



11<sup>e</sup> Congrès de l'Association Nationale  
pour la Promotion des Soins  
Somatiques en *Santé Mentale*

12 • 13 • 14 juin 2013  
WORLD TRADE CENTER  
MARSEILLE

MERCREDI 12 JUIN • JEUDI 13 JUIN - MATIN

JOURNÉES DE SOINS SOMATIQUES EN SANTÉ MENTALE

Expériences pluri-professionnelles et multidisciplinaires des soins somatiques en santé mentale

JEUDI 13 JUIN - APRÈS-MIDI • VENDREDI 14 JUIN

JOURNÉE SUR LA DOULEUR EN SANTÉ MENTALE

Un nouveau plan d'action

# Saignements gastro-intestinaux sous inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Jeffrey Rado, MD

Assistant Professor of Psychiatry and Internal Medicine

Rush University Medical Center

Chicago, IL, USA

12 Juin 2013

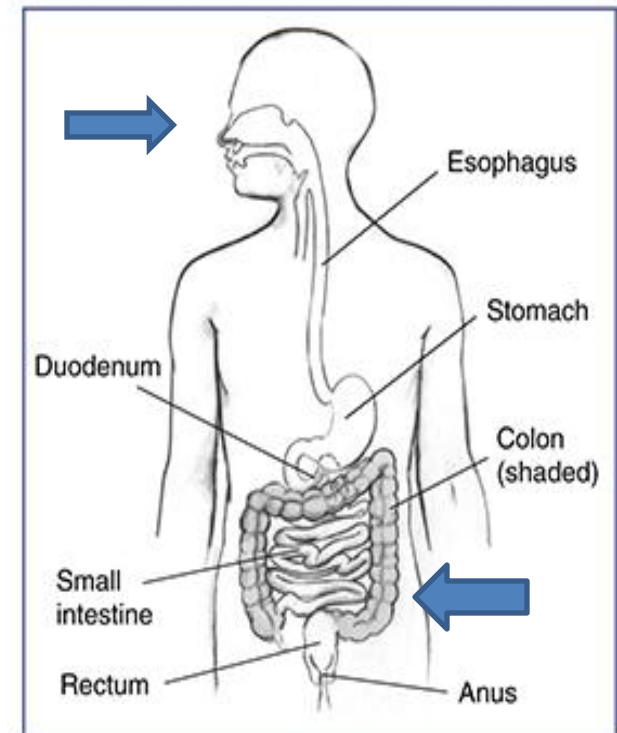
## Plan:

- I. Epidémiologie: *Qui? A quel moment?*
- II. Mécanisme: *Pourquoi?*
- III. Prévention? *Quoi faire?*

# SAIGNEMENTS GASTRO-INTESTINAUX SOUS ISRS

- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont les antidépresseurs les plus prescrits aux Etats-Unis et en Europe.
  - Profil d'effets secondaires favorable → préférés chez les personnes âgées et comorbidité médicale
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent augmenter le risque de saignements; Ils sont aussi couramment prescrit chez ces patients
- Les hémorragies gastro-intestinales peuvent être fatales.

.....*Faut-il reconsidérer l'utilisation des ISRS chez certains patients?*





# SAIGNEMENTS GASTRO-INTESTINAUX SOUS ISRS

- Etude de cas-témoins
- saignements gastro-intestinaux supérieurs (SGIS)=1651
- 10,000 témoins appariés
- Age 40-79

	risque relatif (RR) pour SGIS
ISRS	<b>2.6</b> (1.7-3.8)
AINS	<b>3.7</b> (3.2-4.4)
ISRS + AINS	<b>15.6</b> (6.6-36.5)



