d'Annecy, du GHM et du CRPV de Grenoble pour vos sourires et votre accueil chaleureux.

« C'est impossible, dit la Fierté
C'est risqué, dit l'Expérience
C'est sans issue, dit la Raison
Essayons, murmure le Cœur »

William Arthur Ward

TABLE DES MATIERES

INDEX DES FIGURES ET DES TABLEAUX 9
LISTE DES ABBREVIATIONS 10
INTRODUCTION 12
I. Pharmacovigilance et pharmacoépidémiologie 13
A. Définitions 13
B. Outils 15
II. Le récepteur NMDA, cible thérapeutique tous azimuts 21
A. Le récepteur NMDA 21
B. Les antagonistes du récepteur NMDA 24
B-1. Kétamine 27
B-2. Dextrométhorphane 28
B-3. Amantadine 30
B-4. Mémantine 31
SAFETY PROFILE OF NMDA-R ANTAGONISTS: A CLUSTER ANALYSIS OF DISPROPORTIONALITY SIGNALS IN VIGIBASE® 33
I. INTRODUCTION 34
II. METHODS 36
A. Data sources 36
B. Disproportionality analysis 37
C. Selection and grouping of ADRs 37
D. Cluster analysis 38
III. RESULTS 38
IV. DISCUSSION 43
V. CONCLUSION 45
DISCUSSION 47
CONCLUSION 50
ANNEXE 52
BIBLIOGRAPHIE 61
RÉSUMÉ 72

INDEX DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1 : Représentation des différentes analyses de disproportionnalité

Figure 2 : Exemple de résultat d'une analyse de cluster sous forme de dendrogramme

Figure 3 : Représentation de la structure du récepteur NMDA

Figure 4 : Structure chimique des principaux antagonistes des récepteurs NMDA

Figure 5 : Cibles potentielles des quatre antagonistes commercialisés des récepteurs NMDA

Figure 6 : Distribution of the selected ADRs by SOC level term

Figure 7 : Dendrogram representation of the AEC cluster analysis

Figure 8 : Répartition des ICSRs des quatre antagonistes des récepteurs NMDA en fonction de l'âge dans VigiBase®

Table 1 : IC_{025} values for each drug-AEC combination

Table S1 : Distribution of ADRs selected into AECs

LISTE DES ABBREVIATIONS

ADR : Adverse Drug Reaction

AEC : Adverse Events Categories

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMPA : Acide Alpha-amino-3-hydroxy-5-Méthyl-4-isoxazole-Propionique

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ATC : Anatomical Therapeutic Chemical

BCPNN : Bayesian Confidence Propagation Neural Network

BNPV : Base national de PharmacoVigilance

CRPV : Centre Régionaux de Pharmacovigilance

EMA : European Medicines Agency

FDA : Food and Drug Administration

HLGT : High-Level Group Terms

HLT : High-Level Terms

IC : Information Component

IC_{025} : Lower end of a 95% credibility interval for the Information Component

ICSR : Individual Case Safety Report

LLT : Lowest Level Term

MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities

MGPS : Multi Gamma Poisson Shrinker

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCP : Phéncyclidine

PRR : Proportional Reporting Ratio

PT : Preferred Term

ROR : Reporting Odds Ratio

R-NMDA : Récepteur N-méthyl-D-aspartate

SDR : Signals of Disproportionate Reporting

SNC : Système Nerveux Central

SOC : System Organ Classes

UMC : Uppsala Monitoring Centre

WHO : World Health Organization

INTRODUCTION

Toute demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament nécessite des données expérimentales. Ces données sont obtenues au cours des étapes précliniques (organotoxicité, mutagenèse, cancérogenèse…) et de plusieurs essais cliniques (phase I, II et III).

A l'issue de ce processus, le profil d'effets indésirables d'un médicament ne peut être que partiellement dressé. En 1987 déjà, Roger *et al.* soulignent les limites de ces évaluations, en introduisant la notion des « five too's », des essais cliniques : « too few » (jamais plus de 3000 patients), « too simple » (les patients présentant des comorbidités sont exclus), « too narrow » (la prise concomitante d'autres médicaments est un critère d'exclusion), « too median-aged » (les enfants et personnes âgées sont exclus) et « too brief » (d'une durée maximale de quelques mois) (1). Ainsi, la méthodologie toujours aujourd'hui employée, ne permet pas de détecter des effets indésirables rares, ce qui nécessiterait une population d'au moins 3n, si 1/n est la fréquence de cet effet indésirable (2).

C'est pourquoi, après la mise sur le marché d'un médicament, un suivi au sein de la population générale, dans les vraies conditions d'utilisation est nécessaire. Cette surveillance de la sécurité du médicament repose sur deux approches complémentaires : la pharmacovigilance et la pharmacoépidémiologie.

I. Pharmacovigilance et pharmacoépidémiologie

A. Définitions

Pharmacovigilance

D'après l'article R.5121-150 du Code de la Santé Publique, la pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments (3). Elle repose sur l'étude de notifications spontanées avec une analyse clinique et pharmacologique de la responsabilité du médicament dans la survenue d'événements indésirables, en cas d'utilisation conforme aux termes de son autorisation de mise sur le marché (AMM) ou lors de toute autre utilisation : surdosage, mésusage, abus ou erreur médicamenteuse. La pharmacovigilance offre, par cet exercice, des performances à ce jour inégalées quant à la détection des signaux de sécurité concernant des événements rares ou des médicaments d'utilisation rare.

Un effet indésirable médicamenteux peut être déclaré par tout professionnel de santé, entreprise ou organisme exploitant les médicaments mais aussi depuis 2011, par les patients ou les associations agréées de patients. Cependant, l'obligation de signalement d'un effet indésirable ne concerne que certains professionnels de santé (médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme et pharmacien).

En France, le système de pharmacovigilance est composé d'un échelon national avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et d'un échelon local avec les 30 Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).

La répartition des CRPV sur l'ensemble du territoire français dans des zones géographiques définies permet une proximité avec les professionnels de santé, ainsi que l'ensemble des déclarants, dont les patients.

Pharmacoépidémiologie

La pharmacoépidémiologie s'intéresse à l'étude des interactions entre les médicaments et la population dans des conditions réelles d'utilisation, après sa mise sur le marché. Ainsi son champ d'action est vaste et englobe aussi bien le bon usage du médicament que l'analyse de facteurs économiques (4). Nous nous intéresserons ici uniquement à son application dans la détection de signaux de sécurité.

Par son approche populationnelle et l'utilisation possible d'un groupe de comparaison, la pharmacoépidémiologie rend possible la quantification des signaux de sécurité pour des événements fréquents, multifactoriels, où le rôle du médicament dans la survenue de cas individuels peut être difficile à percevoir. La pharmacoépidémiologie étant observationnelle, elle utilise largement les bases de données en passant par l'analyse des dossiers médicaux électroniques, mais aussi des bases de données de notifications spontanées d'effets indésirables médicamenteux dans le but de détecter des signaux de sécurité pour un médicament en particulier, mais aussi pour des médicaments appartenant à une même classe thérapeutique (5). Plus récemment, plusieurs auteurs se sont intéressés aux médias sociaux (forum, réseaux sociaux, blog…) comme nouvelle source d'informations potentiellement exploitables, afin d'identifier plus précocement les signaux de sécurité et d'améliorer leur détection, par exemple dans le cas des maladies orphelines (6,7).

La pharmacovigilance et la pharmacoépidémiologie sont donc complémentaires dans la détection des effets indésirables médicamenteux.

B. Outils

Bases de données de notifications spontanées d'effets indésirables médicamenteux

Il en existe plusieurs, souvent hétérogènes dans leurs critères de déclaration, de codage, sources de données, etc. Elles peuvent être nationales (Base Nationale de PharmacoVigilance ou BNPV pour la France), internationales (EudraVigilance® ou VigiBase®) ou même propres à un laboratoire pharmaceutique. Les bases de données les plus importantes sont celles de la Food and Drug Administration (FDA) et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

La base de données mondiale de notifications spontanées d'effets indésirables médicamenteux de l'OMS (VigiBase®) a été développée dans le cadre du programme de pharmacovigilance internationale, lancé en 1968. L'UMC (Uppsala Monitoring Centre) est responsable de son développement, de sa maintenance et de son amélioration (8). Grace à la collaboration de plus de 130 pays, VigiBase® est à l'heure actuelle, la plus grande base de données de pharmacovigilance avec plus de 20 millions de notifications d'effets indésirables ou Individual Case Safety Reports (ICSRs). Néanmoins, l'un des problèmes majeurs et fréquemment soulevés reste la qualité des informations contenues dans la base de données. Ainsi, la saisie d'une notification dans VigiBase® ne nécessite au minimum que quatre informations (initiales/sexe/âge/poids ou taille du patient, dénomination du médicament, nature de l'effet indésirable et qualification du déclarant) (9). Un score de complétude des notifications, appelé VigiGrade® a été créé par l'UMC, permettant entre autres de classer les ICSRs en fonction de la disponibilité des informations et de leur pertinence clinique. Un ICSR ayant un score supérieur à 0,8 serait bien documenté (10). Les ICSRs sont donc moins exhaustifs par rapport aux notifications saisies dans la BNPV.

La saisie d'une notification dans VigiBase® utilise un codage universel permettant d'harmoniser et de classer les évènements : l'outil MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Développé à la fin des années 1990, ce dictionnaire est organisé en 5 niveaux : le premier est appelé SOC pour System Organ Class, divisées en groupes de termes de haut niveau (HLGT), en termes de haut niveau (HLT), en termes préférentiels (PT) et enfin en termes de plus bas niveau (LLT) (11).

Signal de sécurité ou de disproportionnalité ?

Le terme « signal » utilisé en pharmacovigilance/pharmacoépidémiologie désigne une hypothèse portant sur un éventuel nouvel effet indésirable médicamenteux. Meyboom *et al.* proposent la définition suivante : « ensemble de données constituant une hypothèse en rapport avec le bon usage et la sécurité du médicament. Ces données sont habituellement cliniques, pharmacologiques, pathologiques ou épidémiologiques » (12). Une seule notification spontanée peut suffire à générer un signal, par exemple si celle-ci est bien documentée, avec un rechallenge positive.

Étant donné leur caractère hypothétique, ces signaux devront être confirmés par d'autres études, en général cas témoin ou bien de cohorte. Ceci est d'autant plus vrai après une analyse de disproportionnalité. Le signal d'une association entre incrétinomimétiques et pancréatite par exemple, retrouvé lors d'une analyse de disproportionnalité de la base de données de pharmacovigilance française par Faillie *et al.* (13), n'a pas été confirmé lors d'une étude de cohorte (14). Des auteurs se sont intéressés à la valeur pronostic positif des méthodes de disproportionnalité les plus utilisées : celle-ci serait comprise entre 65 % et 73 % (15).

Ainsi, à l'issue d'une analyse de disproportionnalité, il convient d'utiliser le terme de « signal de disproportionnalité » plutôt que celui de « signal de sécurité » (16).

Études de disproportionnalité

La première analyse de disproportionnalité a été réalisée dans les années 1980 par Robert *et al.* Elle a permis d'identifier l'association entre la prise d'acide valproïque pendant la grossesse et les malformations fœtales de type *spina bifida aperta* en utilisant le registre des malformations fœtales de la région Centre-Ouest (17). Ces analyses connaissent une utilisation croissante, notamment en raison du développement et de la disponibilité des bases de données de pharmacovigilance, de leur faible coût et de leur facilité de mise en œuvre. Il existe différentes méthodes d'études de disproportionnalité opposant les méthodes fréquentistes (Reporting Odds Ratio (ROR); Proportional Reporting Ratio (PRR)) aux méthodes bayésiennes (la méthode Multi-item Gamma Poisson Shrinker (MGPS) utilisée par la FDA (18) ou la méthode Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN) utilisée par l'OMS) (19). Toutes ces méthodes de disproportionnalité utilisent le même tableau de contingence 2 X 2.

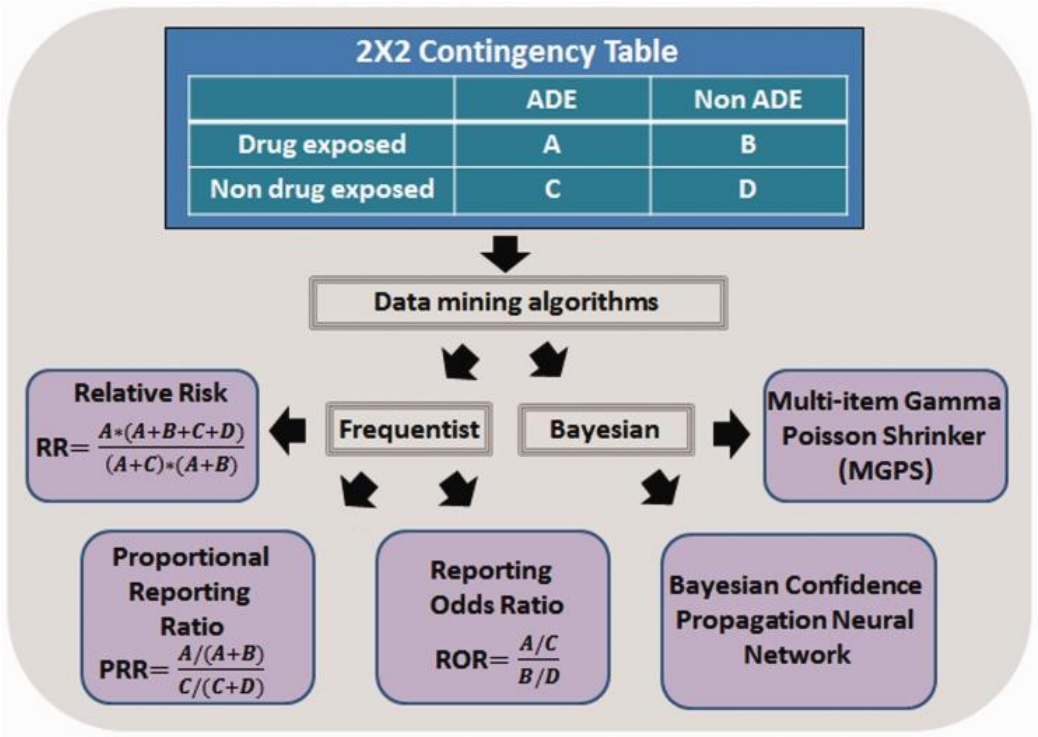

Figure 1 : Représentation des différentes analyses de disproportionnalité d'après Santiago Vila et al. (7)

Les méthodes fréquentistes ont été les plus communément utilisées. En effet, la première étude de disproportionnalité à partir d'une base de données de notifications spontanées d'effets indésirables médicamenteux est celle de Stricker et Tijssen, qui en 1992 ont mis en évidence un signal entre maladie sérique et céfaclor, en utilisant le ROR (20).

