université de BORDEAUX
Pharmacologie médicale

Instituts thématiques Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale
CR-U1219

MEMOIRE

pour le

MASTER 2 DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Domaine : Sciences, Technologie, Santé - **Mention** : Pharmacologie

Composante : UFR Sciences médicales

Titre du mémoire :

Rôle de l'activité antagoniste α_1-adrénergique et de l'antagonisme 5-HT_{1A} dans la survenue des AVC ischémiques et des AIT dans l'année après une première prescription d'antipsychotiques en France : une étude de cohorte dans l'EGB entre 2009 et 2019

Présenté et soutenu publiquement

Par **Philippe GARCIA**

Sous la direction de **Dr François MONTASTRUC**

Stage effectué du 15/02/2021 au 16/07/2021

Dans le Centre d'Investigation Clinique (CIC) 1436, au sein de l'équipe PEPSS « Pharmacologie En Population cohorteS et biobanqueS », CHU de Toulouse

Service de Pharmacologie Clinique et Médicale

Faculté de Médecine de Toulouse

37, allées Jules Guesde

31000 Toulouse - France

Sommaire

Sommaire **2**

Liste des abréviations **4**

Synopsis **5**

Protocole **8**

1. Titre de l'étude 8
2. Equipe en charge du projet 8
3. Contexte et Justification 10
4. Question de recherche et objectifs 12
   a. Question de recherche : 12
   b. Objectif principal : 12
   c. Objectif secondaire : 12
5. Schéma de l'étude 13
6. Source de données 13
7. Population de l'étude 14
   a. Critères d'inclusion : 14
   b. Critères d'exclusion : 14
8. Variables 15

   Figure 1. Diagramme explicatif de la temporalité du recueil des variables 15

   a. Définition de l'exposition : 15

   Figure 2. Exemple de censure à droite lors de la prescription d'un antipsychotique appartenant à un groupe différent de l'antipsychotique délivré à l'entrée de la cohorte. 16

   Figure 3. Exemple de censure à droite à partir du 1er jour de non-exposition, soit après 40 jours de la dernière délivrance d'un antipsychotique du même groupe que celui délivré à l'entrée de la cohorte. 16

   Tableau 1. Médicaments antipsychotiques inclus dans l'analyse principale de l'étude 17

b. Définition de l'évènement 18
c. Définition des autres variables 18
9. Recueil des données 18
10. Nombre de sujets 18
11. Analyses statistiques 19
a. Description de la population 19
b. Variables recueillies dans l'EGB 19
Tableau 2. Codes CIM-10 des variables considérées 21
Tableau 3. Codes ATC des variables considérées 21
c. Analyse principale : 23
d. Analyses de sensibilité : 23
e. Analyses additionnelles : 24
12. Aspects réglementaires 25
13. Calendrier 26
Tableau 4. Calendrier prévisionnel 26
14. Conflits d'intérêt 27
15. Financements de l'étude 27
16. Remerciements 27
Références 28

Liste des abréviations

AIT : Accident Ischémique Transitoire

ALD : Affections Longue Durée

ATC : Anatomical Therapeutic Chemical (Anatomique, Thérapeutique et Chimique)

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CESREES : Comité Ethique et Scientifique pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé

CIM : Classification Internationale des Maladies

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, version 10

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPP : Comité de Protection des Personnes

DCI : Dénomination Commune Internationale

EGB : Echantillon Généraliste des Bénéficiaires

HR : Hazard Ratio

IC : Intervalle de Confiance

OR : Odds Ratio

VPP : Valeur Prédictive Positive

SMRW : Standardised Mortality Ratio Weighting

SNDS : Système National des données de Santé

Synopsis

Titre de l'étude	Rôle de l'activité antagoniste α_1-adrénergique et de l'antagonisme 5-HT_{1A} dans la survenue des AVC ischémiques et des AIT dans l'année après une première prescription d'antipsychotiques en France : une étude de cohorte dans l'EGB entre 2009 et 2019
Equipe en charge du projet	**Investigateur principal :** Philippe Garcia **Encadrant principal** : Dr François Montastruc **Comité scientifique** : Dr Christel Renoux, Dr Maryse Lapeyre-Mestre, Dr Etienne Very, et Dr Antoine Yrondi
Contexte et Justification	Les antipsychotiques sont largement prescrits en population générale française. Ils constituent une classe pharmacologique hétérogène, sont non-sélectifs, et chacun se fixe différemment sur les récepteurs α_1-adrénergiques ou sérotoninergiques 5-HT_{1A}. Les effets indésirables cardiovasculaires constituent une des principales causes de mortalité chez les patients exposés aux antipsychotiques, notamment par la survenue d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques, dans les premières semaines de prescription. Ceux-ci pourraient s'expliquer par des effets pharmacodynamiques cardiovasculaires précoces (hypotension orthostatique, allongement du QT). Or, une autre classe médicamenteuse présente une augmentation du risque d'AVC précoces, notamment ischémiques : les alpha-bloquants. Ces médicaments agissent notamment par leur blocage fort des récepteurs α_1-adrénergiques et sérotoninergiques 5-HT_{1A}. De plus, l'activation de ces récepteurs dans les artères cérébrales peut entraîner une vasoconstriction. Le blocage de ces récepteurs pourrait donc entraîner une vasodilatation, résultant en une hypoperfusion cérébrale pouvant favoriser la survenue d'AVC ischémiques. A ce jour et à notre connaissance, seules 2 études ont étudié le risque d'AVC ischémiques précoces associé aux antipsychotiques en fonction de ces deux récepteurs, mais elles sont discordantes et présentent plusieurs limites. Nous posons l'hypothèse que les médicaments antipsychotiques possédant un antagonisme 5-HT_{1A} et un fort antagonisme α_1-adrénergique sont associés à un risque plus important d'hospitalisation pour AVC ischémique, que les antipsychotiques sans antagonisme 5-HT_{1A} et avec un faible blocage α_1-adrénergique.