# SAIGNEMENTS GASTRO-INTESTINAUX SOUS ISRS:

## PREMIÈRES ÉTUDES

Variables	Tata 2005	Helin- Salminvaara 2005	Dalton 2003 (Danemark)
étude	cas-témoins	cas-témoins	cohorte rétrospective
Participants	SGIS=11,261 témoins =53,156	SGIS=9191 témoins =41,780	26,005 sous ISRS
Age	55% <59 20% 60-79 25% >80	25% <55 42% 56-75 31% >76	52% <59 17% 60-69 31% >70
<b>RR</b>			
ISRS	<b>2.4</b> (2.1-2.7)	<b>1.3</b> (1.1-1.5)	<b>3.6</b> (2.7-4.7)
AINS	<b>2.2</b> (2.0-2.3)	<b>2.8</b> (2.7-3.0)	<b>4.5</b> (3.9-5.2)
ISRS & AINS	<b>2.9</b> (2.3-3.8)	<b>4.2</b> (3.3-5.3)	<b>12.2</b> (7.1-19.5)



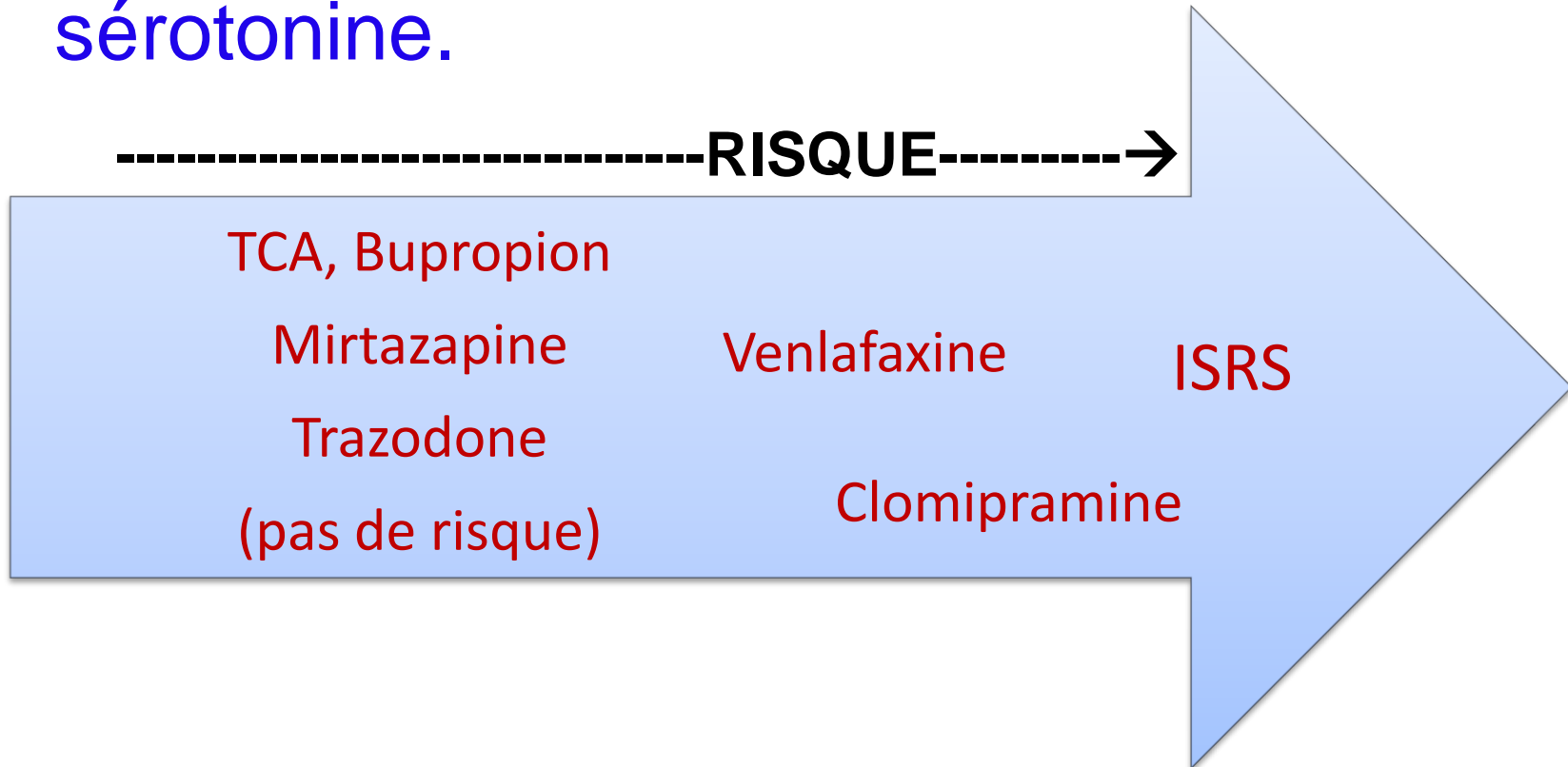
# L'INHIBITION DU RECAPTAGE DE LA SÉROTONINE: LES ANTIDÉPRESSEURS ONT-ILS TOUS LE MÊME EFFET?