Dans les approches fréquentistes, le calcul du ROR ou du PRR permet la mesure de la disproportionnalité. Ces valeurs étant des estimations statistiques, elles doivent être interprétées avec leurs intervalles de confiance à 95 % (21).

Contrairement aux méthodes fréquentistes, les méthodes bayésiennes utilisent des probabilités à priori et à postériori. L'école bayésienne modélise l'incertitude par une distribution de probabilité reposant sur des hypothèses. Parmi les méthodes bayésiennes, nous nous intéresserons uniquement à la BCPNN. Elle a été développée à la fin des années 1990, par l'UMC, qui héberge la base de données de l'OMS. La BCPNN partage des similitudes avec des réseaux de neurones permettant une plus grande puissance de calcul.

La mesure de disproportionnalité est obtenue par le calcul de l'Information Component (IC).

$$IC = \log_2 (P_{xy}/(P_x * P_y))$$

Qui peut être simplifié par : $IC = \log_2 ((N_{observed} + 0.5)/(N_{expected} + 0.5))$

Avec $N_{expected} = (N_{subst} * N_{reaction}) / N_{total}$

P_{xy} : probabilité de retrouver l'association d'un effet indésirable spécifique avec un médicament spécifique dans une même notification

P_x : probabilité de retrouver le médicament spécifique dans une notification

P_y : probabilité de retrouver l'effet indésirable spécifique dans une notification

$N_{expected}$: le nombre de notifications attendu comportant l'association effet indésirable-médicament

$N_{observed}$: le nombre de notifications observé comportant l'association effet indésirable-médicament

$N_{reaction}$: le nombre de notifications observé comportant l'effet indésirable qu'importe le médicament

N_{subst}: le nombre de notifications observé comportant le médicament qu'importe l'effet indésirable

N_{total} : le nombre de notifications totales dans la base de données

Un IC positif indique que l'association médicament-effet indésirable est retrouvée plus fréquemment qu'attendue, de manière statistiquement significative. On peut parler de signal stable si l'IC augmente avec un intervalle de confiance de plus en plus étroit au cours du temps.

Il est admis qu'une borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de l'IC (IC_{025}) supérieur à 0 traduit un signal (22). L'intervalle de confiance est calculé en utilisant une loi inverse-gamma (23).

$$IC_{025} = \log_2 (\text{loi gamma inverse } (0{,}025 ;(N_{observed} + 0.5); 1/(N_{expected} + 0.5)))$$

S'il existe plusieurs méthodes de disproportionnalité, aucune n'a réussi à s'imposer à l'heure actuelle comme « gold standard ». Candore *et al.* (24) et Van Puijenbroek *et al.* (25) ont montré que la performance d'une méthode de détection de signal était davantage déterminée par les seuils choisis que par la méthode elle-même. Cependant, Almenoff *et al.* et plus récemment Pham *et al.* ont montré la supériorité de l'analyse bayésienne par rapport à l'analyse fréquentiste (26,27). De plus, il y aurait plus de signaux faux positifs avec les méthodes fréquentistes lorsque l'effet indésirable rapporté est rare (28). Nous avons donc choisi la méthode d'analyse bayésienne BCPNN pour réaliser notre étude.

Analyse de clusters par classification ascendante hiérarchique (CAH)

Il s'agit d'une méthode de classification automatique permettant de partitionner une population en différents groupes, de sorte que 2 individus d'un même groupe se ressemblent le plus possible et que 2 individus de groupes distincts diffèrent le plus possible. Un cluster est donc un regroupement d'individus ou d'éléments similaires selon un critère de ressemblance défini au préalable. Elle s'appuie sur une notion de distances entre individus afin d'établir une classification en arborescence ascendante. On obtient ainsi un arbre de classification ou dendrogramme : les individus les plus proches sont regroupés, puis des sous-groupes d'individus sont à leur tour considérés comme plus ou moins voisins les uns des autres. Plus les deux individus seront dissemblables, plus la distance sera importante. La hauteur des branches (height) représente la distance entre les individus.

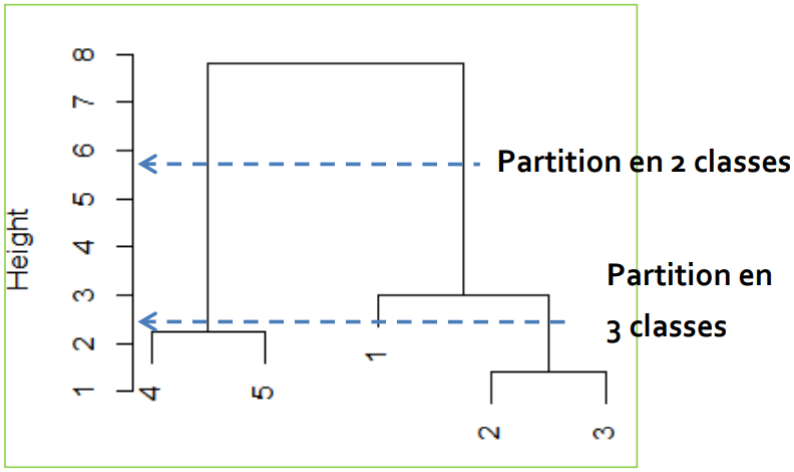

Figure 2 : Exemple de résultat d'une analyse de cluster sous forme de dendrogramme

La méthode de Ward est une des méthodes de CAH. Introduite en 1963, elle vise à minimiser l'inertie intra-classe et à maximiser l'inertie inter-classe, afin d'obtenir des groupes les plus homogènes possibles. Elle utilise une analyse de la variance approchée afin d'évaluer les distances entre les groupes (29). La stabilité des clusters identifiés

dépend de la qualité de la séparation et de l'homogénéité au sein des clusters. Elle peut être évaluée par l'indice de Jaccard. Introduit par le botaniste suisse Paul Jaccard en 1901, l'indice de Jaccard permet de mesurer la similarité entre deux ensembles d'individus (30). Le bootstrap est une méthode empirique de validation d'un paramètre (ici l'indice Jaccard) basée sur le rééchantillonnage. Cette méthode compare la similarité entre le cluster d'origine et le cluster issu d'un rééchantillonnage (après modification au hasard des individus) (31). La valeur de l'indice de Jaccard est comprise entre 0 et 1 : plus elle s'approche de 1, plus la similarité est grande et donc plus le cluster d'origine est stable. Le seuil de significativité est habituellement fixé à 0,5 (32).

II. Le récepteur NMDA, cible thérapeutique tous azimuts

A. Le récepteur NMDA

Le glutamate est le neurotransmetteur excitateur majeur du système nerveux central. Sa libération permet notamment la transmission rapide des informations sensorielles et des commandes motrices. Parmi les récepteurs ionotropiques au glutamate, il existe trois familles de récepteurs canaux ioniques ligand-dépendants : les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), les récepteurs α-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate (AMPA) et les récepteurs kaïnate (33).

Les récepteurs NMDA connaissent un intérêt croissant au sein de la communauté scientifique, principalement en raison de leur implication dans la physiopathologie des lésions du système nerveux central (SNC). Du fait de sa haute perméabilité au sodium et au calcium, c'est un récepteur essentiel pour le développement du SNC et pour les processus sous-jacents d'apprentissage et de mémorisation.

Les récepteurs NMDA sont des hétéromultimères constitués de plusieurs sous-unités formant un canal ionique : NR1 (sous-unité ubiquitaire), NR2 (A, B, C ou D) et/ou NR3 (A ou B). Il existe une grande variété de combinaisons de sous-unités avec des expressions anatomiques différentes. Cependant, la forme la plus représentée est celle d'un hétérotétramère composé de 2 NR1 (site de liaison à la glycine/D-sérine) et de 2 NR2 (site de liaison au glutamate). La sous-unité NR3 a été découverte récemment. Il a été montré par Nishi *et al.* que son association aux sous-unités NR1 et NR2 diminue la conduction dans la cellule entière (34). De plus, si l'activation du récepteur requiert habituellement la liaison d'un agoniste, le glutamate et d'un coagoniste la glycine ou la D-sérine ; dans le cas d'une conformation d'une sous unité NR1 avec NR3A ou 3B, seule la liaison avec la glycine serait nécessaire (35). La glycine et la D-sérine sont deux co-agonistes localisés dans des régions distinctes et présents à des concentrations constantes, ne saturant pas leur site de liaison (36). Par ailleurs, il existe plusieurs sites de liaisons spécifiques à des composants endogènes modulateurs (Mg^{2+}, Zn^{2+}, polyamine, monoxyde d'azote, H^{+}, neurostéroïdes) permettant de réguler l'activité du récepteur NMDA (R-NMDA) (33).

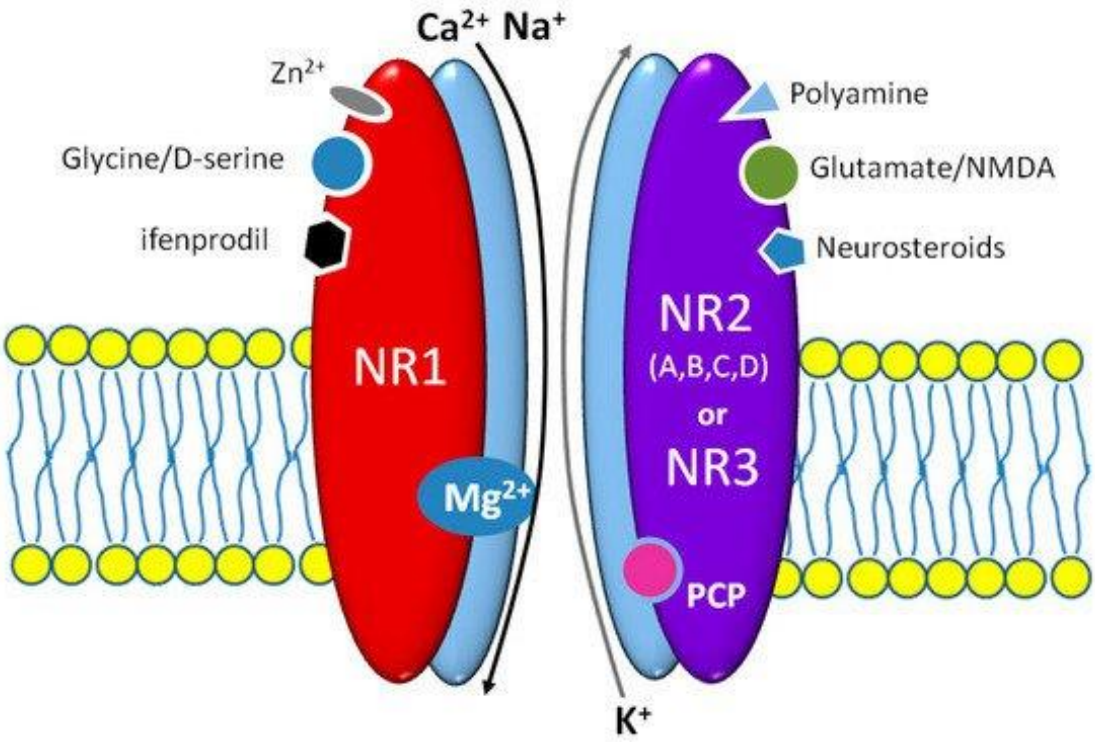

Figure 3 : Représentation de la structure du récepteur NMDA d'après Krzystanek et al. (37)

L'une des caractéristiques des récepteurs NMDA est le blocage voltage-dépendant exercé par l'ion Mg^{2+}. Ainsi, une dépolarisation membranaire est indispensable afin de libérer l'ion Mg^{2+} qui bloque le canal ionique. L'activation du récepteur NMDA entraine un influx simultané d'ions Ca^{2+} et Na^{+} et un efflux d'ions de K^{+}. L'influx de l'ion Ca^{2+} déclenche une multitude de voies de signalisation.

Une activation excessive de cette signalisation calcique entraine une excitotoxicité, mécanisme à l'origine de nombreuses maladies aiguës et chroniques (38). C'est pourquoi depuis une vingtaine d'années, des efforts considérables ont été déployés pour synthétiser des antagonistes des R-NMDA dans des indications variées : antalgie, anesthésie, épilepsie, maladies neurodégénératives (Parkinson et Alzheimer) ou dépression.

Plus récemment, la découverte de l'expression de ces récepteurs en dehors du SNC a participé à l'essor des recherches dans des pathologies non neurologiques (39).

B. Les antagonistes du récepteur NMDA

Des antagonistes non compétitifs des R-NMDA (aptiganel hydrochloride) ou compétitifs (selfotel, d-CPPene) ont été étudiés dans la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux et des lésions cérébrales traumatiques (40). Des molécules comme le riluzole, la dizocilpine (MK 801), l'ifenprodil et l'eliprodil ont fait l'objet d'essais comme antiépileptiques (37). L'ifenprodil est un antagoniste des R-NDMA spécifique des sous unités NR2B, qui a été utilisé dans la prise en charge de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs.

En 2014, Bozic *et al.* ont présenté un état des lieux des potentiels cibles thérapeutiques des R-NMDA hors du SNC, dans les organes responsables de l'homéostasie calcique (rein, os, glande thyroïde), le cœur, etc. Cependant, leur rôle dans les processus physiologiques et pathologiques liés à ces organes ne sont pas encore bien définis (39). Du fait de leur présence dans le cœur, le poumon et le système immunitaire, les R-NMDA périphériques représentent une cible thérapeutique inattendue dans l'hypertension artérielle pulmonaire (42).

L'un des freins au développement de nouveaux médicaments antagonistes des R-NMDA est leur profil d'effets indésirables, jugés souvent inacceptables (43).

Ainsi à l'heure actuelle, seuls quatre médicaments ayant pour mécanisme principal l'antagonisation du R-NMDA sont présents sur le marché. Il s'agit de la kétamine, du dextrométhorphane, de la mémantine et de l'amantadine.