Question de recherche et objectifs	Le risque d'hospitalisations pour AVC ischémique (ou pour accidents ischémiques transitoires (AIT)) dans l'année après une première prescription d'antipsychotique peut-il être relié à la force de l'affinité du blocage α_1-adrénergique ainsi qu'à l'activité antagoniste 5-HT_{1A} de ces médicaments ? L'objectif principal de notre étude est d'évaluer si la prescription des médicaments antipsychotiques ayant une forte affinité α_1-bloquante et une activité antagoniste 5-HT_{1A} est associée à un risque augmenté d'hospitalisation pour AVC ischémique ou AIT dans l'année suivant l'initiation, en comparaison avec la prescription des médicaments antipsychotiques ayant une faible affinité α_1-adrénergique et une absence d'antagonisme 5-HT_{1A} (groupe de référence). L'objectif secondaire de notre étude est d'évaluer les éventuels facteurs liés au risque d'hospitalisation pour AVC ischémique ou pour AIT associés à la prescription incidente de ces deux groupes d'antipsychotiques.
Schéma de l'étude	Etude de cohorte rétrospective, réalisée dans une base de données médico-administrative française sur la période 2009-2019.
Source de données	L'EGB est issu du SNDS et constitue un échantillon représentatif au 1/97ème de la population protégée par l'assurance maladie en France. Anonymisée, elle contient des informations sociodémographiques et médicales, et sur les consommations de soins de santé (hospitalisations, délivrances de médicaments en ambulatoire, …).
Population de l'étude	**Critères d'inclusion :** patients âgés d'au moins 18 ans et ayant présenté une première prescription incidente d'un seul antipsychotique entre le 1er janvier 2009 et le 31/07/2019, suivi pendant 12 mois ou jusqu'au 31/12/2019 **Critères d'exclusion :** antipsychotique dont l'affinité α_1-adrénergique et l'activité 5-HT_{1A} sont non connues, hospitalisation pour maladies cérébrovasculaires avant la date d'inclusion dans la cohorte, prescription d'antipsychotique dans les 12 mois avant la date d'entrée dans la cohorte, patients recevant de la clozapine ou un antipsychotique en intramusculaire, absence d'information dans l'EGB au cours des 12 mois précédent l'inclusion, femmes enceintes
Variables	**Exposition** : patient classé 'exposé' entre la date de délivrance d'un antipsychotique (identifié par code ATC) et 40 jours plus tard si aucune autre délivrance d'antipsychotique n'a lieu entretemps. Classification en 2 groupes d'antipsychotiques (« faiblement α1 bloquants – non antagonistes 5-HT1A » vs. « fortement α1 bloquants – antagonistes 5-HT1A ») **Evènement** : hospitalisation ayant pour diagnostic principal : AVC ischémique (code ATC I63, VPP de 96,28%) ou AIT (G45, 89.53%) **Autres variables :** cf. plan d'analyses statistiques du protocole

Recueil des données	Données de l'EGB disponibles via le portail du SNDS, seront accessibles pour ce projet jusqu'au 31/12/2022.
Nombre de sujets	Environ 33 120 patients pourraient être inclus sur la période 2009-2019
Analyses statistique	Analyses descriptives, calculs de taux d'incidence dans les groupes d'exposition, modèle de Kaplan-Meier, modèle de régression de Cox avec description de facteurs associés au risque d'AVC, analyse principale réalisée sans aveugle et en *As Treated*. Réalisation d'un score de propension en *Standardised Mortality Ratio Weighting* pour les 2 groupes d'exposition. Analyses de sensibilité et additionnelles sont décrites dans le protocole Analyses réalisées sous SAS Enterprise Guide, Excel ou R
Aspects réglementaires	Le CHU de Toulouse dispose d'un accès permanent aux données du SNDS. Etude non interventionnelle sur données existantes, non soumise à la loi dite Jardé ou à l'obligation d'un avis d'un CPP, en accord avec la Loi française.
Calendrier, principales dates	15/12/2020 : projet accepté par la commission SNDS du CHU de Toulouse Janvier – Avril 2021 : affinement du protocole et data management Fin Avril – début Mai 2021 : dépôt du protocole sur http://www.encepp.eu Mai – Juin 2021 : réalisation des analyses statistiques, après le dépôt du protocole Mai – Juillet 2021 : rédaction puis soumission du mémoire du Master II, ainsi que de l'article à visée de publication dans journal à comité de lecture
Conflits d'intérêt - Financements	Pas de conflits d'intérêt des auteurs en lien avec la réalisation de cette étude. Philippe Garcia a bénéficié d'une bourse de recherche de la part du Congrès Français de Psychiatrie pour l'année universitaire 2020-2021
Remerciements	Réseau ReDSiam : pour renseignements sur algorithmes d'identification

Protocole

1. Titre de l'étude

Rôle de l'activité antagoniste α_1-adrénergique et de l'antagonisme 5-HT_{1A} dans la survenue des AVC ischémiques et des AIT dans l'année après une première prescription d'antipsychotiques en France : une étude de cohorte dans l'EGB entre 2009 et 2019

2. Equipe en charge du projet

- **Philippe Garcia :** investigateur principal, conceptualisation du protocole et de la méthodologie, réalisation des analyses statistiques, rédaction du manuscrit original, participation à la rédaction du manuscrit final
    - Department of Medical and Clinical Pharmacology, Centre of PharmacoVigilance and Pharmacoepidemiology, Toulouse University Hospital, Faculty of Medicine, Toulouse, France
    - CIC 1436, Team PEPSS « Pharmacologie En Population cohorteS et biobanqueS », Toulouse University Hospital, France
    - E-mail : garcia.ph@chu-toulouse.fr
    - ORCID iD : https://orcid.org/0000-0002-4999-7628

- **Dr François Montastruc :** investigateur principal, encadrant principal, conceptualisation du protocole et de la méthodologie, rédaction du manuscrit original, participation à la rédaction du manuscrit final
    - Department of medical and clinical pharmacology, centre of pharmacovigilance and pharmacoepidemiology, toulouse university hospital (CHU), faculty of medicine, 31000 Toulouse, France
    - CIC 1436, Team PEPSS « Pharmacologie En Population cohorteS et biobanqueS », Toulouse University Hospital, France
    - E-mail : francois.montastruc@univ-tlse3.fr
    - ORCID iD : https://orcid.org/0000-0001-7056-8126

- **Dr Maryse Lapeyre-Mestre :** Comité scientifique, participation à la conceptualisation du protocole et de la méthodologie, participation à la rédaction du manuscrit original et final
    - Department of medical and clinical pharmacology, centre of pharmacovigilance and pharmacoepidemiology, toulouse university hospital (CHU), faculty of medicine, 31000 Toulouse, France
    - CIC 1436, Team PEPSS « Pharmacologie En Population cohorteS et biobanqueS », Toulouse University Hospital, France
    - E-mail : maryse.lapeyre-mestre@univ-tlse3.fr
    - ORCID iD : https://orcid.org/0000-0002-5494-5873

- **Dr Antoine Yrondi :** Comité scientifique, analyse critique des résultats, participation à la rédaction et à l'analyse critique du manuscrit final
    - Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, Centre Expert Dépression Résistante FondaMental, CHU de Toulouse, Hôpital Purpan
    - ToNIC Toulouse NeuroImaging Center, Université de Toulouse, INSERM, UPS, Toulouse, France.
    - E-mail : antoineyrondi@gmail.com

- **Dr Etienne Very :** Comité scientifique, analyse critique des résultats, participation à la rédaction et à l'analyse critique du manuscrit final
    - Service de Psychiatrie et Psychologie, Hôpital de Psychiatrie, CHU de Toulouse, Hôpital Purpan, 31000 Toulouse, France
    - ToNIC, Toulouse NeuroImaging Center, Université de Toulouse, INSERM UMR 1214, CHU PURPAN - Pavillon BAUDOT, 31024, Toulouse, France.
    - E-mail : etienne.very@chu-toulouse.fr

- **Dr Christel Renoux :** Comité scientifique, analyse critique des résultats, participation à la rédaction et à l'analyse critique du manuscrit final
    - Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, Montreal, Canada.
    - Centre for Clinical Epidemiology, Lady Davis Institute for Medical Research, Jewish General Hospital, Montreal, Canada.
    - Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University, Montreal, Canada.
    - E-mail : christel.renoux@mcgill.ca

3. Contexte et Justification

Les antipsychotiques sont des médicaments qui sont largement prescrits en population générale. En France et en 2013, leur prévalence se situait aux alentours de 2% de la population, et l'incidence de leur utilisation était d'environ 0,66% de la population par an.[1] Les antipsychotiques sont principalement indiqués dans le traitement de la schizophrénie, des épisodes maniaques associés aux troubles bipolaires, ou dans le traitement de courte durée des symptômes psycho-comportementaux de la démence, mais leur prescription hors AMM est fréquente.[2]