Variable	Lewis 2008	Lee 2012	Opatrny 2008	Dalton 2003
étude	Cas-témoins	Cohorte rétrospective	Cas-témoins	Cohorte rétrospective
Participants	359 cas, 1889 témoins	153,486 sous antidépresseurs	4028 cas; 40,171 témoins	26,005 sous ISRS
Age	48-70	20-100	18-104	52%<59; 48%>60
OR(95% CI)		HR (95% CI)		
IRS Faible	1.0(0.4-2.3)	1.0 (ref)	TCA: 1.0 (0.8-1.3)	TCA: 1.5 (0.4-3.9)
IRS Moyen	<b>2.0</b> (1.3-3.3)	1.11(0.88-1.41)	Ven: 1.9 (1.3-2.6)	Ven: 2.2 (1.1-3.7)
IRS Fort	<b>2.1</b> (1.4-3.0)	<b>1.38</b> (1.11-1.71)	ISRS: 1.3 (1.1-1.6)	ISRS: <b>3.4</b> (2.1-5.2)



# L'INHIBITION DU RECAPTAGE DE LA SÉROTONINE: LES ANTIDÉPRESSEURS ONT-ILS TOUS LE MÊME EFFET?

- Risque plus élevé de saignement avec des inhibiteurs plus puissants du recaptage de la sérotonine.

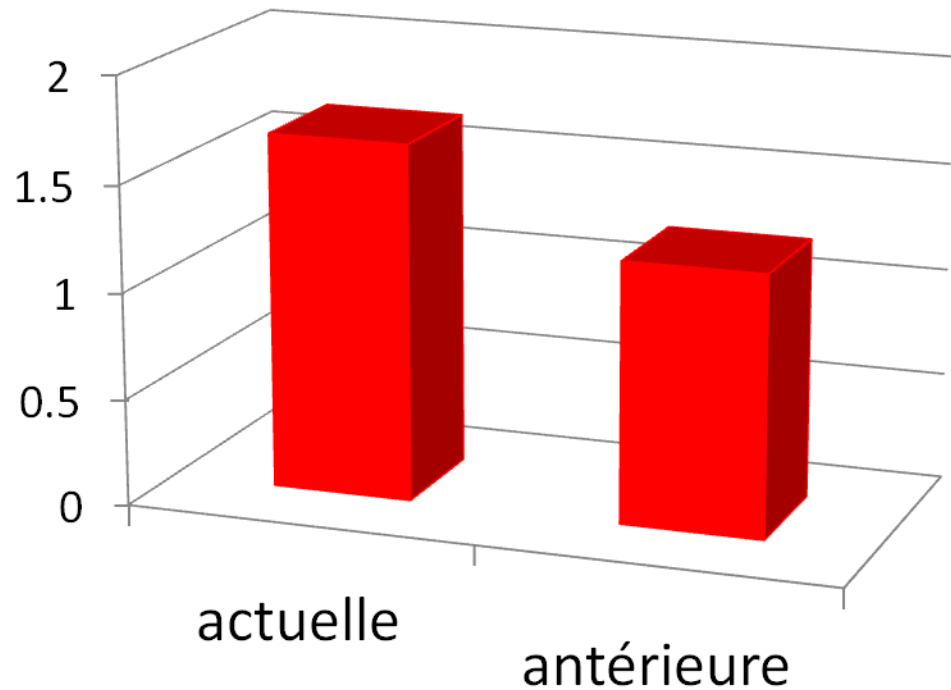




# ISRS: L'UTILISATION ACTUELLE OU ANTÉRIEURES

- étude de cas-témoins
- 3652 cas de SGI
- 36,502 témoins appariés selon âge, sexe, année.