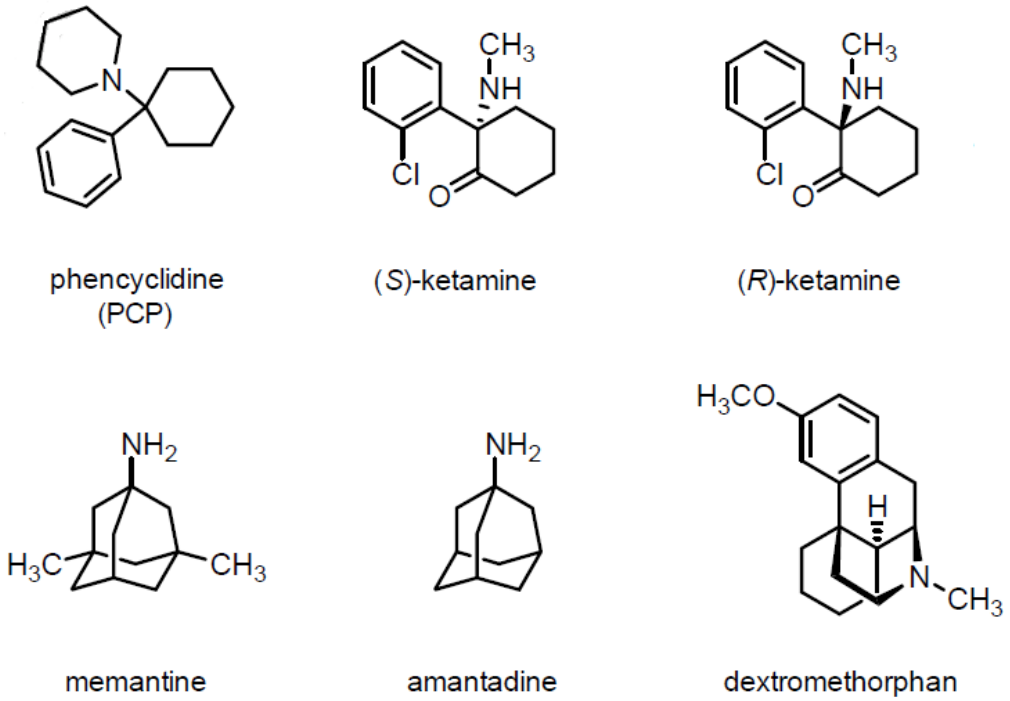

Figure 4 : Structure chimique des principaux antagonistes des récepteurs NMDA

Ces médicaments sont des antagonistes incompétitifs qui se lient au site de la phéncyclidine, situé au niveau du canal ionique du R-NMDA, près de celui de l'ion Mg^{2+}, uniquement lorsque le canal est ouvert. Ainsi, pour qu'ils puissent agir, le glutamate doit tout d'abord se fixer afin d'ouvrir le canal. Leur action s'exerce donc préférentiellement dans des conditions d'exposition excessive au glutamate, ce qui pourrait expliquer leur meilleur profil d'effets indésirables par rapport aux autres antagonistes disponibles (44).

Par ailleurs, chacun de ces quatre médicaments présente également d'autres cibles et leur profil pharmacologique est résumé dans la figure 5.

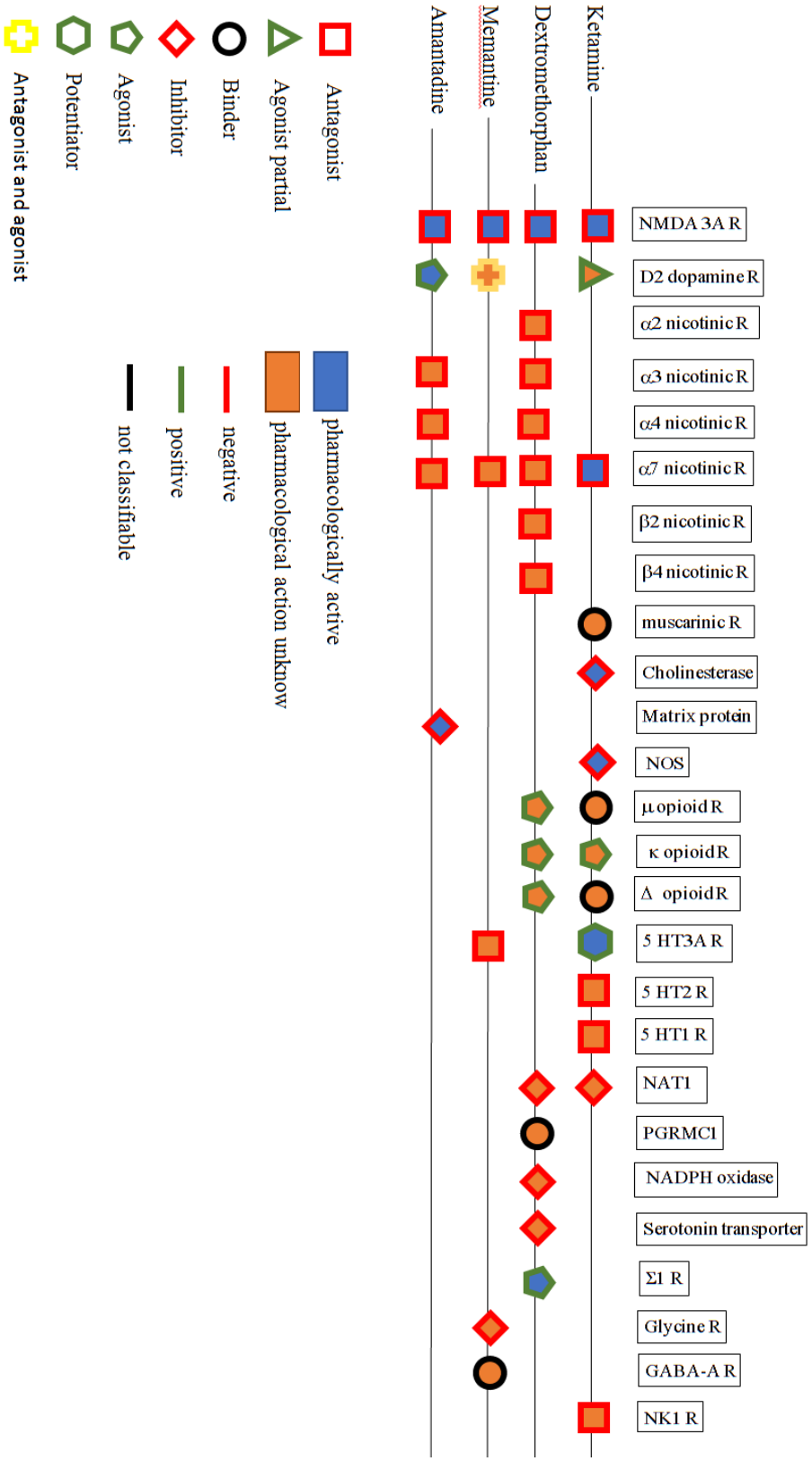

Figure 5 : Cibles potentielles des quatre antagonistes commercialisés des récepteurs NMDA

B-1. Kétamine

La kétamine est un anesthésique intraveineux non barbiturique, dérivé de la phéncyclidine, entrainant une anesthésie dite dissociative. Depuis sa découverte en 1962 par Calvin Stevens, elle est utilisée dans le cadre de son AMM comme anesthésique générale (45). Elle a été largement administrée aux blessés de la guerre du Vietnam, en raison de ses propriétés sympathomimétiques et de sa large marge de sécurité, qui en font actuellement toujours l'anesthésique de terrain par excellence. Cependant, ses effets psychodysleptiques ainsi que l'arrivé du propofol ont diminué son usage.

L'une des avancées thérapeutiques majeures ces dernières années concerne la dépression. L'eskétamine (SPRAVATO®) qui est l'énantiomère S(+) de la kétamine a reçu l'autorisation de la FDA en 2019 dans le traitement des dépressions résistantes (46). Étant donné son court délai d'action comparé aux antidépresseurs ordinaires, elle présente un intérêt chez les patients résistants au traitement conventionnel et à haut risque suicidaire (47).

Les propriétés analgésiantes de la kétamine obtenues à des doses subanesthésiques (entre 0,1 et 0,5 mg/kg) ont été mises en évidence dès les années 1990. Ces propriétés sont liées au mécanisme d'inhibition des R-NMDA notamment lors de leur stimulation répétitive à haute fréquence, à l'origine d'une sommation temporelle retrouvée dans les états d'hyperalgésie. Plusieurs études se sont intéressées à la kétamine dans le traitement des douleurs postopératoires (48), pour diminuer les douleurs ischémiques (49), les douleurs neurogènes périphériques (50,51) ou bien centrales (52,53). De plus, la kétamine semble potentialiser l'effet de la morphine et atténuer les phénomènes de tolérance aiguë permettant une stratégie d'épargne morphinique (54). Une étude randomisée en double aveugle a montré que la kétamine était efficace pour traiter les douleurs résistantes à la morphine chez des patients atteints de cancer (55). Elle a fait aussi l'objet de plusieurs

recherches comme neuroprotecteur dans l'ischémie cérébrale (56), comme antiépileptique (57) ainsi que dans l'asthme aigu grave (58).

Dans une revue systématique, Short *et al.* ont rapporté des effets indésirables psychiatriques (anxiété, agitation, euphorie, troubles de l'humeur), neurologiques (céphalées, étourdissements, mouvements involontaires), cognitifs (troubles de la mémoire, confusion), cardiovasculaires (arythmie, tachycardie, hypertension), gastro-intestinaux, oculaires, respiratoires et urologiques, survenus lors de l'utilisation de la kétamine pour la prise en charge de la dépression (59).

De plus, compte-tenu du mésusage de la kétamine à des fins récréatives, elle a été inscrite sur la liste des stupéfiants dès 1997. Des cas de dépendance sont bien décrits (60). Les consommateurs sont à la recherche d'un effet « k-hole » à dose élevé (trou noir avec troubles cognitifs, amnésiques et paralysie) ou d'un effet « k-land » à des doses plus faibles (hallucinations, distorsion spatiale) (61,62).

B-2. Dextrométhorphane

Le dextrométhorphane est un dérivé semisynthétique morphinique breveté par Hoffmann-La Roche, une compagnie pharmaceutique suisse, qui exerce un effet antitussif en activant les récepteurs sigma1 et en bloquant les récepteurs NMDA (63). Contrairement à son L-isomère (levorphanol), il n'a pas d'affinité pour les récepteurs opiacés. Il a été commercialisé dans de nombreuses spécialités et sous différentes formes (sirop, comprimé, gélule, capsule, pastille et sachet-dose).

Comme la kétamine, le dextrométhorphane a fait l'objet d'évaluations dans la prise en charge de la douleur. Les revues systématiques de Duedahl *et al.* et de King *et al.* dénombrent au total une cinquantaine d'essais cliniques ayant étudié le dextrométhorphane dans le management de la douleur peropératoire. Une réduction de la douleur post

opératoire et de la consommation en opioïdes sont retrouvés, mais devant l'hétérogénéité des essais et la mauvaise qualité des données, les auteurs recommandent la mise en place d'essais randomisés contrôlés plus larges (64,65). Concernant la prise en charge des douleurs chroniques (neuropathique, cancéreuse, névralgie), l'hétérogénéité de la dose de dextrométhorphane administrée, et la petite taille des échantillons limitent les conclusions (66,67).

Par ailleurs, le dextrométhorphane semble avoir des propriétés neuroprotectrices et pourrait ainsi montrer son intérêt dans la prise en charge de diverses maladies neurodégénératives, mais aussi dans l'épilepsie, les traumatismes crâniens ou l'ischémie cérébrale (68). L'une des limites avancées à son utilisation est son métabolisme rapide, mais la coadministration d'un inhibiteur du cytochrome CYP2D6, la quinidine semble augmenter sa biodisponibilité au niveau du SNC (69). Ainsi, le NUEDEXTA® (dextrométhorphane /quinidine sulfate) a été approuvé par la FDA en 2010 puis par l'EMA en 2013 pour la prise en charge du syndrome pseudo-bulbaire. Depuis, plusieurs études se sont intéressées à son application dans les douleurs neuropathiques diabétiques, dans les dyskinésies induites par lévodopa, dans l'agitation chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, dans les troubles bipolaires et dans les atteintes bulbaires de la sclérose latérale amyotrophique (70).

A des doses antitussives, le dextrométhorphane présente un profil de sécurité plus rassurant, comparé à celui de la kétamine. Les effets indésirables dose-dépendants les plus fréquents sont neurologiques, cardiovasculaires et gastro-intestinaux (71). Néanmoins à des doses élevées, des troubles dissociatifs peuvent apparaitre comme des hallucinations, des troubles psychiatriques pouvant être associés à d'autres effets indésirables graves (syndrome sérotoninergique, allongement de l'intervalle QT) (72). De plus, comme la kétamine, le dextrométhorphane présente un risque d'abus et de dépendance (73). En

France, en raison de nombreux cas d'abus et d'usage détournés, la décision a été prise par arrêté en date du 12 juillet 2017, de lister tous les médicaments contenant du dextrométhorphane.

B-3. Amantadine

L'amantadine fait partie de la famille des aminoadamantanes. Elle a été tout d'abord développée comme agent antiviral en raison de sa fixation à la protéine-canal ionique M2 de la nucléocapside du virus de la grippe. Puis son indication a été étendue à la maladie de Parkinson et aux syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques (74).

Concernant le potentiel effet analgésique de l'amantadine, les conclusions des essais cliniques sont contradictoires et moins probantes par rapport à la kétamine et au dextrométhorphane (75). Dès 1997, l'amantadine a été étudié dans la prise en charge des douleurs neuropathiques liées au cancer (76). Elle a fait aussi l'objet de recherche dans la prévention des douleurs postopératoires (77) et la prise en charge des douleurs chroniques neuropathiques (78).

Des recherches ont été menées sur son potentiel effet antidépresseur (79), ainsi que dans le cadre des troubles de l'attention et hyperactivité chez l'enfant (80), des troubles du spectre autistique et des lésions cérébrales traumatiques (81).

Perez‑Lloret et Rascol ont dressé le profil de sécurité de l'amantadine. Il est composé de constipations, nausées, troubles cardiovasculaires, hypotension orthostatique, œdèmes, troubles neuropsychiques (hallucinations, confusion, délire), livedo reticularis et dégénération de la cornée (82). En cas de surdosage en amantadine, des effets indésirables plus sévères peuvent survenir, avec notamment des troubles cardiaques (arrythmie, torsades de pointe et tachycardie), des hypertensions et des troubles respiratoires (syndrome de détresse respiratoire aiguë) (83–85).

B-4. Mémantine

La mémantine est un dérivé de l'amantadine, synthétisé en 1968 par le groupe pharmaceutique Eli Lilly & Co pour traiter les formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer.

Rahimzadeh *et al*. ont montré un bénéfice de la mémantine dans la prise en charge des douleurs aiguës survenant après une dacryocystorhinostomie (86). Dans la prévention des douleurs chroniques postopératoires et des douleurs du membre fantôme, la mémantine semble être efficace (87,88). D'autre part, plusieurs études ont évalué l'action de la mémantine dans la prise en charge des douleurs chroniques (neuropathie, fibromyalgie, névralgie post-herpétique et syndrome douloureux régional complexe) (89).