Les antipsychotiques constituent une classe pharmacologique hétérogène, principalement caractérisée par leur action antagoniste au niveau des récepteurs dopaminergiques D2 (principalement pour les antipsychotiques dits « typiques » ou de première génération) ou d'antagonisme conjoint sur les récepteurs dopaminergiques D2 et sérotoninergiques 5-HT_{2A} (antipsychotiques « atypiques » ou de deuxième génération). Néanmoins, cette distinction « typiques » / « atypiques » n'est pas consensuelle, et ne se base pas sur des considérations pharmacologiques ou biochimiques claires.[3] De plus, ces médicaments sont pharmacologiquement non-sélectifs, et chacun de ces antipsychotiques peut présenter un profil différent d'affinités et d'action sur d'autres récepteurs, tels que les récepteurs α_1-adrénergiques ou sérotoninergiques 5-HT_{1A}.[4,5,6]

Comme tous les médicaments, les antipsychotiques peuvent entraîner des effets indésirables. Les plus communs sont le risque de sédation, de syndromes extrapyramidaux, de prise de poids, de syndromes métaboliques.[7] Il existe aussi des risques d'effets indésirables graves, telles que certains effets indésirables cardiovasculaires. Cette dernière catégorie constitue l'une des principales causes de mortalité chez les patients exposés aux antipsychotiques, notamment par l'augmentation de l'incidence des infarctus du myocarde ou d'accidents vasculaires cérébraux (AVC).[8]

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer les AVC ischémiques avec les antipsychotiques. Les effets pharmacodynamiques cardiovasculaires (survenue d'hypotensions orthostatiques, allongement du QT) pourraient expliquer la survenue des AVC précoces (dans les premières semaines de l'exposition) alors que les effets métaboliques (obésité, syndrome métabolique) pourraient expliquer les AVC survenant de manière tardive (plusieurs mois après).[9]

Une autre classe médicamenteuse présente une augmentation du risque d'AVC notamment ischémiques : les alpha-bloquants. Ce risque survient principalement durant les

premières semaines de l'instauration du traitement par α-bloquants.[10] Ces médicaments agissent notamment par leur blocage important des récepteurs α_1-adrénergiques et sérotoninergiques 5-HT_{1A}.[11] Or, les artères cérébrales possèdent des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} et α_1-adrénergiques, dont l'activation peut entrainer une vasoconstriction.[12] Le blocage de ces récepteurs pourrait donc entraîner une vasodilatation, résultant en une hypoperfusion cérébrale pouvant favoriser la survenue d'AVC ischémiques.[13]

On peut donc supposer que la survenue d'AVC ischémiques précoces sous antipsychotiques comme sous α-bloquants est liée au moins en partie à ces activités α_1-adrénergiques et 5-HT_{1A}.

A ce jour et à notre connaissance, seules 2 études ont étudié le risque d'AVC ischémiques associé aux antipsychotiques en fonction de ces deux récepteurs :

- La première, une étude cas-témoin nichée dans une cohorte, a étudié en analyse secondaire la participation de l'activité α_1-bloquante dans la survenue de ce risque sans la mettre en évidence de manière statistiquement significative (fortes affinités α_1-adrénergiques *vs.* faibles affinités : OR 1.1 [CI 0.9–1.4]).[14] Néanmoins cette étude présente plusieurs limites : elle présentait potentiellement une faible puissance statistique, n'incluait que des patients âgés de plus de 50 ans ne permettant pas de généraliser les résultats à l'ensemble de la population générale, et la méthode de détection des AVC dans cette base de données n'avait pas fait mention de validation dans la littérature, et surtout, les étiologies d'AVC (ischémiques et hémorragiques) étaient regroupées.
- La deuxième étude, une étude en case-crossover, a étudié la participation de nombreuses activités des antipsychotiques sur différents récepteurs, et retrouvait, entre autres résultats, une association statistiquement significative pour l'affinité α_1-adrenergique (forte vs. faible : adjusted OR 1.85 [CI 1.63,2.09], et pour l'affinité 5-HT_{1A} (forte vs. faible : adjusted OR 1.75 [1.55,1.98]).[15] Cette étude présentait elle aussi plusieurs limites : la possibilité de persistance de biais de confusion dépendant du temps ; l'hypothèse d'équivalence de fréquence d'exposition aux antipsychotiques entre les 2 périodes d'études est une hypothèse très forte, et il est possible de supposer qu'après un AVC l'urgence n'est pas la réintroduction de l'antipsychotique, qui est souvent évitée par les cliniciens. De plus, l'étude s'est penchée sur l'affinité 5-HT_{1A}, mais les antipsychotiques possédant des actions différentes sur ce récepteur (antagonisme,

agonisme complet, agonisme partiel), l'interprétation du résultat de cette analyse est difficile. De même, AVC ischémiques et hémorragiques étaient regroupés.

D'après les éléments de la littérature exposés plus haut, le risque d'AVC ischémique précoces (dans l'année) après instauration récente des antipsychotiques nous semble pouvoir être liée à la propriété α_1 bloquante et/ou à leur propriété antagoniste 5-HT_{1A}. Nous formulons l'hypothèse que les médicaments antipsychotiques possédant un antagonisme 5-HT_{1A} et un fort antagonisme α_1-adrénergique sont associés à un risque d'hospitalisation pour AVC ischémique plus importants que les antipsychotiques sans antagonisme 5-HT_{1A} et avec un faible blocage α_1-adrénergique.

4. Question de recherche et objectifs

a. Question de recherche :

Le risque d'hospitalisations pour AVC ischémique (ou pour AIT) dans l'année après une première prescription d'antipsychotique peut-il être relié à la force de l'affinité du blocage α_1-adrénergique ainsi qu'à l'activité antagoniste 5-HT_{1A} de ces médicaments ?

b. Objectif principal :

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer si la prescription des médicaments antipsychotiques ayant une forte affinité α_1-bloquante et une activité antagoniste 5-HT_{1A} est associée à un risque augmenté d'hospitalisation pour AVC ischémique ou AIT dans l'année suivant l'initiation, en comparaison avec la prescription des médicaments antipsychotiques ayant une faible affinité α_1-adrénergique et une absence d'antagonisme 5-HT_{1A} (groupe de référence).

c. Objectif secondaire :

L'objectif secondaire de notre étude est d'évaluer les éventuels facteurs liés au risque d'hospitalisation pour AVC ischémique ou pour AIT associés à la prescription incidente de ces deux groupes d'antipsychotiques.

5. Schéma de l'étude

Etude de cohorte rétrospective, réalisée sur base de données médico-administrative française dont les données sont collectées prospectivement et de manière automatisée, concernant un échantillon représentatif de la population française. Les données des patients inclus seront analysées sur la période 2009-2019.

6. Source de données

L'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB) est issu du Système National des Données de Santé (SNDS), et constitue un échantillon représentatif au 1/97ème de la population française protégée par l'assurance maladie en France. Anonymisée, cette base de données médico-administrative contient des informations sociodémographiques et médicales et des consommations de soins de santé des bénéficiaires. Les diagnostics hospitaliers sont codés selon la CIM-10, et les médicaments remboursables délivrés en ambulatoire sont codées par la classification ATC. Ces données du SNDS, utilisées initialement pour la tarification, sont quasi exhaustives, et nous ne nous attendons pas à être confrontés à des données manquantes concernant les patients présents dans l'EGB. Les organismes de recherche tels que les Centres Hospitaliers Universitaires possèdent un accès permanent aux données du SNDS ainsi qu'à celles de l'EGB, et peuvent utiliser l'ensemble des données en respectant l'anonymat de celles-ci.

Avant 2011, seules les données des patients couverts par le Régime Général de l'Assurance Maladie étaient présentes dans l'EGB, étendues aux autres principaux régimes d'Assurance Maladie après cette date.

Les ALD (Affections Longue Durée) sont renseignées de manière exhaustive seulement à partir de 2015. De ce fait, nous ne pourrons utiliser les informations issues de ces ALD dans cette étude, du fait d'un risque de biais d'information en fonction de l'année d'inclusion. Nous utiliserons donc les prescriptions de certaines classes médicamenteuses ainsi que les diagnostics hospitaliers issus du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) afin d'approximer l'existence de pathologies chroniques.

Les dates de décès sont renseignées dans l'EGB, cependant les causes de décès ne sont pas présentes dans cette base de données en dehors des années 2013 à 2015. De même, nous ne pourrons utiliser ces informations du fait du risque de biais. Les données concernant les

consommations de soins (notamment consultations et hospitalisations) en psychiatrie ne sont que très partiellement disponibles dans l'EGB : pour cette raison, nous ne les utiliserons pas.

Les bases de données du SNDS ont été utilisées à plusieurs reprises concernant la survenue d'AVC dans des études en population française, notamment récemment.[16–19]

7. Population de l'étude

a. Critères d'inclusion :

Nous formerons à partir de l'EGB une cohorte de patients âgés d'au moins 18 ans et ayant reçu une première prescription incidente d'un antipsychotique entre le 1er janvier 2009 et le 31 juillet 2019 (date de fin d'inclusion). La date d'entrée dans la cohorte sera la date de la délivrance de la première ordonnance contenant un (ou plusieurs) antipsychotique(s) durant la période définie ci-dessus. Seuls seront inclus les antipsychotiques ayant une AMM en France et dont les affinités α_1-adrénergique et l'activité 5-HT_{1A} sont connues et décrites dans ce protocole. Du fait de la précocité du risque étudié (notamment dans les premières semaines),[14] les patients inclus dans la cohorte seront suivis pendant 12 mois, ou jusqu'à la survenue du critère de jugement principal, du décès, ou de la date de fin de suivi de l'étude (le 31 décembre 2019), et ce quel que soit l'évènement survenant en premier. Les patients ne seront inclus qu'une seule fois dans la population étudiée, lors de la première exposition incidente. Les patients pourront appartenir à n'importe quel régime d'assurance maladie, pourvu qu'un recul d'au moins 12 mois soit disponible dans l'EGB concernant leur consommation de soins de santé.

b. Critères d'exclusion :

- Les patients recevant initialement un antipsychotique dont l'affinité α_1-adrénergique ou l'activité 5-HT_{1A} sont non décrites dans ce protocole seront exclus de l'étude.
- Les patients ayant présenté une hospitalisation pour survenue de maladies cérébrovasculaires (Codes CIM I60 à I69) (y compris, mais non limité à, la survenue d'AVC ischémiques ou hémorragiques), ainsi que pour AIT (Code G45), dans les 24 mois avant la date d'inclusion dans la cohorte seront exclus.
- L'absence d'information sur la consommation de soins de santé d'un patient pendant les 12 mois avant la date d'entrée dans la cohorte constitue un critère d'exclusion
- Les patients ayant présenté une prescription d'antipsychotique dans les 12 mois avant la date d'entrée dans la cohorte seront exclus.

- Les patients recevant plusieurs antipsychotiques à l'entrée dans la cohorte seront exclus.
- Les patients recevant de la clozapine seront exclus, du fait des indications très particulières de cet antipsychotique. De même, les patients recevant initialement un antipsychotique par voie injectable seront exclus.
- Les femmes enceintes dans l'année précédant la date d'entrée de la cohorte seront exclues de l'étude.

8. Variables

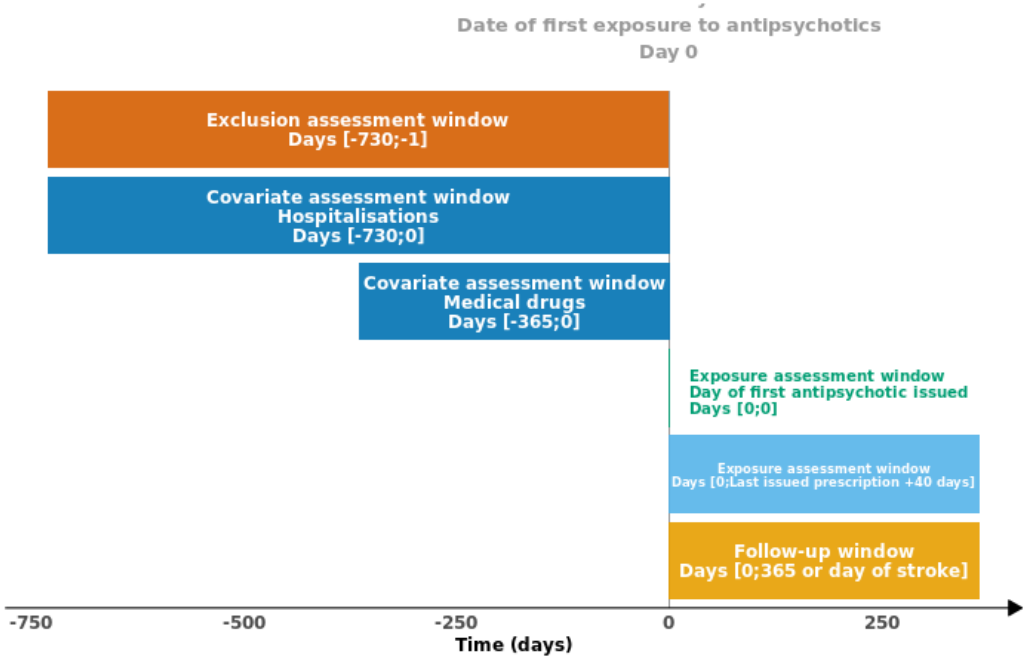

Figure 1. Diagramme explicatif de la temporalité du recueil des variables. *(adapté de Schneeweiss et al.[20] via https://presc.sdu.dk/repeat-diagrams/)*

a. Définition de l'exposition :

Les différents médicaments antipsychotiques ont été classés en 2 groupes distincts, en fonction de leur activité pharmacologique documentée, et sans restriction d'indication :

1) Faiblement α_1 bloquants – non antagonistes 5-HT_{1A} : sulpiride (code ATC N05AL01), amisulpride (N05AL05), olanzapine (N05AH03), loxapine (N05AH01), aripiprazole (N05AX12), quetiapine (N05AH04)
2) Fortement α_1 bloquants – antagonistes 5-HT_{1A} : haloperidol (N05AD01), risperidone (N05AX08), cyamemazine (N05AA06), chlorpromazine (N05AA01)

L'exposition à un groupe antipsychotique tel que défini plus haut sera modélisée en « as treated » : les patients seront considérés comme exposés à l'un ou l'autre des groupes entre la

date d'entrée dans la cohorte (c'est-à-dire la date de délivrance du premier médicament antipsychotique) et la date d'arrêt du traitement ou la délivrance d'un antipsychotique d'un autre groupe. La durée d'exposition suite à une délivrance sera de 40 jours (comprenant 28 jours usuels entre deux délivrances, et 12 jours pour prendre en compte un délai raisonnable d'observance partielle ou de retard à la récupération de la prescription). Si une délivrance du même antipsychotique ou d'un antipsychotique du même groupe est réalisée dans cette période de 40 jours, le patient sera de nouveau considéré comme exposé avec la même période de grâce à partir de la nouvelle délivrance. Ce processus sera répété entre la date d'entrée dans la cohorte et la date située à 365 jours de l'entrée dans la cohorte.