La mémantine a également fait l'objet de nombreux travaux dans la prévention de la migraine et des céphalées de tension, dans le traitement du glaucome, de la démence associée au VIH et dans la dépression (90,91).

La mémantine semble présenter le meilleur profil de sécurité des antagonistes du R-NMDA avec les effets indésirables rapportés suivants : vertiges, fatigue, constipation, hallucinations, somnolence, confusion, infections, anxiété … (92). Pour l'expliquer, des auteurs émettent l'hypothèse d'une dissociation rapide de la mémantine de son récepteur lui permettant d'éviter d'être piégé dans le canal ionique du R-NMDA lorsque le glutamate se dissocie (93). Kotermanski *et al*. ainsi que Chen *et al.* soumettent une autre hypothèse : celle d'un deuxième site de fixation de la mémantine, situé hors du canal ionique du R-NMDA (94,95).

OBJECTIF

Au vu de leur intérêt croissant, notamment dans la prise en charge des douleurs chroniques, nous avons cherché à établir le profil d'effets indésirables de la classe des antagonistes R-NMDA, mais aussi à mettre en évidence les effets indésirables propres à chacun de ces quatre médicaments, à partir de la base de données mondiale de pharmacovigilance (VigiBase®).

SAFETY PROFILE OF NMDA-R ANTAGONISTS: A CLUSTER ANALYSIS OF DISPROPORTIONALITY SIGNALS IN VIGIBASE®

Abstract:

Commercially available NMDA-R antagonists include ketamine, dextromethorphan, memantine and amantadine. Interest in the role of NMDA-R antagonists has recently increased especially as antinociceptive drugs. However, adverse effects are a concern, thereby limiting their development.

Our aim was to establish the NMDA-R antagonist's safety profile through an analysis of the WHO pharmacovigilance database. A novel data mining technique based on a cluster analysis of IC_{025} values was performed.

Finally, six clusters of adverse effects were identified. The largest one contains the adverse effects of the NMDA-R antagonist class, which are mainly neurological and psychiatric disorders. Ketamine and dextromethorphan share some allergic and addictive disorders whereas amantadine and memantine have in common frail elderly-related adverse drugs reactions. In addition, the specific adverse effects of ketamine's chronic misuse such as biliary disease and ureteric and bladder disorders were identified as well as some specific side effects of amantadine and dextromethorphan.

Given the increasing use of data mining in the field of pharmacoepidemiology and the continuous improvement of spontaneous reporting systems databases, it appears crucial to develop tools to better identify drug related alerts. We demonstrate the interest of the proposed methodology for establishing a safety profile of drugs sharing a common pharmacological target using a database of suspected adverse drug reaction reports.

I. INTRODUCTION

The NMDA-Receptor (NMDA-R) is one of the ionotropic glutamate receptors. It has been shown that an excessive activation lead to an excitotoxicity, contributing to acute and chronic neurologic disorders. Thus, over the years, it has become an attractive target for treating various central nervous system diseases, particularly in the management of pain. Commercially available NMDA-R antagonists include ketamine, dextromethorphan, memantine and amantadine.

Ketamine:

Ketamine is a dissociative anesthetic, used off label in the management of acute, chronic and cancer pain (96). Allen and Ivester highlight its potential for decreasing postoperative opioid requirements and reducing opioid-induced hyperalgesia (97). Recently, increasing interest has arisen concerning its potential effect in the treatment of resistant depression or refractory epilepsy (57,98).

In a systematic review, Short *et al.* report some psychiatric, neurological, cognitive, cardiovascular, gastrointestinal, ocular, respiratory, and urological disorders reported from 60 studies exploring ketamine as an antidepressant drug (59).

Moreover, ketamine as well as the phencyclidine from which it's derived have become increasingly popular recreational drugs (60,61).

Dextromethorphan:

Dextromethorphan is a semisynthetic derivate of opium, marketed for more than 40 years in over the counter formulation for cough suppressant. Several studies suggest that dextromethorphan could reduce pain intensity, sedation, and analgesic requirements in

some cancer patients, particularly after surgery. Its use in chronic pain has also been evaluated, with less encouraging results (67).

At the therapeutic cough suppressant dose, dextromethorphan has a reassuring safety profile compared to ketamine and most of its adverse reactions (neurological, cardiovascular, addictive and gastrointestinal disorders) are dose related (71).

In addition, there is an accelerating number of reports of high dose dextromethorphan abuse over the past 10 years which may lead to hallucination, psychiatric disorders and several other serious medical conditions (serotonin syndrome, QT prolongation…) (72).

Amantadine:

Amantadine is a member of the aminoadamantane class. First prescribed as an antiviral agent, it was quickly used to improve the symptoms of Parkinson's disease and extrapyramidal symptoms caused by antipsychotics. A systematic review of NMDA-R antagonists for treatment of neuropathic pain found two studies showing clinical benefit varying for diabetic neuropathy and surgical neuropathic pain (99). In addition, the review article of Raupp-Barcaro *et al.* focused on the potential antidepressant effect of amantadine (79). Other indications have been investigated such as attention and deficit/hyperactivity disorder in children (80), autistic spectrum disorders (81), or traumatic brain injury (100).

Amantatine is considered well tolerated. Perez-Lloret *et al*. report some constipation, cardiovascular dysfunction, orthostatic hypotension, edema, neuropsychiatric symptoms (hallucinations, confusion and delirium), nausea, livedo reticularis and corneal degeneration (82).

Memantine:

Memantine is an amantadine derivate synthesized in the early 1960s. It has been approved for the treatment of moderate to severe Alzheimer’s dementia. Like the other NMDA-R

antagonists, it has been studied in the treatment of a multitude of chronic pain conditions (complex regional pain syndrome, diabetic neuropathy, fibromyalgia…) and on acute post-operative pain (101). Moreover, memantine is also under investigation in the prevention of migraine and tension headaches, in treatment of glaucoma, human immunodeficiency virus (HIV) associated dementia, depression and movement disorder (90,91).

Thanks to its rapid off rate from the NMDA-R, it can preserve physiological conditions, spare synaptic transmission and preserve long term potentiation, which may explain its safer toxicity profile (93).

Due to the growing interest in NMDA-R antagonists, especially in the treatment of opioid-resistant and neuropathic pain, studies are needed to effectively manage their side effects. To our knowledge, no comparison of their safety profiles has ever been performed. Our aim was to identify common adverse effects of NMDA-R antagonists and to highlight specific adverse drug reactions.

II. METHODS

A. Data sources

VigiBase®, the WHO (World Health Organization) global Individual Case Safety Reports (ICSRs) database includes more than 19 million ICSRs submitted by over 130 countries. Most reports were declared by health professionals, pharmaceutical companies, or patients. They usually contain reporter information, patient characteristics (age, gender, and medical history), a clinical description of the adverse drug reaction (ADR), its seriousness and evolution, and drug exposures with dates, dosages, and indications (8). Drugs are classified

according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system. ADR coding uses the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®).

B. Disproportionality analysis

If the proportion of an ADR reported for a specific drug is greater than the proportion of the same ADR reported for a control group of drugs (e.g. full database), this suggests a potential signal for safety called 'signal of disproportionate reporting' (SDR).

The relationship between the use of the drug and the occurrence of the ADR was assessed by calculating the Information Component (IC) and its 95% confidence interval [IC_{025};IC_{975}], using a Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN). A positive IC_{025} value is the threshold used in statistical signal detection in VigiBase®.

C. Selection and grouping of ADRs

We extracted from VigiBase® all ICSRs associated with the four drugs of interest, recorded from December 9, 1970 to May 19, 2019. SDRs were identified by a positive IC_{025} values on a MedDRA® preferred term (PT) level. We identified 828 SDRs relating to 567 different ADRs. ADRs suggesting biases were excluded after careful clinical assessment by a group of four expert pharmacologists. ADRs suggesting an indication bias (such as Parkinsonism for amantadine or Alzheimer disease for memantine), selection bias (such as malnutrition or dehydration for amantadine and memantine) or competition bias (such as propofol infusion syndrome) were not considered relevant. Other ADRs were excluded because they were not specific enough.

Given the high redundancy between them, we classified the remaining ADRs into 49 broader adverse event categories (AECs). These AECs contained terms related to diagnoses and laboratory test data as well as symptoms, syndromes, and physical findings

connected with the medical condition of interest. When multiple ADRs from the same AEC were reported for a single ICSR, that ICSR was counted only once to prevent duplicate reports. Finally, a second disproportionality analysis was performed for each drug-AEC combination.

D. Cluster analysis

Cluster analysis seeks to identify natural subgroups in data with closer resemblance between items within a subgroup than between items in different subgroups. A hierarchical clusters analysis was performed using the Ward's method (102). A bootstrap resampling method was conducted to evaluate the cluster stability. This clusterboot's algorithm used the Jaccard coefficient, which assess the stability and reproducibility of each cluster. We conducted 100 iterations of the clustering process with a randomly selected subsets of 50% of the original dataset (31). A Jaccard coefficient ≤0.5 indicates a reproducible and stable cluster (32). All analyses were conducted with R software (version 3.5.0) (103).

III. RESULTS

A total of 567 ADRs of interest were identified in VigiBase®. 335 were selected for further analysis after careful clinical assessment. Almost 45% of these ADRs belonged to the System Organ Classes (SOC) Nervous system disorders and Psychiatric disorders groups. The other ADRs were distributed into the following SOCs: general disorders, respiratory, thoracic and mediastinal disorders, renal and urinary disorders, cardiac disorders, eyes disorders, hepatobiliary disorders, gastrointestinal disorders, skin and subcutaneous tissues disorders and vascular disorders (figure 6).

Finally, 49 AECs were identified with some containing only one ADR. This is the case for specific drug adverse cutaneous drug reaction as "pemphigoid" or "acute generalised

exanthematous pustulosis". The distribution of ADRs in each AECs are presented in supplementary material S1.

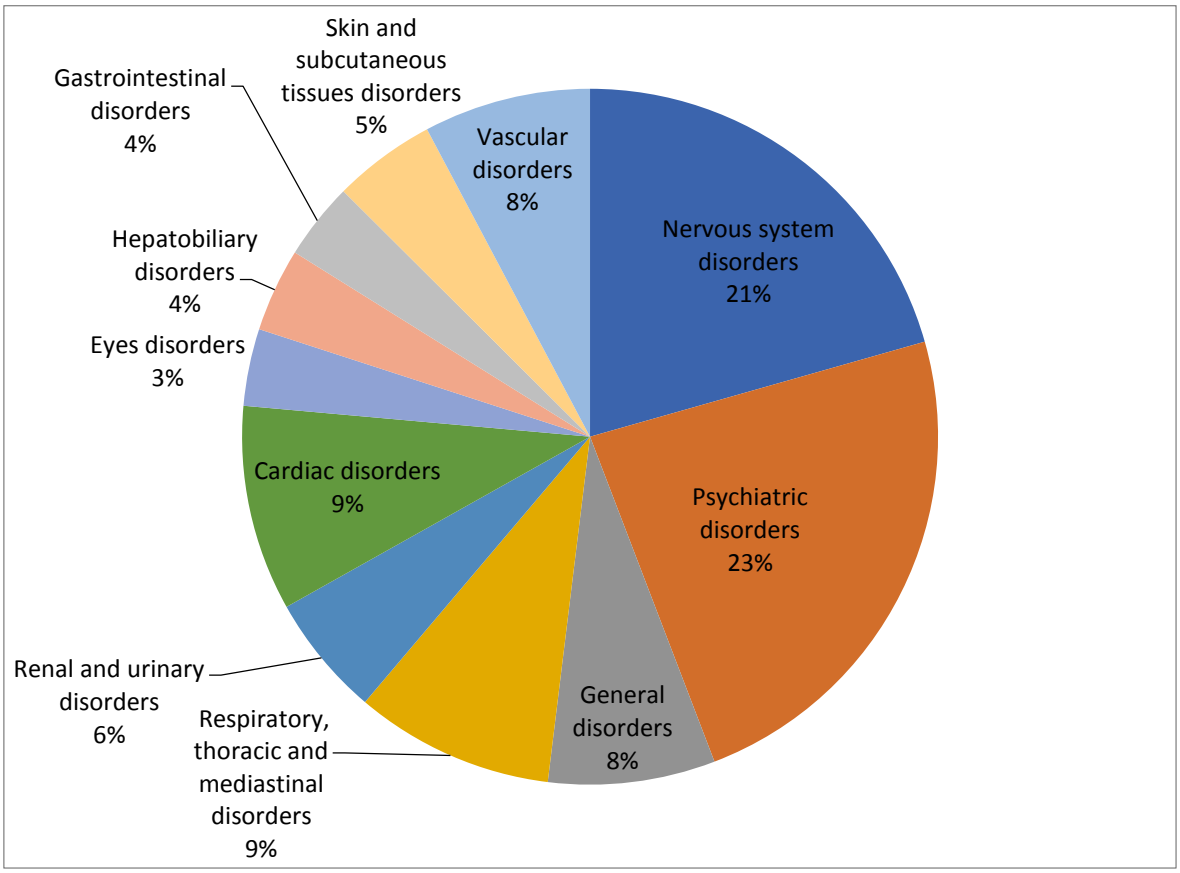

Figure 6: Distribution of the selected ADRs by SOC level term

Results of disproportionality analysis on AECs are presented in Table I. The smallest signal highlights the association between ketamine and "mood disorders" (IC_{025} = 0.02) whereas the association amantadine and "livedo reticularis" present the highest signal (IC_{025} = 5.24). AECs belonging to psychiatric and neurologic disorders are significantly associated with at least three drugs. One in particular, "hallucination" is strongly reported with all four drugs.

As expected, "addictive disorders" are significantly associated with ketamine and dextromethorphan. Some well-known AECs are found such as the association "livedo

reticularis" and "corneal disorders" with amantadine; "biliary disease", "ureteric and bladder disorders" and "anaesthetic and allied procedural complications" with ketamine.