Une censure à droite sera effectuée à partir de la première journée considérée non exposée (à partir du 41ème jour après la dernière délivrance d'un antipsychotique du groupe initial) ou à partir de la date de délivrance d'un antipsychotique d'un groupe différent, dont l'affinité n'est pas connue ou avec une voie d'administration intramusculaire.

Nous considérerons que lors d'une hospitalisation, le dernier traitement antipsychotique d'un patient est poursuivi sur l'ensemble de la durée de celle-ci.

Ci-dessous deux exemples de la manière utilisée pour coder les expositions :

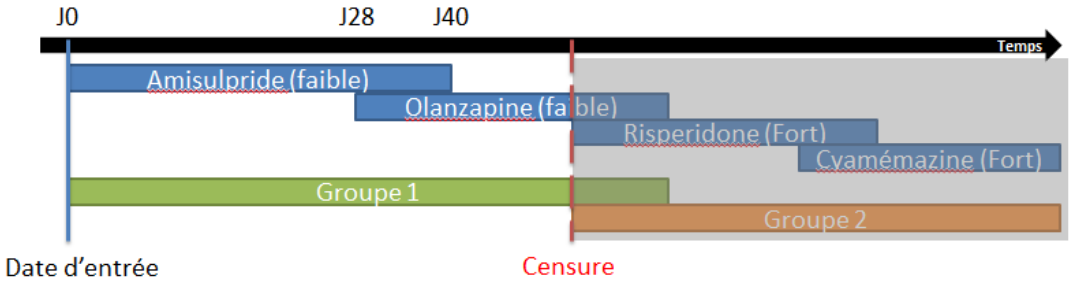

Figure 2. Exemple de censure à droite lors de la prescription d'un antipsychotique appartenant à un groupe différent de l'antipsychotique délivré à l'entrée de la cohorte.

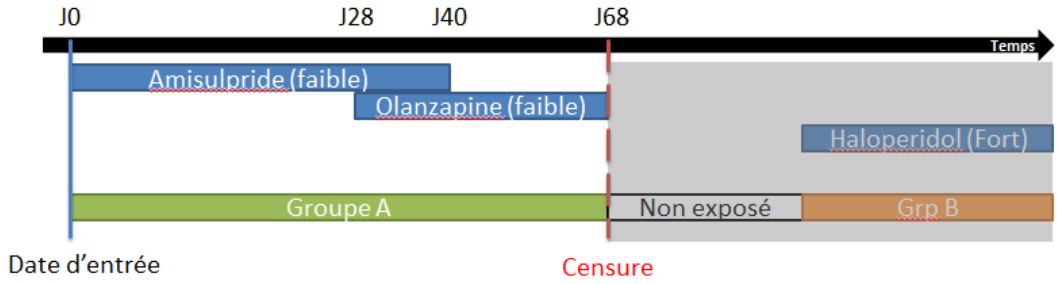

Figure 3. Exemple de censure à droite à partir du 1er jour de non-exposition, soit après 40 jours de la dernière délivrance d'un antipsychotique du même groupe que celui délivré à l'entrée de la cohorte.

Les médicaments antipsychotiques inclus dans l'analyse principale seront repérés dans l'EGB au travers de leur code ATC, décrits dans le tableau ci-dessous avec les propriétés pharmacologiques des médicaments correspondants.

Tableau 1. Médicaments antipsychotiques inclus dans l'analyse principale de l'étude

Groupe d'analyse	Médicament	Code ATC	Affinité α_1-adrénergique (pKi)[a]	Affinité 5-HT_{1A} (pKi)[b]	Activité sur le récepteur 5-HT_{1A} [b]
Faiblement α_1 bloquants – non antagonistes 5-HT_{1A}	Sulpiride	N05AL01	5[c]	5	Non significative[d]
	Amisulpride	N05AL05	5	5	Non significative[d]
	Olanzapine	N05AH03	7.0	5.7	Agoniste
	Loxapine	N05AH01	7.5	5.6[a]	Non significative[e]
	Aripiprazole	N05AX12	7.6	8.2	Agoniste partiel
	Quetiapine	N05AH04	7.7	6.6	Agoniste
Fortement α_1 bloquants – antagonistes 5-HT_{1A}	Haloperidol	N05AD01	7.9	5.8	Antagoniste
	Risperidone	N05AX08	8.3	6.5	Antagoniste
	Cyamemazine	N05AA06	8.6[f]	6.3	Antagoniste
	Chlorpromazine	N05AA01	9.6	6.2	Antagoniste

Seuls apparaissent dans ce tableau les médicaments antipsychotiques possédant une AMM en France et dont les données sont connues au niveau de leur affinité/activité sur les récepteurs d'intérêt. Autant que possible, les données portent sur des récepteurs cérébraux humains clonés.
[a] : Sauf indication contraire, les affinités pour les récepteurs α_1-adrénergique des différents antipsychotiques ont été recherchées sur la « PDSP Database » (https://pdsp.unc.edu/databases/pdsp.php).[21]
[b] : Sauf indication contraire, source : « 5-HT_{1A} receptor | 5-Hydroxytryptamine receptors | IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY ». https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/ObjectDisplayForward?objectId=1.[22]
[c] : D'après Proudman et al.[5] La constante de dissociation pour le sulpiride au niveau des récepteurs α_1-adrénergique étant largement supérieure à 10.000 dans la référence, le pKi a été ramenée à 5 dans ce tableau.
[d] : D'après Meltzer et al.[23]
[e] : D'après Ferreri et al.[24]
[f] : D'après Hameg et al.[25]

b. Définition de l'évènement :

L'évènement d'intérêt sera identifié lors de la survenue d'une hospitalisation ayant pour diagnostic principal un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ou d'une hospitalisation ayant pour diagnostic principal un accident ischémique transitoire (AIT), et ce dans l'année suivant l'introduction d'un traitement antipsychotique. Ces deux évènements seront respectivement identifiés dans le PMSI au travers des codes CIM-10 d'hospitalisation I63 et G45.

Ces deux codes en diagnostics principaux d'hospitalisation ont démontré une bonne validité pour l'identification de ces pathologies dans le SNDS (codes I63 et G45 avec, respectivement, VPP de 96.28% et de 89.53 %.)[26]

c. Définition des autres variables : les autres variables seront décrites dans le plan d'analyse statistique de ce protocole.

9. Recueil des données

L'accès aux données de l'EGB sera réalisé au travers du portail du SNDS (https://portail.sniiram.ameli.fr), et les données seront traitées et analysées directement sur les serveurs du SNDS. Les accès aux données seront utilisés dès la réception de la calculatrice d'authentification sur le portail, et au maximum jusqu'au 31 décembre 2022.

10. Nombre de sujets

L'EGB étant un échantillon de la population française au 1/97ème, celui-ci représente environ 690 000 patients. Dans la population française, la prévalence annuelle de la prescription d'au moins un antipsychotique concerne environ 2% de la population générale,[2] et l'incidence annuelle de la prescription des antipsychotiques représente environ 0.6%/an de cette population.[1] Au vu de la répartition des médicaments antipsychotiques prescrits, nous pourrions estimer à environ 20 % des prescriptions qui concernent des antipsychotiques dont les affinités pour les récepteurs α_1-adrénergique et dont l'activité sur le récepteurs 5-HT_{1A} ne sont pas répertoriées, et donc exclus de l'analyse.

Au total, il semblerait que nous puissions inclure dans notre étude environ 3 312 patients par an recevant une prescription incidente d'antipsychotique dont les affinités α_1-adrénergique et 5-HT_{1A} sont connues, soit potentiellement environ 33 120 patients inclus sur la période 2009-2019.

En formulant l'hypothèse de deux groupes de composition égale, d'une puissance de 80%, d'un risque α fixé à 0.05, et d'une incidence annuelle d'environ 0.6% globalement, cela pourrait permettre théoriquement de montrer une différence absolue d'incidence de 0.24 % (exemple pris pour une incidence de 0.48 % pour un groupe, *vs.* 0.72 % dans l'autre).

11. Analyses statistiques

a. Description de la population

Un diagramme de flux décrivant les nombres de patients satisfaisant les critères d'inclusion, d'exclusion et le nombre de patient inclus dans les analyses statistiques sera réalisé.

La population incluse pour l'analyse principale sera décrite en fonction des différentes variables d'intérêt recueillies, décrites ci-dessous.

b. Variables recueillies dans l'EGB

- **Caractéristiques générales du patient :**
  - Numéro d'identification anonymisé du patient, date de naissance, sexe
  - Age à la survenue du critère d'inclusion
  - Sexe
  - Année d'entrée dans la cohorte
  - Quintiles de défavorisation

- **Critères d'inclusion :**
  - Dates d'exécution de délivrance de traitements antipsychotiques commercialisés en France, identifié dans l'EGB par le code ATC N06A, en dehors de la délivrance de Lithium (N05AN01), puis application des critères présentés dans le paragraphe 7.a.

- **Critères d'exclusion :**
  - Les patients recevant initialement un antipsychotique dont l'affinité α_1-adrénergique ou l'activité 5-HT_{1A} sont non décrites dans ce protocole seront exclus de l'étude.

- Les patients ayant présenté une hospitalisation pour survenue de maladies cérébrovasculaires (Codes CIM I60 à I69) (y compris, mais non limité à, la survenue d'AVC ischémiques ou hémorragiques), ainsi que pour AIT (Code G45), dans les 24 mois avant la date d'inclusion dans la cohorte seront exclus.
- Absence d'information sur consommation de soins de santé dans les 12 mois avant une première prescription d'antipsychotiques
- Les patients ayant présenté une prescription d'antipsychotique dans les 12 mois avant la date d'entrée dans la cohorte seront exclus.
- Les patients recevant initialement plusieurs antipsychotiques seront exclus.
- Patients ayant reçu une délivrance de clozapine (code ATC N05AH02) avant la survenue du critère de jugement principal. De même, les patients recevant initialement un antipsychotique par voie injectable seront exclus.
- Les femmes enceintes dans l'année précédant la date d'inclusion seront exclues de l'étude.

- **Critère de jugement principal :**
  - Différence de survie sans survenue d'hospitalisation ayant pour diagnostic principal un AVC ischémique (code CIM I63) ou un AIT (G45) lors de la période de suivi dans la cohorte, entre les deux groupes d'exposition

- **Critères de jugement secondaires :**
  - Survenue d'une hospitalisation avec pour diagnostic principal l'identification d'un AVC ischémique (code CIM I63) lors de la période de suivi dans la cohorte
  - Survenue d'une hospitalisation avec pour diagnostic principal l'identification d'un AIT (G45) lors de la période de suivi dans la cohorte
  - Survenue d'un décès lors de la période de suivi dans la cohorte

- **Variables descriptives et potentiellement d'ajustement :**
  - Age à la survenue du critère d'inclusion
  - Sexe
  - Année d'entrée dans la cohorte
  - Quintiles de défavorisation

- **Comorbidités ayant amené à une hospitalisation :** variables binaires codées « 1 » si présence d'une ou plusieurs hospitalisation(s) comportant le(s) code(s) CIM-10 associé(s), dans les 2 ans précédant l'inclusion dans la cohorte, et en tant que diagnostic principal ou relié associé à l'hospitalisation. Sinon, la variable sera codée « 0 ».

Tableau 2. Codes CIM-10 des variables considérées

Hospitalisation codée par diagnostic principal ou relié	Code CIM-10 associé
Tumeurs malignes	C0 à 100
Hypertension artérielle	I10 à I15
Cardiopathies ischémiques	I20 à I25
Fibrillation auriculaire	I48
Insuffisance cardiaque	I50
Athérosclérose	I70
Maladie pulmonaire obstructive chronique	J44
Maladie rénale chronique	N18
Démences	G30, F00 à F03

- **Prescriptions médicamenteuses marqueurs de comorbidité :** variables binaires codées « 1 » si présence d'une ou plusieurs prescription(s) comportant le(s) code(s) ATC associés, dans les 12 mois précédant l'inclusion dans la cohorte. Sinon, la variable sera codée « 0 ».

Tableau 3. Codes ATC des variables considérées

Médicament ou groupe de médicaments	Code ATC associé
Antidiabétiques	A10
Anticoagulants	B01A, B01B, B01AE, B01AF, B01AX
Antiagrégants plaquettaires	B01AC
Diurétiques thiazidiques	C03A et C07B
B-bloquants	C07
Inhibiteurs calciques	C08
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	C09A et C09B

Bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II	C09C et C09D
Médicaments hypolipidémiants	C10
Œstrogènes et/ou progestatifs	G03A, G03C, G03D, G03F
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	M01A
Opioïdes	N02A
Lithium	N05AN
Benzodiazépines	N05B
Hypnotiques apparentés aux benzodiazépines	N06CF
Médicaments du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)	N06BA04, N06BA07, N06BA09
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	N06AB
Autres antidépresseurs	N06AA, N06AF, N06AG et N06AX
Médicaments utilisés en cas de dépendance à la nicotine	N07BA
Médicaments utilisés en cas de dépendance à l'alcool	N07BB
Médicaments utilisés en cas de dépendance aux opiacés	N07BC