	Amantadine	Memantine	Ketamine	Dextromethorphan
Hallucination	**4,82**	**2,71**	**3,24**	**2,17**
Psychotic disorders	**3,65**	**1,84**	**1,54**	**1,34**
Abnormal behaviour	**2,52**	**3,22**	**1,22**	**0,85**
Deliria	**3,63**	**3,61**	**1,55**	**1,35**
Respiratory failure	**0,18**	-0,58	**2,82**	**0,63**
Cardiac arrhythmia	**0,23**	**0,66**	**2,01**	**0,56**
Blood pressure disorders	-0,04	**0,57**	**1,70**	-0,72
Speech and language abnormalities	**1,97**	**2,01**	-1,00	**1,08**
Vestibular syndrome	**0,77**	**1,28**	-1,01	**1,15**
Sleep disturbances	**1,40**	**1,16**	-0,59	**0,09**
Mood disorders	**1,25**	**0,79**	**0,02**	**0,97**
Dissociative disorders	**1,91**	**0,85**	**2,08**	**2,16**
Disturbances of consciousness	**0,91**	**2,08**	**0,87**	**1,39**
Movement disorders	**2,42**	**1,28**	**0,77**	**0,53**
Anxiety	**1,55**	**1,70**	**0,58**	**0,57**
Seizures	**1,79**	**2,03**	**1,39**	-0,90
Encephalopathies	**2,22**	**1,28**	**0,44**	-1,57
Micturition disorders	**1,45**	**1,65**	-0,22	-1,01
Vision disorders	**0,73**	-0,79	-1,46	-0,09
Musculoskeletal disorders	**0,95**	**0,46**	**0,15**	-0,63
Gastrointestinal disorders	-0,08	-0,02	-0,13	**0,12**
Acute generalised exanthematous pustulosis	-11,64	-12,35	-0,90	**1,13**
Serotonin syndrome	**1,40**	-1,50	-1,40	**3,87**
Pupil disorders	**0,23**	-0,46	**1,10**	**4,37**
Addictive disorders	-0,49	-0,81	**2,06**	**3,40**
Nystagmus	-4,04	-1,82	**2,40**	**2,54**
Allergic conditions	-2,31	-4,16	**2,57**	-0,21
Rash	-1,17	-1,86	**0,67**	**1,05**
Angioedema	-2,70	-3,57	-0,85	**1,21**
Urticaria	-2,56	-3,21	**0,30**	**0,33**
Anaesthetic and allied procedural complications	-3,96	-1,05	**4,17**	-1,79
Ureteric and bladder disorders	-2,28	-1,35	**3,34**	-5,06
Biliary disease	-2,96	**0,17**	**4,33**	-5,82
Impulse control disorders	**3,79**	**1,12**	-2,25	-3,17
Pneumoniae	**0,43**	**0,40**	-2,74	-1,41
Oedema	**1,59**	-0,57	-3,46	-2,10
Venous thromboembolism	-1,83	**0,68**	-3,78	-6,99
Central nervous system vascular disorders	-1,11	**0,70**	-4,81	-3,90
Hepatic disorders	-0,35	-0,29	**0,73**	-3,73
Pancreatic disorders	-2,58	**0,85**	-0,10	-5,15
Urinary tract infections	**0,27**	**1,39**	-1,00	-6,91
Renal failure	**1,00**	**0,27**	-2,14	-4,35
Cardiac failure	**0,18**	**0,65**	-1,35	-4,72
Pemphigoid	-0,71	**1,01**	-11,47	-12,20
Livedo reticularis	**5,24**	-11,62	-0,31	-11,67
Inappropriate antidiuretic hormone secretion	**1,64**	**2,02**	-2,01	-12,50
Corneal disorders	**4,62**	-1,27	-4,17	-12,76
Diabetes insipidus	**0,70**	-1,46	**2,80**	-11,23
Peripheral vascular disorders	**1,12**	-5,46	-1,69	-13,31

Table 1: IC_{025} values for each drug-AEC combination

Results of the cluster analysis are presented in Figure 7. Six clusters were identified, each with a Jaccard coefficient greater than 0.5.

The cluster 1 is the largest and contains the adverse effects of the NMDA-R antagonist class. As expected, it includes mainly neurological and psychiatric disorders. But SDRs are also found for "micturition", "vision disorders", "musculoskeletal", "gastrointestinal disorders", "respiratory failures", "cardiac arrhythmias" and "blood pressure disorders".

The cluster 2 contains one single AEC specific to dextromethorphan which is "acute generalised exanthematous pustulosis".

The cluster 3 has been identified as the group of dextromethorphan and ketamine common side effects. Indeed, "addictive disorders", "pupil disorders" and "nystagmus" are strongly associated with these two drugs. There is a weak signal for allergic skin reactions (rash, angioedema and urticaria).

The cluster 4 includes some specific AECs to ketamine, which are "ureteric and bladder disorders", "biliary disease" and "anaesthetic and allied procedural complications".

The cluster 5 contains common AECs to amantadine and memantine mainly related to frail elderly, including side effects on the liver and pancreatic system, some infections (pulmonary and urinary) and organ failures (renal and cardiac). All signals are weak, except for the one indicating an association between amantadine and "impulse control disorders" ($IC_{025} = 3.79$).

The cluster 6 includes some of AECs specific to amantadine for example "livedo reticularis" and "corneal disorders".

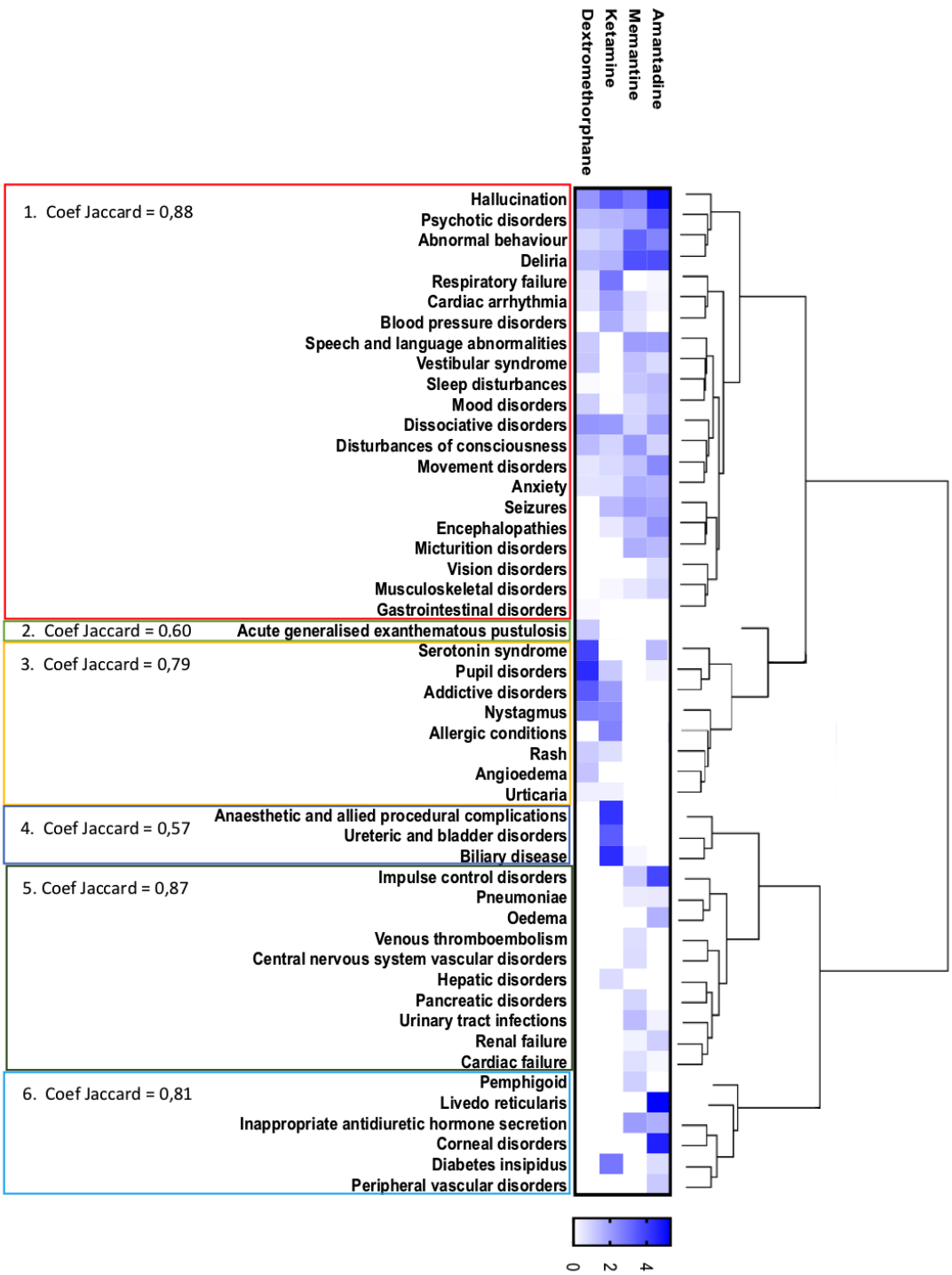

Figure 7: Dendrogram representation of the AEC cluster analysis. The results are interpreted with a monochrome heatmap of IC_{025} values. As only signals are considered, the negative IC_{025} values have been assigned a zero value.

IV. DISCUSSION

According to our results, NMDA-R antagonists' safety profile contains mainly psychiatric and neurological disorders. These are well-known side effects and the main reason for the discontinuation of the development of some R-NMDA antagonists (43). Moreover, our analysis suggests that "respiratory failures", "cardiac arrhythmias", "blood pressure disorders", "micturition disorders", "vision disorders", "musculoskeletal" and "gastrointestinal disorders" are part of the safety profile of NMDA-R antagonists.

Almost all of these AECs are identified in the review conducted by Short *et al.* evaluating ketamine's side effects as an antidepressant drug (59). "Respiratory failures", "cardiac arrhythmias" ,"blood pressure disorders" have been reported with acute overdose ingestions of amantadine or dextromethorphan (83–85,104). Some of these AECs are also highlighted by Rajesh R Tami *et al.* in their review evaluating memantine's efficacy and safety in mild-to-severe Alzheimer's disease (105).

Functional NMDARs are expressed in a variety of non-neuronal cells and tissues such as human keratinocytes (106), lymphocytes (107), artery (108), bone cells (109), embryonic (110) and adult heart (108), rat cardiocytes (111), lung, thymus, stomach (108), parathyroid gland (112), ovaries, spleen (113), skeletal muscle, pancreas (114), lower urogenital tract (115), renal pelvis and kidney (116). The potential of targeting NMDA-R outside the central nervous system has been recently investigated (39).

As expected, ketamine and dextromethorphan share some addictive disorders (cluster 3), supporting our results (117). Moreover, "nystagmus" is a common ocular manifestations of drug abuse (phencyclidine, opiates, marijuana and barbiturates) (118).

In addition, the specific adverse effects of ketamine's chronic misuse such as biliary disease and ureteric and bladder disorders were identified (cluster 4) (61) as well as some

specific side effects of amantadine (cluster 6: livedo reticularis, corneal disorders) (82) and dextromethorphan (cluster 2: acute generalized exanthematous pustulosis) (119).

Almost all of the signals identified in the cluster 5 are weak and may be related to old age (pulmonary and urinary infections, organ failures, etc). The association between "impulse control disorders" and amantadine or memantine can be explained by their dopaminergic action.

To our knowledge, this is the first comparison of drug safety profiles for NMDA-R antagonists. A novel statistical approach based on a Bayesian disproportionality analysis (BCPNN) combined with a cluster analysis (Ward's method) has been developed to identify common adverse effects of NMDA-R antagonists. Despite the lack of gold standard, the BCPNN approach was preferred to another disproportionate analysis. Some studies have shown that Bayesian methods give better results compared to frequentist approaches when it comes to detecting signals (25–27). Regarding the choice of the clustering approach, Ward's method seems to be more efficient than other hierarchical ascending classification (120).

However, several limitations and biases have to be discussed. Given the large number of SDRs found, the main issues were the selection of the ADRs and their classification into AECs. If the need to group related terms that express the same medical condition to improve earlier signal detection is well-known (121), a subjective regrouping of ADR terms is a source of bias (122). That's why Standardised MedDRA Queries (SMQ) were created, but they cannot be used to establish drugs' safety profiles due to their non-exhaustiveness.

In addition, using a database of ICSRs requires dealing with biases, which can induce false positives. For example, competition bias (due to reports related to well-established drug-event associations or media attention effects) and cofounding may occur (123). As a result,

no disproportionality analysis with sufficient positive sensitivity and predictive value currently exists (15). Furthermore, Bate *et al*. highlight the limitation of the safety reporting system database in term of data quality (missing data, under-reporting effects, duplicate reports, variation in the terminology used), which make causality assessments of ICSRs difficult (124). Several ways of improvement can be considered such as improving data exhaustiveness.

Finally, Michel *et al.* don't recommend using a disproportionality method for comparative drug safety analysis beyond basic hypothesis generation. For this purpose, three necessary conditions were identified (equal overall are reporting rate, equal reporting bias and no confounding). These conditions seem difficult to achieve or even verify when using a safety reporting system database (125). Raschi *et al.* strongly encourage the possibility to compare adverse events rates for drugs, under stringently conditions, such as the same therapeutic indication, similar market penetration and utilization, similar time on the market and adjustment to minimize the presence of known confounders (126).

Given the limitations of our study, further investigations are needed to confirm our results.

V. CONCLUSION

The continuously increasing number of ADR spontaneous reports and their systematic archiving and accessing, make early signal detection a major challenge. Using a disproportionality analysis allows for the screening of large databases. However, due to the high frequency of spurious associations, interpretation of disproportionality measures is difficult. In order to compare drugs within the same therapeutic target, we applied a new approach using a disproportionality analysis combined with a cluster analysis.

Our results suggest that antagonizing NMDA-R may lead to neurological and psychiatric disorders as hallucinations and psychotic disorders but also respiratory failures, cardiac arrhythmia, blood pressure, vision, musculoskeletal and gastrointestinal disorders. The robustness of the analysis and the credibility of the results are reinforced by the detection of clusters of specific well-known ADRs to one or two drugs.

This pilot study encourages further research into the possibility of using cluster analysis as a method of establishing drug safety profiles, at least under certain stringent conditions.

DISCUSSION

Les bases de données de pharmacovigilance constituent des mines d'informations pour améliorer la connaissance du profil d'effets indésirables des médicaments. A l'ère du datamining, si les analyses de disproportionnalité permettent la détection précoce de signaux de sécurité, les nombreux biais et bruits de fond ne garantissent pas à ces analyses, une bonne sensibilité et spécificité (15).

Il apparaît donc primordial de mettre en œuvre de nouvelles approches pour explorer ces données. Nous avons ainsi développé une méthode statistique combinant une analyse de disproportionnalité bayésienne (BCPNN), réputée plus sensible, avec une analyse de partitionnement de données (*data clustering*), afin de mettre en évidence le profil d'effets indésirables d'une classe médicamenteuse, mais aussi d'isoler des effets indésirables propres à un ou deux médicaments de la classe. En l'absence de « gold standard », le choix d'une méthode d'analyse de clusters s'est porté vers la méthode de Ward, qui semble donner de meilleurs résultats par rapport aux autres analyses CAH (121).

Ainsi, le profil de sécurité type d'un antagoniste R-NMDA comporterait des troubles psychiatriques tels que des hallucinations ou délires, des troubles neurologiques tels que troubles de la conscience ou convulsions, des arythmies, troubles de la pression artérielle, insuffisances respiratoires, troubles de la miction, de la vision, troubles musculosquelettiques et gastro-intestinaux.

Les autres clusters ont mis en évidence des effets indésirables propres à un seul ou à deux médicaments particuliers, renforçant la robustesse des résultats. En effet, un cluster d'effets indésirables partagés par la kétamine et le dextrométhorphane et un deuxième comportant ceux partagés par l'amantadine et la mémantine étaient attendus. La kétamine et le dextrométhorphane partagent un potentiel d'abus et de dépendance connu, alors que

l’amantadine et la mémantine présentent d’importantes similarités structurales et en termes d’indication (maladies neurodégénératives).

Cependant, plusieurs limites peuvent être discutées. La première est un biais de confusion : il existe en effet une hétérogénéité entre les sous-populations étudiées, étant donné les indications différentes de chacun de ces médicaments. Comme représenté sur la figure 8 en annexe, la répartition des ICSRs des quatre antagonistes des R-NMDA en fonction de l'âge dans VigiBase® montre un pourcentage plus élevé de personnes âgées de plus de 75 ans dans le sous-groupe des patients sous mémantine (56,8 %) et dans celui sous amantadine (23,3 %) par rapport à la kétamine (3,7 %) et au dextrométhorphane (6,2 %). Un échantillonnage stratifié par groupes d’âge (<65 ans, >65 ans) pourrait permettre de s’affranchir de ce biais.

De plus, une des limites de notre analyse réside dans la sélection des effets indésirables issus de signaux de disproportionnalité, ainsi que dans leur regroupement. En effet, la décision d’écarter et de regrouper des effets indésirables repose sur le jugement d’un groupe d’experts pharmacologues. S’il a été démontré que le regroupement d’effet indésirables, est un enjeu majeur étant donné les limites de la terminologie MedDRA® (122), certains auteurs soulignent la subjectivité de cet exercice et mettent en garde contre le risque de résultat biaisé (123). Pour remédier à cette problématique, les questions MedDRA® normalisées (Standarised MedDRA Queries ou SMQ) ont été développées. Issues d’un groupe de travail international et régulièrement mises à jour, les SMQ sont des groupements de termes MedDRA®, au niveau des termes préférentiels (PT), qui se rapportent à une affection médicale précise. Néanmoins, seule une centaine de SMQ sont disponibles à ce jour, ce qui ne permet pas de prétendre à l’exhaustivité.

D’autres biais et limites sont inhérents à toute analyse de disproportionnalité utilisant une base de données de pharmacovigilance (sous déclaration, biais d’indication, de

compétition, de notoriété, biais de dilution, effet Weber, duplication des ICSRs, données manquantes) (124,126). L'existence de ces biais limite l'interprétation des résultats obtenus, mais plusieurs pistes d'amélioration sont envisageables. D'abord, le choix du seuil de significativité impacte le risque de faux positifs. Par ailleurs, l'amélioration de l'exhaustivité (score de complétude VigiGrade®) et de la qualité des informations contenues dans les bases sont des objectifs cruciaux.

Enfin, Michel *et al.* se sont interrogés sur la pertinence des analyses de disproportionnalité, lorsqu'il s'agit de comparer le profil de sécurité de plusieurs médicaments. Ils suggèrent ainsi plusieurs conditions pour une utilisation en ce sens : des taux moyens de déclaration identiques pour chaque médicament, des biais de déclaration identiques et un ajustement sur les éventuels facteurs de confusion (126). Ces conditions semblent néanmoins difficiles à réunir ou à vérifier en pratique. Raschi *et al.* vont plus loin, en proposant d'autres critères comme une indication thérapeutique identique et un temps de mise sur le marché similaire (127).

Au vu des limites discutées, d'autres investigations sont nécessaires pour confirmer nos résultats. L'originalité de la méthode repose néanmoins sur la combinaison d'une analyse de disproportionnalité avec une méthode de partitionnement de données par un algorithme (*data clustering*).

CONCLUSION

THÈSE SOUTENUE PAR : Nhan-taï Pierre LY

TITRE : PROFIL D'EFFETS INDESIRABLES DES ANTAGONISTES R-NMDA : ANALYSE DE CLUSTERS DES SIGNAUX DE DISPROPORTIONNALITE EXTRAITS DE VIGIBASE®

CONCLUSION :

Les antagonistes des R-NMDA font l'objet de nombreuses études dans la prise en charge de diverses pathologies, telles que la douleur. A l'heure actuelle, seuls quatre médicaments sont commercialisés, chacun dans des indications thérapeutiques différentes. Leurs nombreux effets indésirables, notamment de type psychodysleptique, limitent néanmoins leur développement.

Notre analyse de clusters des signaux de disproportionnalité extraits de VIGIBASE® a permis d'isoler des effets indésirables qui correspondraient au profil type d'un antagoniste des R-NMDA. Celui-ci comporte ainsi des troubles psychiatriques et neurologiques attendus, tels que des hallucinations ou des délires, des troubles de la conscience et des convulsions, mais aussi des arythmies, des troubles de la pression artérielle, des insuffisances respiratoires, des troubles de la miction, de la vision, des troubles musculo-squelettiques et gastro-intestinaux. Au contraire, des effets indésirables propres à un ou deux médicaments ont été identifiés. La kétamine et le dextrométhorphane partagent le risque d'abus et de dépendance, mais aussi des effets immuno-allergiques. L'amantadine et la mémantine ont en commun des effets indésirables liés aux personnes âgées, présentant des comorbidités (insuffisances rénale et cardiaque, thromboses artérielle et veineuse, pneumopathies, mais aussi troubles du contrôle des impulsions, etc.). Enfin, les risques d'atteintes hépato-biliaire et uro-néphrologique spécifiques du mésusage chronique de la kétamine, ainsi que certains effets indésirables

caractéristiques de l'amantadine (livedo reticularis) et du dextrométhorphane (pustulose exanthématique aiguë généralisée) ont été identifiés.

L'originalité de la méthode repose sur la classification hiérarchique des effets indésirables par un algorithme (*data clustering*). Cependant, les nombreux biais inhérents à la méthodologie utilisée, rendent l'interprétation des résultats prudente et nécessitent une confirmation par des études plus robustes.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 2/10/19

LE DOYEN

M. le Pr. Michel SEVE

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

LE DIRECTEUR DE THESE :

M. le Dr. Bruno REVOL

LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :

M. le Pr. Christophe RIBUOT

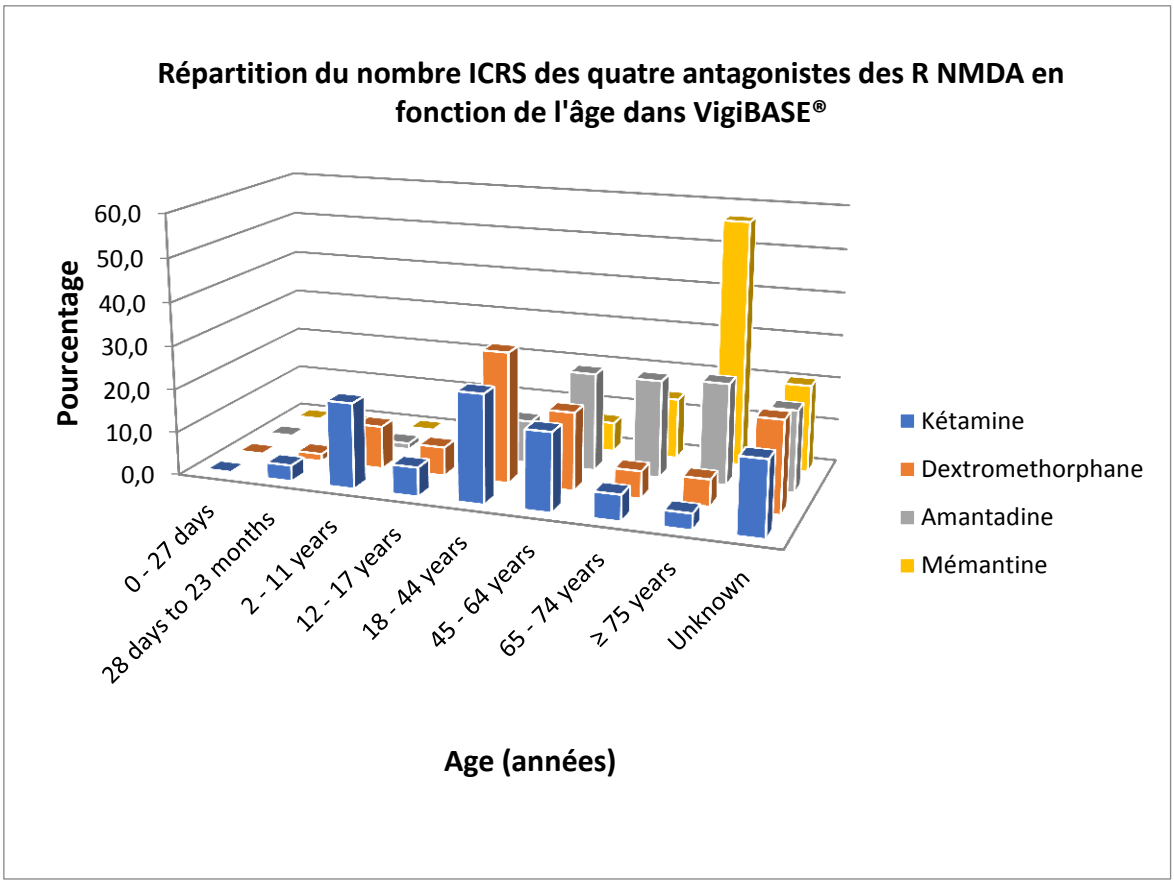

Figure 8 : Répartition des ICSRS des quatre antagonistes des récepteurs NMDA en fonction de l'âge dans VigiBase®

Toxic encephalopathy Encephalopathy	Encephalopathies
Psychomotor hyperactivity Motor dysfunction Movement disorder Akinesia Bradykinesia Dyskinesia Hyperkinesia Hypokinesia Tremor Muscle contractions involuntary Muscle spasticity Hypertonia Myoclonus Clonus Dystonia Pleurothotonus Opisthotonus Postictal state Chorea Choreoathetosis	Movement disorders
Myoclonic epilepsy Partial seizures Petit mal epilepsy Epilepsy Tonic clonic movements Tonic convulsion Generalised tonic-clonic seizure Seizure Status epilepticus	Seizures
Incoherent Repetitive speech Speech disorder Lack of spontaneous speech Logorrhoea Poverty of speech Communication disorder	Speech and language abnormalities
Lethargy Loss of consciousness Sedation Stupor Coma	Disturbances in consciousness

Slow response to stimuli Altered state of consciousness Depressed level of consciousness Somnolence Unresponsive to stimuli	
Serotonin syndrome	Serotonin syndrome
Ataxia Balance disorder Dysstasia Apraxia Dizziness Dizziness postural Coordination abnormal Vertigo	Vestibular syndrome
Circadian rhythm sleep disorder Irregular sleep wake rhythm disorder Hypersomnia Sudden onset of sleep Sleep disorder Insomnia Sopor Nightmare Abnormal dreams Rapid eye movements sleep abnormal Somnambulism Sleep talking	Sleep disturbances
Dependence Drug abuse Drug dependence Drug use disorder Substance abuse Substance use Substance abuser Drug abuser Intentional overdose Product use in unapproved indication Intentional product misuse Drug diversion	Addictive disorders
Dissociation Dissociative disorder Conversion disorder Depersonalisation/derealisation disorder Personality disorder Personality change	Dissociative disorders

Abnormal behaviour Behaviour disorder Social avoidant behaviour Disinhibition Aggression Belligerence Hostility Hypervigilance Paranoia Staring	Abnormal behaviour
Confusional state Disorientation Persecutory delusion Delusion Jealous delusion Delirium	Deliria
Depression Apathy Major depression Depressed mood Tearfulness Listless Flat affect Hypomania Euphoric mood Mania Anger Dysphoria Suicide attempt Intentional self-injury Suicidal ideation Completed suicide Cyclothymic disorder	Mood disorders
Nervousness Agitation Anxiety Neurosis Feeling jittery	Anxiety
Mental status changes Psychiatric decompensation Acute psychosis Substance-induced psychotic disorder Psychotic disorder Schizophreniform disorder	Psychotic disorders

Hallucination, auditory Hallucinations, mixed Hallucination Hallucination, visual Illusion Thinking abnormal Hallucination, tactile	Hallucination
Dopamine dysregulation syndrome Gambling disorder Obsessive-compulsive disorder Obsessive thoughts Compulsive shopping Gambling Libido increased Hypersexuality Impulse-control disorder Impulsive behaviour	Impulse control disorders
Procedural hypotension Sedation complication Airway complication of anaesthesia Anaesthetic complication Anaesthetic complication neurological Delayed recovery from anaesthesia	Anaesthetic and allied procedural complications
Anaphylactic shock Anaphylactoid reaction Anaphylactoid shock Drug hypersensitivity Type I hypersensitivity Anaphylactic reaction Allergy test positive Skin test negative Skin test positive	Allergic conditions
Muscle rigidity Muscle tightness Muscle twitching Musculoskeletal stiffness Posture abnormal Torticollis Trismus Rhabdomyolysis Blood creatine phosphokinase increased	Musculoskeletal disorders
Diabetes insipidus	Diabetes insipidus
Inappropriate antidiuretic hormone secretion	Inappropriate antidiuretic hormone secretion

Bronchospasm Laryngospasm Bronchospasm paradoxical Stridor Obstructive airways disorder Choking Choking sensation Pharyngeal swelling Respiratory distress Respiratory arrest Respiratory depression Respiratory failure Bradypnoea Tachypnoea Hypopnoea Hypoventilation Apnoea Hyperventilation Hypoxia Respiratory acidosis Hypercapnia Respiratory disorder Aspiration Respiratory rate decreased Respiratory rate increased Acute pulmonary oedema Acute respiratory distress syndrome Pulmonary congestion Pulmonary oedema	Respiratory failures
Pneumonia aspiration Pneumonia	Pneumoniae
Cystitis haemorrhagic Cystitis noninfective Cystitis ulcerative Ureteric obstruction Hydronephrosis	Ureteric and bladder disorders
Renal impairment Oliguria Blood creatinine increased Blood urea increased Creatinine renal clearance decreased	Renal failure
Micturition disorder Micturition urgency	Micturition disorder