- **Autres variables d'intérêt :**
  - Nombre de consultations avec un médecin généraliste, dans l'année avant la date d'entrée dans la cohorte
  - Nombre de consultations avec un médecin spécialiste, dans l'année avant la date d'entrée dans la cohorte
  - Nombre de jours d'hospitalisations dans l'année avant l'inclusion dans la cohorte
  - Nombre total de DCI (Dénomination Commune Internationale) différents délivrées sur l'année précédant l'inclusion dans la cohorte, classé en quartile
  - Score de Charlson tel que présenté par Bannay et al. pour utilisation dans les bases de données du SNDS,[27] catégorisé en 4 groupes (0 ; 1-2 ; 3-4 ; ≥ 5)
  - Catégorie de prescripteur ayant réalisé la première prescription délivrée d'antipsychotique

c. Analyse principale :

- Les analyses statistiques seront réalisées sans procédure d'aveugle.
- Les caractéristiques principales des populations des deux groupes d'intérêt seront présentées dans un tableau descriptif, de même que les caractéristiques de l'ensemble des patients inclus.
- L'analyse principale sera réalisée en *as treated*, selon les modalités décrites dans le paragraphe 8.a.
- Le taux brut d'incidence de survenue du critère principal d'évaluation sera estimé dans chaque groupe d'exposition.
- Le risque à 12 mois de présenter une hospitalisation pour évènement vasculaire ischémique cérébral sera estimé par une analyse de Kaplan-Meier pour les deux groupes d'exposition. Lors de cette analyse, les patients seront censurés selon les modalités décrites dans le paragraphe 8.a.
- Nous utiliserons un modèle de régression à risque proportionnel de Cox afin d'estimer les Hazard Ratio (HR) et leurs intervalles de confiance à 95 % du risque de survenue du critère principal du groupe d'antipsychotiques «fortement α_1 bloquants –antagonistes 5-HT_{1A} », en comparaison avec le groupe des antipsychotiques « faiblement α_1 bloquants – non antagonistes 5-HT_{1A} », en utilisant une méthode pas-à-pas descendante au seuil de significativité $p < 0.05$, dans laquelle seront rentrées l'ensemble des variables ci-dessus qui auront été précédemment identifiées en tests univariés comme associées avec une significativité $p < 0.25$.

d. Analyses de sensibilité :

- Réalisation d'un score de propension concernant l'initiation du groupe des antipsychotiques « fortement α1 bloquants – antagonistes 5-HT1A » versus initiation d'antipsychotiques du groupe « faiblement α1 bloquants – non antagonistes 5-HT1A », à partir de l'ensemble des covariables décrites dans ce plan d'analyse statistique. La distribution des scores de propensions seront sera analysées graphiquement par superposition, afin d'évaluer la nécessité ou non de « trimming ». Ces scores de propensions seront ensuite appliqués au travers de l'approche en « standardised mortality ratio weighting » (SMRW) : les patients du groupe des antipsychotiques « fortement α1 bloquants – antagonistes 5-HT1A » recevront un poids du score de propension égal à 1, et les patients du groupe de référence « faiblement α1 bloquants – non antagonistes 5-HT1A » recevront un poids égal au rapport (Score de propension) /

(1 – Score de propension). La qualité de la pondération du score de propension sera évaluée sous la forme de différences standardisées entre les deux groupes d'exposition, qui seront jugés équilibrées s'ils présentent une différence standardisée inférieure à 10% pour chacune des covariables inclues.

- Réalisation de l'analyse principale en *intention de traiter*
- Analyse principale avec variation de la définition de l'exposition : période considérée comme exposée entre la date de délivrance de l'antipsychotique et les 31, 60 ou 80 jours suivants.
- Analyse principale en faisant varier la période de suivi (3, 6, ou 9 mois)
- Variation des variables de comorbidités hospitalières : passage d'un délai de 2 ans avant la date d'inclusion à un délai de 1 an avant la date d'inclusion

e. Analyses additionnelles :

- Calcul du nombre nécessaire pour nuire, estimé à partir de l'analyse principale
- Stratification des résultats de l'analyse principale en fonction de la durée d'exposition aux antipsychotiques : < 8 jours, 8 – 14 jours, 15 – 28 jours, 29 – 90 jours, > 90 jours
- Analyse principale stratifiée sur le type d'évènement (AVC ischémiques seuls, AIT seuls)
- Analyse principale avec stratification sur le sexe (M/F), sur l'âge (< 70 ans, ≥ 70 ans), ou sur la présence ou l'absence d'un diagnostic de démence
- Calcul des taux d'incidences des hospitalisations pour AVC et AIT pour chacun des antipsychotiques ; réalisation de régressions linéaires entre ces taux d'incidence et les affinités pour le blocage α_1-adrénergique d'une part, et les affinités pour l'antagonisme 5-HT_{1A} d'autre part ; avec réalisation de tests de corrélation de Pearson.
- Détermination du risque relatif pour chacun des antipsychotiques comparativement à un groupe d'antipsychotiques très faiblement affins pour α_1 et sans activité sur 5-HT_{1A} (amisulpride et sulpiride).
- Analyse principale restreinte aux décès toutes causes confondues

L'ensemble des analyses sera réalisé sous *SAS Enterprise Guide* disponible sur le portail du SNDS, et des graphiques complémentaires pourront éventuellement être réalisés sous *R* ou sous *Excel*.

12. Aspects réglementaires

Disposant de missions de service public, le Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse, et notamment l'équipe de Pharmacoépidémiologie du Centre d'Investigation Clinique, possèdent un accès permanent aux données du SNDS, comme précisé par le décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 et autorisé par la CNIL.

La présente étude relevant de la qualification de recherche non interventionnelle sur données existantes avec changement de finalité, et ne faisant pas partie des recherches sur la personne humaine telle que définies par la loi dite Jardé, l'avis d'un CPP (Comité de Protection des Personnes) n'est pas nécessaire, en accord avec la législation française.

13. Calendrier

Tableau 4. Calendrier prévisionnel

Date	Etapes
06/11/2020	Dépôt première version initiale du protocole pour commission SNDS du CHU de Toulouse
18/11/2020	Demande de la commission SNDS du CHU de Toulouse de modification sur le protocole initial pour clarifications
01/12/2020	Dépôt deuxième version du protocole pour commission SNDS du CHU de Toulouse
15/12/2020	Acceptation du projet de recherche par la commission SNDS
11/01/2021	Réception de la calculette d'authentification EGB
Janvier – Avril 2021	Modification du protocole initial : modification du design (cas-témoin nichée dans une cohorte, modifié au profit d'un design de cohorte), ajout analyses de additionnelles (cas-témoin nichée, et analyse en case-time control), ajouts d'analyses de sensibilité et d'analyses additionnelles
Février – Avril 2021	Réalisation des étapes de data management du projet
30/04/2021	Dépôt du protocole sur http://www.encepp.eu
Mai 2021	Après dépôt du protocole à l'ENCEPP : réalisation des analyses statistiques principales et secondaires, additionnelles et de sensibilité
Mai – Juin 2021	Analyse critique de l'ensemble des résultats et discussions en lien avec le comité scientifique
Mai – Juin 2021	Rédaction puis remise du mémoire de Master II
Juin – Juillet 2021	Rédaction puis dépôt de l'article tiré de ce protocole, soumis à revue scientifique à comité de lecture
Après juillet 2021	Ajustements sur l'article en fonction des commentaires du journal scientifique, éventuelles analyses complémentaires selon reviewing
31 décembre 2022	Dernier jour d'accès possible aux données de l'EGB sur le portail du SNDS pour ce projet

14. Conflits d'intérêt

Les investigateurs de ce projet de recherche déclarent ne pas présenter de conflits d'intérêt en lien avec la réalisation de cette étude.