Pollakiuria Dysuria Incontinence Urinary incontinence Urinary retention	
Urinary tract infection Cystitis	Urinary tract infections
Sinus bradycardia Sinus node dysfunction Sinus tachycardia Supraventricular extrasystoles Supraventricular tachycardia Atrial fibrillation Extrasystoles Nodal arrhythmia Arrhythmia Bradycardia Tachycardia Bradyarrhythmia Heart rate decreased Heart rate increased Atrioventricular block Atrioventricular block first degree Atrioventricular block second degree Atrioventricular block complete Bundle branch block left Bundle branch block right Pulseless electrical activity Torsade de pointes Ventricular extrasystoles Ventricular fibrillation Cardio-respiratory arrest Ventricular tachycardia Cardiac arrest QRS axis abnormal Electrocardiogram QRS complex prolonged Electrocardiogram QT prolonged	Cardiac arrhythmia
Cardiac failure Cardiogenic shock	Cardiac failure
Corneal oedema Corneal disorder Keratitis	Corneal disorders
Pupillary reflex impaired	Pupil disorders

Pupils unequal Miosis Mydriasis	
Vision blurred Visual acuity reduced Visual impairment Diplopia	Vision disorders
Nystagmus	Nystagmus
Biliary dilatation Cholangitis Cholangitis sclerosing Cholestasis	Biliary disease
Hepatic function abnormal Hepatocellular injury Liver injury Liver function test abnormal Transaminases increased Liver transplant	Hepatic disorders
Pancreatitis Pancreatitis acute Lipase increased	Pancreatic disorders
Anal incontinence Diarrhoea Eructation Retching Volvulus Vomiting Constipation Dry mouth Dysphagia Faecaloma Ileus Salivary hypersecretion	Gastrointestinal disorders
Erythema Fixed eruption Generalised erythema Rash Rash erythematous Rash maculo-papular	Rash
Acute generalised exanthematous pustulosis	Acute generalised exanthematous pustulosis
Pemphigoid	Pemphigoid
Angioedema Face oedema	Angioedema

Periorbital oedema Eyelid oedema Lip oedema Lip swelling Oedema mouth	
Urticaria	Urticaria
Pulmonary embolism Deep vein thrombosis	Venous thromboembolism
Cerebellar infarction Cerebral haemorrhage Cerebral ischaemia Cerebrovascular accident Haemorrhagic stroke Lacunar infarction Transient ischaemic attack	Central nervous system vascular disorders
Hypertensive crisis Hypotension Hypertension Blood pressure decreased Blood pressure diastolic decreased Blood pressure systolic increased Blood pressure increased Orthostatic hypotension Circulatory collapse Shock	Blood pressure disorders
Peripheral ischaemia Raynaud's phenomenon	Peripheral vascular disorders
Livedo reticularis	Livedo reticularis
Gravitational oedema Oedema Oedema peripheral Peripheral swelling	Œdema

Table S1: Distribution of ADRs selected into AECs

BIBLIOGRAPHIE

1. Rogers AS. Adverse drug events: identification and attribution. Drug Intell Clin Pharm. nov 1987;21(11):915‑20.

2. Onakpoya IJ. Rare adverse events in clinical trials: understanding the rule of three. BMJ Evid-Based Med. févr 2018;23(1):6.

3. Bonnes pratiques de pharmacovigilance - ANSM. Février 2018.

4. Montastruc J-L, Sommet A, Montastruc F, Moulis G, Bagheri H, Damase-michel C, et al. Pharmacoepidemiology: definition, methods and applications. Bull Acad Natl Med. mars 2015;199(2‑3):263‑73; discussion 273.

5. Do C, Huyghe E, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Bagheri H. Statins and erectile dysfunction: results of a case/non-case study using the French Pharmacovigilance System Database. Drug Saf. 2009;32(7):591‑7.

6. Price J. What Can Big Data Offer the Pharmacovigilance of Orphan Drugs? Clin Ther. déc 2016;38(12):2533‑45.

7. Vilar S, Friedman C, Hripcsak G. Detection of drug–drug interactions through data mining studies using clinical sources, scientific literature and social media. Brief Bioinform. 17 févr 2017;19(5):863‑77.

8. Lindquist M. VigiBase, the WHO global ICSR database system: basic facts. Drug Inf J - DRUG INF J. 1 janv 2008;42:409‑19.

9. New VigiFlow. working with the DATA ENTRY section.

10. Bergvall T, Norén GN, Lindquist M. vigiGrade: A Tool to Identify Well-Documented Individual Case Reports and Highlight Systematic Data Quality Issues. Drug Saf. 2014;37(1):65‑77.

11. Guide d'introduction à MedDRA Version 21.1.

12. Meyboom R. Principles of Signal Detection in Pharmacovigilance. Drug Saf. juin 1997;16(6):355‑65.

13. Faillie J-L, Babai S, Crépin S, Bres V, Laroche M-L, Le Louet H, et al. Pancreatitis associated with the use of GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors: a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database. Acta Diabetol. 2014;51(3):491‑7.

14. Faillie J-L, Azoulay L, Patenaude V, Hillaire-Buys D, Suissa S. Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: cohort study. BMJ. 24 avr 2014;348:g2780.

15. Wahab I. Sequence Symmetry Analysis and Disproportionality Analyses: What Percentage of Adverse Drug Reaction do they Signal? Adv Pharmacoepidemiol Drug Saf. 1 janv 2013;02.

16. Hauben M, van Puijenbroek EP. Evaluation of suspected adverse drug reactions. JAMA. 16 mars 2005;293(11):1324; author reply 1324-1325.

17. Robert E, Löfkvist E, Mauguiere F. Valproate and spina bifida. Lancet Lond Engl. 15 déc 1984;2(8416):1392.

18. Szarfman A, Machado SG, O'Neill RT. Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database. Drug Saf. 2002;25(6):381‑92.

19. Bate A. Bayesian confidence propagation neural network. Drug Saf. 2007;30(7):623‑5.

20. Stricker BH, Tijssen JG. Serum sickness-like reactions to cefaclor. J Clin Epidemiol. oct 1992;45(10):1177‑84.

21. Zhao J, Karlsson I, Asker L, Boström H. Applying Methods for Signal Detection in Spontaneous Reports to Electronic Patient Records. 2013.

22. Lindquist M, Ståhl M, Bate A, Edwards IR, Meyboom RH. A retrospective evaluation of a data mining approach to aid finding new adverse drug reaction signals in the WHO international database. Drug Saf. déc 2000;23(6):533‑42.

23. Norén GN, Hopstadius J, Bate A. Shrinkage observed-to-expected ratios for robust and transparent large-scale pattern discovery. Stat Methods Med Res. févr 2013;22(1):57‑69.

24. Candore G, Juhlin K, Manlik K, Thakrar B, Quarcoo N, Seabroke S, et al. Comparison of statistical signal detection methods within and across spontaneous reporting databases. Drug Saf. juin 2015;38(6):577‑87.

25. Puijenbroek EP van, 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(1):3‑10.

26. Almenoff JS, LaCroix KK, Yuen NA, Fram D, DuMouchel W. Comparative performance of two quantitative safety signalling methods: implications for use in a pharmacovigilance department. Drug Saf. 2006;29(10):875‑87.

27. Pham M, Cheng F, Ramachandran K. A Comparison Study of Algorithms to Detect Drug-Adverse Event Associations: Frequentist, Bayesian, and Machine-Learning Approaches. Drug Saf. juin 2019;42(6):743‑50.

28. Hauben M, Bate A. Decision support methods for the detection of adverse events in post-marketing data. Drug Discov Today. avr 2009;14(7‑8):343‑57.

29. Murtagh F, Legendre P. Ward's Hierarchical Clustering Method: Clustering Criterion and Agglomerative Algorithm. 27 nov 2011;

30. Paul Jaccard. Etude de la distribution florale dans une portion des Alpes et du Jura. Bull Soc Vaudoise Sci Nat. janv 1901;37(142):547‑79.

31. Hennig C. Cluster-wise assessment of cluster stability. Comput Stat Data Anal. 15 sept 2007;52(1):258‑71.

32. Hennig C. Dissolution point and isolation robustness: Robustness criteria for general cluster analysis methods. J Multivar Anal. 1 juill 2008;99(6):1154‑76.

33. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. Pharmacol Rev. sept 2010;62(3):405‑96.

34. Nishi M, Hinds H, Lu HP, Kawata M, Hayashi Y. Motoneuron-specific expression of NR3B, a novel NMDA-type glutamate receptor subunit that works in a dominant-negative manner. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 1 déc 2001;21(23):RC185.

35. Chatterton JE, Awobuluyi M, Premkumar LS, Takahashi H, Talantova M, Shin Y, et al. Excitatory glycine receptors containing the NR3 family of NMDA receptor subunits. Nature. 14 févr 2002;415(6873):793‑8.

36. Hansen KB, Yi F, Perszyk RE, Furukawa H. Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors. -. J Gen Physiol. 6 août 2018;150(8):1081‑105.

37. Krzystanek M, Pałasz A. NMDA Receptor Model of Antipsychotic Drug-Induced Hypofrontality. Int J Mol Sci. janv 2019;20(6):1442.

38. Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. N Engl J Med. 3 mars 1994;330(9):613‑22.

39. Bozic M, Valdivielso JM. The potential of targeting NMDA receptors outside the CNS. Expert Opin Ther Targets. mars 2015;19(3):399‑413.

40. Lees KR. Cerestat and other NMDA antagonists in ischemic stroke. Neurology. nov 1997;49(5 Suppl 4):S66-69.

41. Ghasemi M, Schachter SC. The NMDA receptor complex as a therapeutic target in epilepsy: a review. Epilepsy Behav EB. déc 2011;22(4):617‑40.

42. Dumas Sébastien J., Bru-Mercier Gilles, Courboulin Audrey, Quatredeniers Marceau, Rücker-Martin Catherine, Antigny Fabrice, et al. NMDA-Type Glutamate Receptor Activation Promotes Vascular Remodeling and Pulmonary Arterial Hypertension. Circulation. 29 mai 2018;137(22):2371‑89.

43. Hoyte L, Barber PA, Buchan AM, Hill MD. The rise and fall of NMDA antagonists for ischemic stroke. Curr Mol Med. mars 2004;4(2):131‑6.

44. Chen H-SV, Lipton SA. The chemical biology of clinically tolerated NMDA receptor antagonists. J Neurochem. 2006;97(6):1611‑26.

45. Mion G. Histoire de la kétamine et du psychédélisme. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. 175(7):661‑4.

46. Traynor K. Esketamine nasal spray approved for treatment-resistant depression. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 17 avr 2019;76(9):573.

47. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphs L, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. Am J Psychiatry. 01 2018;175(7):620‑30.

48. Maurset A, Skoglund LA, Hustveit O, Oye I. Comparison of ketamine and pethidine in experimental and postoperative pain. Pain. janv 1989;36(1):37‑41.

49. Persson J, Hasselström J, Wiklund B, Heller A, Svensson JO, Gustafsson LL. The analgesic effect of racemic ketamine in patients with chronic ischemic pain due to lower extremity arteriosclerosis obliterans. Acta Anaesthesiol Scand. août 1998;42(7):750‑8.

50. Mao J, Price DD, Hayes RL, Lu J, Mayer DJ, Frenk H. Intrathecal treatment with dextrorphan or ketamine potently reduces pain-related behaviors in a rat model of peripheral mononeuropathy. Brain Res. 5 mars 1993;605(1):164‑8.

51. Hartrick CT, Wise JJ, Patterson JS. Preemptive intrathecal ketamine delays mechanical hyperalgesia in the neuropathic rat. Anesth Analg. mars 1998;86(3):557‑60.

52. Mion G, Rüttimann M, Daniel L. Kétamine à doses infra-anesthésiques pour le traitement d’une douleur de type neuropathique. Ann Francaises Anesth Reanim - ANN FR ANESTH REANIM. 31 déc 1997;16:81‑2.

53. Wood T, Sloan R. Successful use of ketamine for central pain. Palliat Med. janv 1997;11(1):57.

54. Guillou N, Tanguy M, Seguin P, Branger B, Campion J-P, Mallédant Y. The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery. Anesth Analg. sept 2003;97(3):843‑7.

55. Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, Casuccio A. Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study. J Pain Symptom Manage. oct 2000;20(4):246‑52.

56. Himmelseher S, Kochs E. Neuroprotection by ketamine. Anaesth Pain Intensive Care Emerg Med — APICE. 2004;893‑901.

57. Fang Y, Wang X. Ketamine for the treatment of refractory status epilepticus. Seizure. août 2015;30:14‑20.

58. Goyal S, Agrawal A. Ketamine in status asthmaticus: A review. Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med. 2013;17(3):154‑61.

59. Short B, Fong J, Galvez V, Shelker W, Loo CK. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. Lancet Psychiatry. 2018;5(1):65‑78.

60. Critchlow DG. A case of ketamine dependence with discontinuation symptoms. Addict Abingdon Engl. août 2006;101(8):1212‑3.

61. Bokor G, Anderson PD. Ketamine: an update on its abuse. J Pharm Pract. déc 2014;27(6):582‑6.

62. Li L, Vlisides PE. Ketamine: 50 Years of Modulating the Mind. Front Hum Neurosci. 2016;10:612.

63. Canning BJ. Central Regulation of the Cough Reflex: Therapeutic Implications. Pulm Pharmacol Ther. avr 2009;22(2):75‑81.

64. Duedahl TH, Rømsing J, Møiniche S, Dahl JB. A qualitative systematic review of peri-operative dextromethorphan in post-operative pain. Acta Anaesthesiol Scand. janv 2006;50(1):1‑13.

65. King MR, Ladha KS, Gelineau AM, Anderson TA. Perioperative Dextromethorphan as an Adjunct for Postoperative Pain: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Anesthesiology. mars 2016;124(3):696‑705.

66. Carlsson KC, Hoem NO, Moberg ER, Mathisen LC. Analgesic effect of dextromethorphan in neuropathic pain. Acta Anaesthesiol Scand. mars 2004;48(3):328‑36.

67. Siu A, Drachtman R. Dextromethorphan: A review of N-methyl-D-aspartate receptor antagonist in the management of pain. CNS Drug Rev. 1 mars 2007;13(1):96‑106.

68. Werling LL, Lauterbach EC, Calef U. Dextromethorphan as a potential neuroprotective agent with unique mechanisms of action. The Neurologist. sept 2007;13(5):272‑93.

69. Zhang Y, Britto MR, Valderhaug KL, Wedlund PJ, Smith RA. Dextromethorphan: enhancing its systemic availability by way of low-dose quinidine-mediated inhibition of cytochrome P4502D6. Clin Pharmacol Ther. juin 1992;51(6):647‑55.

70. Taylor CP, Traynelis SF, Siffert J, Pope LE, Matsumoto RR. Pharmacology of dextromethorphan: Relevance to dextromethorphan/quinidine (Nuedexta®) clinical use. août 2016;164:170‑82.

71. Bem JL, Peck R. Dextromethorphan. An overview of safety issues. Drug Saf. 1992;7(3):190‑9.

72. D Wilson M, W Ferguson R, Mazer-Amirshahi M, Litovitz T. Monitoring trends in dextromethorphan abuse using the National Poison Data System: 2000-2010. Clin Toxicol Phila Pa. 1 juin 2011;49:409‑15.

73. Mutschler J, Koopmann A, Grosshans M, Hermann D, Mann K, Kiefer F. Dextromethorphan Withdrawal and Dependence Syndrome. Dtsch Ärztebl Int. juill 2010;107(30):537‑40.

74. Hubsher G, Haider M, Okun M. Amantadine: The Journey from Fighting Flu to Treating Parkinson Disease. Neurology. 3 avr 2012;78:1096‑9.

75. Jamero dana, Borghol Amne, Vo Nina. The Emerging Role of NMDA Antagonists in Pain Management. Pain Manag. mai 2011;

76. Pud D, Eisenberg E, Spitzer A. The efficacy of the NMDA receptor antagonist amantadine in the treatment of neuropathic cancer pain: A double blind, randomized, placebo-controlled trial. Eur J Cancer. 1 sept 1997;33:S53.

77. Bujak-Giżycka B, Kącka K, Suski M, Olszanecki R, Madej J, Dobrogowski J, et al. Beneficial Effect of Amantadine on Postoperative Pain Reduction and Consumption of Morphine in Patients Subjected to Elective Spine Surgery. Pain Med. mars 2012;13(3):459‑65.

78. Fukui S, Komoda Y, Nosaka S. Clinical application of amantadine, an NMDA antagonist, for neuropathic pain. J Anesth. 1 août 2001;15(3):179‑81.

79. Raupp-Barcaro IF, Vital MA, Galduróz JC, Andreatini R, Raupp-Barcaro IF, Vital MA, et al. Potential antidepressant effect of amantadine: a review of preclinical studies and clinical trials. Braz J Psychiatry. déc 2018;40(4):449‑58.

80. Mohammadi M-R, Kazemi M-R, Zia E, Rezazadeh S-A, Tabrizi M, Akhondzadeh S. Amantadine versus methylphenidate in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind trial. Hum Psychopharmacol. nov 2010;25(7‑8):560‑5.

81. Hosenbocus S, Chahal R. Amantadine: A Review of Use in Child and Adolescent Psychiatry. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry. févr 2013;22(1):55‑60.

82. Perez-Lloret S, Rascol O. Efficacy and safety of amantadine for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia. J Neural Transm. 1 mars 2018;125:1‑14.

83. Sartori M, Pratt CM, Young JB. Torsade de Pointe. Malignant cardiac arrhythmia induced by amantadine poisoning. Am J Med. août 1984;77(2):388‑91.

84. Cattoni J, Parekh R. Acute respiratory distress syndrome: A rare presentation of amantadine toxicity. Am J Case Rep. 2 janv 2014;15:1‑3.

85. Schwartz M, Patel M, Kazzi Z, Morgan B. Cardiotoxicity after massive amantadine overdose. J Med Toxicol Off J Am Coll Med Toxicol. sept 2008;4(3):173‑9.

86. Rahimzadeh P, Imani F, Nikoubakht N. A Comparative Study on the Efficacy of Oral Memantine and Placebo for Acute Postoperative Pain in Patients Undergoing Dacryocystorhinostomy (DCR). Anesth Pain Med. avr 2017;7(3).

87. Schley M, Topfner S, Wiech K, Schaller HE, Konrad CJ. Continuous brachial plexus blockade in combination with the NMDA receptor antagonist memantine prevents phantom pain in acute traumatic upper limb amputees. Euro J Pain. avr 2007;11(3):299‑308.

88. Morel V, Joly D, Villatte C, Dubray C. Memantine before Mastectomy Prevents Post-Surgery Pain: A Randomized, Blinded Clinical Trial in Surgical Patients. PLoS One. avr 2016;11(4).

89. Pickering G, Morel V. Memantine for the treatment of general neuropathic pain: a narrative review. Fundam Clin Pharmacol. févr 2018;32(1):4‑13.

90. Lipton SA. The molecular basis of memantine action in Alzheimer's disease and other neurologic disorders: low-affinity, uncompetitive antagonism. Curr Alzheimer Res. avr 2005;2(2):155‑65.

91. Assarzadegan F, Sistanizad M. Tolerability and Efficacy of Memantine as Add on Therapy in Patients with Migraine. Iran J Pharm Res IJPR. 2017;16(2):791‑7.

92. Thomas SJ, Grossberg GT. Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias. Clin Interv Aging. 2009;4:367‑77.

93. Chen H-SV, Lipton SA. Mechanism-Based Development of Memantine as a Therapeutic Agent in Treating Alzheimer's Disease and Other Neurologic Disorders: Low-Affinity, Uncompetitive Antagonism with Fast Off-Rate. Drug Discov Res. 2006;439‑64.

94. Kotermanski SE, Wood JT, Johnson JW. Memantine binding to a superficial site on NMDA receptors contributes to partial trapping. J Physiol. 1 oct 2009;587(Pt 19):4589‑604.

95. Chen H-SV, Lipton SA. Pharmacological implications of two distinct mechanisms of interaction of memantine with N-methyl-D-aspartate-gated channels. J Pharmacol Exp Ther. sept 2005;314(3):961‑71.

96. Jonkman K, Dahan A, van de Donk T, Aarts L, Niesters M, van Velzen M. Ketamine for pain. F1000Research. 2017;6.

97. Allen CA, Ivester JR. Low-Dose Ketamine for Postoperative Pain Management. J Perianesthesia Nurs Off J Am Soc PeriAnesthesia Nurses. août 2018;33(4):389‑98.

98. Zarate CA, Niciu MJ. Ketamine for depression: evidence, challenges and promise. World Psychiatry. 2015;14(3):348‑50.

99. Aiyer R, Mehta N, Gungor S, Gulati A. A Systematic Review of NMDA Receptor Antagonists for Treatment of Neuropathic Pain in Clinical Practice. Clin J Pain. 2018;34(5):450‑67.

100. Ghalaenovi H, Fattahi A, Koohpayehzadeh J, Khodadost M, Fatahi N, Taheri M, et al. The effects of amantadine on traumatic brain injury outcome: a double-blind, randomized, controlled, clinical trial. Brain Inj. 2018;32(8):1050‑5.

101. Kreutzwiser D, Tawfic QA. Expanding Role of NMDA Receptor Antagonists in the Management of Pain. CNS Drugs. avr 2019;33(4):347‑74.

102. Ward JH. Hierarchical Grouping to Optimize an Objective Function. In 1963.

103. R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL https://www.R-project.org/.

104. Reissig CJ, Carter LP, Johnson MW, Mintzer MZ, Klinedinst MA, Griffiths RR. High doses of dextromethorphan, an NMDA antagonist, produce effects similar to classic hallucinogens. Psychopharmacology (Berl). sept 2012;223(1):1‑15.

105. Tampi RR, van Dyck CH. Memantine: efficacy and safety in mild-to-severe Alzheimer's disease. Neuropsychiatr Dis Treat. avr 2007;3(2):245‑58.

106. Nahm WK, Philpot BD, Adams MM, Badiavas EV, Zhou LH, Butmarc J, et al. Significance of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-mediated signaling in human keratinocytes. J Cell Physiol. août 2004;200(2):309‑17.

107. Miglio G, Dianzani C, Fallarini S, Fantozzi R, Lombardi G. Stimulation of N-methyl-D-aspartate receptors modulates Jurkat T cell growth and adhesion to fibronectin. Biochem Biophys Res Commun. 21 sept 2007;361(2):404‑9.

108. Leung JC, Travis BR, Verlander JW, Sandhu SK, Yang S-G, Zea AH, et al. Expression and developmental regulation of the NMDA receptor subunits in the kidney and cardiovascular system. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. oct 2002;283(4):R964-971.

109. Patton AJ, Genever PG, Birch MA, Suva LJ, Skerry TM. Expression of an N-methyl-D-aspartate-type receptor by human and rat osteoblasts and osteoclasts suggests a novel glutamate signaling pathway in bone. Bone. juin 1998;22(6):645‑9.

110. Seeber S, Becker K, Rau T, Eschenhagen T, Becker CM, Herkert M. Transient expression of NMDA receptor subunit NR2B in the developing rat heart. J Neurochem. déc 2000;75(6):2472‑7.

111. Morhenn VB, Waleh NS, Mansbridge JN, Unson D, Zolotorev A, Cline P, et al. Evidence for an NMDA receptor subunit in human keratinocytes and rat cardiocytes. Eur J Pharmacol. 16 août 1994;268(3):409‑14.

112. Parisi E, Almadén Y, Ibarz M, Panizo S, Cardús A, Rodriguez M, et al. N-methyl-D-aspartate receptors are expressed in rat parathyroid gland and regulate PTH secretion. Am J Physiol Renal Physiol. juin 2009;296(6):F1291-1296.

113. Gill SS, Pulido OM. Glutamate receptors in peripheral tissues: current knowledge, future research, and implications for toxicology. Toxicol Pathol. avr 2001;29(2):208‑23.

114. Lin YJ, Bovetto S, Carver JM, Giordano T. Cloning of the cDNA for the human NMDA receptor NR2C subunit and its expression in the central nervous system and periphery. Brain Res Mol Brain Res. 31 déc 1996;43(1‑2):57‑64.

115. Gonzalez-Cadavid NF, Ryndin I, Vernet D, Magee TR, Rajfer J. Presence of NMDA receptor subunits in the male lower urogenital tract. J Androl. août 2000;21(4):566‑78.

116. Ma M-C, Huang H-S, Chen Y-S, Lee S-H. Mechanosensitive N-methyl-D-aspartate receptors contribute to sensory activation in the rat renal pelvis. Hypertens Dallas Tex 1979. nov 2008;52(5):938‑44.

117. Lessenger JE, Feinberg SD. CLINICAL REVIEW Abuse of Prescription and Over-the-Counter.

118. Peragallo JH, Biousse V, Newman NJ. Ocular manifestations of drug and alcohol abuse. Curr Opin Ophthalmol. 2013;24(6):566‑73.

119. Otero Rivas MM, Sánchez Sambucety P, García-Ruiz de Morales JM, Pérez Paredes G, Rodríguez Prieto MA. Acute generalized exanthematous pustulosis due to dextromethorphan. Dermatol Online J. 16 oct 2013;19(10):20030.

120. Laura Ferreira, David B Hitchcock. A Comparison of Hierarchical Methods for Clustering Functional Data: Commun Stat - Simul Comput. 2009;38(9):1925‑49.

121. Bousquet C, Lagier G, Lillo-Le Louët A, Le Beller C, Venot A, Jaulent M-C. Appraisal of the MedDRA conceptual structure for describing and grouping adverse drug reactions. Drug Saf. 2005;28(1):19‑34.

122. Almenoff J, Tonning JM, Gould AL, Szarfman A, Hauben M, Ouellet-Hellstrom R, et al. Perspectives on the use of data mining in pharmaco-vigilance. Drug Saf. 2005;28(11):981‑1007.

123. Pariente A, Didailler M, Avillach P, Miremont-Salamé G, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, et al. A potential competition bias in the detection of safety signals from spontaneous reporting databases. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010;19(11):1166‑71.

124. Bate A, Evans SJW. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. Pharmacoepidemiol Drug Saf. juin 2009;18(6):427‑36.

125. Michel C, Scosyrev E, Petrin M, Schmouder R. Can Disproportionality Analysis of Post-marketing Case Reports be Used for Comparison of Drug Safety Profiles? Clin Drug Investig. mai 2017;37(5):415‑22.

126. Raschi E, Moretti U, Salvo F, Pariente A, Antonazzo IC, Ponti FD, et al. Evolving Roles of Spontaneous Reporting Systems to Assess and Monitor Drug Safety. Pharmacovigilance. nov 2018;

Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes

Serment de Galien

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Nhan-taï Pierre LY

PROFIL D'EFFETS INDESIRABLES DES ANTAGONISTES R-NMDA : ANALYSE DE CLUSTERS DES SIGNAUX DE DISPROPORTIONNALITE EXTRAITS DE VIGIBASE®

RÉSUMÉ

Les antagonistes des R-NMDA font l'objet de nombreuses études dans la prise en charge de diverses pathologies, telles que la douleur. A l'heure actuelle, seuls quatre médicaments sont commercialisés. Leurs nombreux effets indésirables, notamment de type psychodysleptique, limitent néanmoins leur développement. Notre analyse de clusters a permis d'isoler des effets indésirables qui correspondraient au profil type d'un antagoniste des R-NMDA. Celui-ci comporte ainsi des troubles psychiatriques et neurologiques attendus, tels que des hallucinations ou des délires, mais aussi des arythmies, des troubles de la pression artérielle, des insuffisances respiratoires, des troubles de la miction, de la vision, des troubles musculo-squelettiques et gastro-intestinaux. Au contraire, des effets indésirables propres à un ou deux médicaments ont été identifiés. La kétamine et le dextrométhorphane partagent le risque d'abus et de dépendance, mais aussi des effets immuno-allergiques. L'amantadine et la mémantine ont en commun des effets indésirables liés aux personnes âgées, présentant des comorbidités. Enfin, les risques d'atteintes hépato-bliaire et uro-néphrologique spécifiques du mésusage chronique de la kétamine, ainsi que certains effets indésirables caractéristiques de l'amantadine (livedo reticularis) et du dextrométhorphane (pustulose exanthématique aiguë généralisée) ont été identifiés. L'originalité de la méthode repose sur la classification hiérarchique des effets indésirables par un algorithme (*data clustering*). Cependant, les nombreux biais inhérents à la méthodologie utilisée nécessitent une confirmation par des études plus robustes.

MOTS CLÉS : Antagonistes des Récepteurs NMDA ; Analyse de disproportionnalité ; Analyse de clusters ; Data mining

FILIÈRE : PHARMACIE HOSPITALIERE-PRATIQUE ET RECHERCHE