15. Financements de l'étude

Philippe Garcia a bénéficié d'une bourse de recherche du Congrès Français de Psychiatrie pour l'année universitaire 2020-2021. L'organisme financeur n'a joué ni ne jouera aucun rôle dans la conception et la réalisation de l'étude, dans la collecte, la gestion, l'analyse ou l'interprétation des données, ainsi que dans la préparation, l'examen ou l'approbation du protocole et du futur manuscrit.

Concernant les autres auteurs, ce travail sera réalisé durant leur temps de travail alloué à la recherche universitaire.

16. Remerciements

Nous souhaitions remercier le Réseau ReDSiam pour leurs renseignements sur les différents algorithmes d'identification de pathologies dans le PMSI.

Références

1 Montastruc F, Bénard-Laribière A, Noize P, Pambrun E, Diaz-Bazin F, Tournier M *et al.* Antipsychotics use: 2006-2013 trends in prevalence and incidence and characterization of users. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; **74**: 619–626.

2 Désaméricq G, Schürhoff F, Macquin-Mavier I, Bachoud-Lévi A-C, Maison P. Use of Antipsychotics: A Study from the French National Insurance Healthcare System Database. *Pharmacology & Pharmacy* 2015; **6**: 411–419.

3 King C, Voruganti LNP. What's in a name? The evolution of the nomenclature of antipsychotic drugs. *J Psychiatry Neurosci* 2002; **27**: 168–175.

4 Mauri MC, Paletta S, Maffini M, Colasanti A, Dragogna F, Di Pace C *et al.* Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. *EXCLI J* 2014; **13**: 1163–1191.

5 Proudman RGW, Pupo AS, Baker JG. The affinity and selectivity of α-adrenoceptor antagonists, antidepressants, and antipsychotics for the human α1A, α1B, and α1D-adrenoceptors. *Pharmacology Research & Perspectives* 2020; **8**: e00602.

6 Bardin L, Auclair A, Kleven MS, Prinssen EPM, Koek W, Newman-Tancredi A *et al.* Pharmacological profiles in rats of novel antipsychotics with combined dopamine D2/serotonin 5-HT1A activity: comparison with typical and atypical conventional antipsychotics. *Behav Pharmacol* 2007; **18**: 103–118.

7 Stahl SM, Sy S, Maguire GA. How and when to treat the most common adverse effects of antipsychotics: Expert review from research to clinical practice. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2021; **143**: 172–180.

8 Murray-Thomas T, Jones ME, Patel D, Brunner E, Shatapathy CC, Motsko S *et al.* Risk of mortality (including sudden cardiac death) and major cardiovascular events in atypical and typical antipsychotic users: a study with the general practice research database. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2013; **2013**: 247486.

9 Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P. Cerebrovascular Accidents in Elderly People Treated with Antipsychotic Drugs: A Systematic Review. *Drug Safety* 2010; **33**: 273–288.

10 Lai C-L, Kuo RN-C, Chen H-M, Chen M-F, Chan KA, Lai M-S. Risk of ischemic stroke during the initiation period of α-blocker therapy among older men. *CMAJ* 2016; **188**: 255–260.

11 Quaresma BMCS, Pimenta AR, Santos da Silva AC, Pupo AS, Romeiro LAS, Silva CLM *et al.* Revisiting the Pharmacodynamic Uroselectivity of α_1 -Adrenergic Receptor Antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2019; **371**: 106–112.

12 Lincoln J. Innervation of cerebral arteries by nerves containing 5-hydroxytryptamine and noradrenaline. *Pharmacology & Therapeutics* 1995; **68**: 473–501.

13 Hankey GJ, Gubbay SS. Focal cerebral ischaemia and infarction due to antihypertensive therapy. *Med J Aust* 1987; **146**: 412–414.

14 Kleijer B, van Marum R, Egberts A, Jansen P, Knol W, Heerdink E. Risk of cerebrovascular events in elderly users of antipsychotics. *J Psychopharmacol* 2009; **23**: 909–914.

15 Wu C-S, Wang S-C, Gau SS-F, Tsai H-J, Cheng Y-C. Association of Stroke with the Receptor-Binding Profiles of Antipsychotics—A Case-Crossover Study. *Biological Psychiatry* 2013; **73**: 414–421.

16 Picard F, Van Ganse E, Ducrocq G, Danchin N, Falissard B, Hanon O *et al.* EvaluatioN of ApiXaban in strOke and systemic embolism prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in clinical practice Setting in France, rationale and design of the NAXOS: SNIIRAM study. *Clin Cardiol* 2019; **42**: 851–859.

17 Bura Riviere A, Bouée S, Laurendeau C, Torreton E, Gourmelen J, Thomas-Delecourt F. Outcomes and management costs of peripheral arterial disease in France. *J Vasc Surg* 2018; **67**: 1834–1843.

18 Blin P, Dureau-Pournin C, Benichou J, Bonello L, Dallongeville J, Danchin N *et al.* Secondary prevention of acute coronary events with antiplatelet agents (SPACE-AA): One-year real-world effectiveness and safety cohort study in the French nationwide claims database. *Atherosclerosis* 2019; **281**: 98–106.

19 Gabet A, Olié V, Béjot Y. Stroke Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulants: Comparison of the Population-Based Stroke Registry of Dijon and the French National Health Databases. *Neuroepidemiology* 2020; **54**: 506–512.

20 Schneeweiss S, Rassen JA, Brown JS, Rothman KJ, Happe L, Arlett P *et al.* Graphical Depiction of Longitudinal Study Designs in Health Care Databases. *Ann Intern Med* 2019; **170**: 398.

21 PDSP Database - UNC. https://pdsp.unc.edu/databases/pdsp.php (accessed 1 Mar2021).

22 5-HT_{1A} receptor | 5-Hydroxytryptamine receptors | IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY. https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/ObjectDisplayForward?objectId=1 (accessed 1 Mar2021).

23 Meltzer HY. Serotonergic Mechanisms as Targets for Existing and Novel Antipsychotics. In: Gross G, Geyer MA (eds). *Current Antipsychotics*. Springer: Berlin, Heidelberg, 2012, pp 87–124.

24 Ferreri F, Drapier D, Baloche E, Ouzid M, Zimmer L, Llorca P-M. The in Vitro Actions of Loxapine on Dopaminergic and Serotonergic Receptors. Time to Consider Atypical Classification of This Antipsychotic Drug? *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2018; **21**: 355–360.

25 Hameg A, Bayle F, Nuss P, Dupuis P, Garay RP, Dib M. Affinity of cyamemazine, an anxiolytic antipsychotic drug, for human recombinant dopamine vs. serotonin receptor subtypes. *Biochemical Pharmacology* 2003; **65**: 435–440.

26 Giroud M, Hommel M, Benzenine E, Fauconnier J, Béjot Y, Quantin C *et al.* Positive Predictive Value of French Hospitalization Discharge Codes for Stroke and Transient Ischemic Attack. *ENE* 2015; **74**: 92–99.

27 Bannay A, Chaignot C, Blotière P-O, Basson M, Weill A, Ricordeau P *et al.* The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Medical Care* 2016; **54**: 188–194.