Odds ratio de saignement







# RISQUE PLUS ÉLEVÉ DE SAIGNEMENTS AVEC COMORBIDITÉS MÉDICALES

- La cirrhose du foie ou hypertension portale
- Ulcère gastroduodéal.
- consommation excessive d'alcool.<sup>2</sup>
- personnes âgées (>65 ans).<sup>3</sup>
- saignements gastro-intestinaux antérieurs.<sup>3</sup>

(1) Weinrieb RM et al. A critical review of selective serotonin reuptake inhibitor-associated bleeding: balancing the risk of treating hepatitis C- infected patients. The Journal of Clinical Psychiatry. 2003;64(12);1502-10.

Opatrny 2008; van Walraven 2001)



# L'UTILISATION CONCOMITANTE D'ANTICOAGULANTS: QUEL EFFET?

WARFARIN	N		
ISRS+warfarin	1848	Aucun risque élevé <sup>1</sup>	
ISRS+warfarin	1538	Aucun risque élevé <sup>2</sup>	
ISRS+warfarin			OR=1.98 (citalpram) <sup>3</sup>
ISRS+warfarin, clopidogrel or ASA	4028	Aucun risque élevé <sup>4</sup>	
ISRS+warfarin	6772	Risque élevé <sup>5</sup>	OR=2.6 (1.5-4.3)
ISRS+warfarin	117	Risque élevé <sup>6</sup>	HR=3.5 (1.4-8.9)
ISRS+ warfarin or clopidogrel	1321	Aucun risque élevé <sup>7</sup>	
ISRS + warfarin	46	Risque élevé c <sup>8</sup>	OR=2.6 (1.01-6.4)

1. Schalekamp 2008 2. Kudkyak 2005 3. Schelleman 2011 4. Opartnry 2008  
 2. 5. Hauta-Aho 2009 6. Wallerstedt 2009 7. de Abajo 2008 8. Cochran 2011



# L'UTILISATION CONCOMITANTE D'ASPIRINE: QUEL EFFET?

ASA	n	Increased Risk?	
ISRS+ASA	1651	Risque élevé	OR=7.2 (3.1-17.1) <sup>1</sup>
ISRS+ASA	317,824	Risque élevé <sup>2</sup>	RR=1.7 (1.4-2.0)
ISRS+ASA	26,006	Risque élevé	RR=5.2 (3.2=8.0) <sup>3</sup>
ISRS+ASA	1321	Aucun risque élevé <sup>4</sup>	
ISRS+ASA	3652	Aucun risque élevé <sup>5</sup>	
ISRS+ASA	117	Risque élevé <sup>6</sup>	HR=3.5 (1.4-8.9)

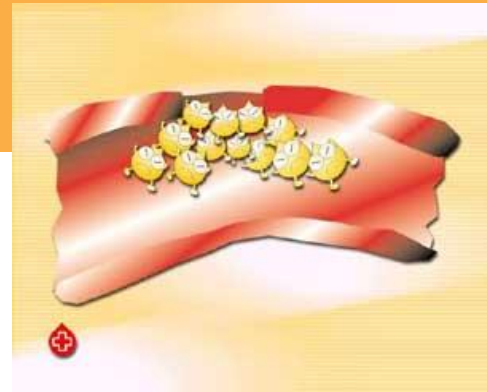
1. De Abajo 1999 2. van Walraven 2001 3. Dalton 2003  
2. De Abajo 2008 5. Dall 2009 6. Wallerstedt 2009



# SAIGNEMENTS GASTRO-INTESTINAUX SOUS ISRS: META-ANALYSE (4 ETUDES)

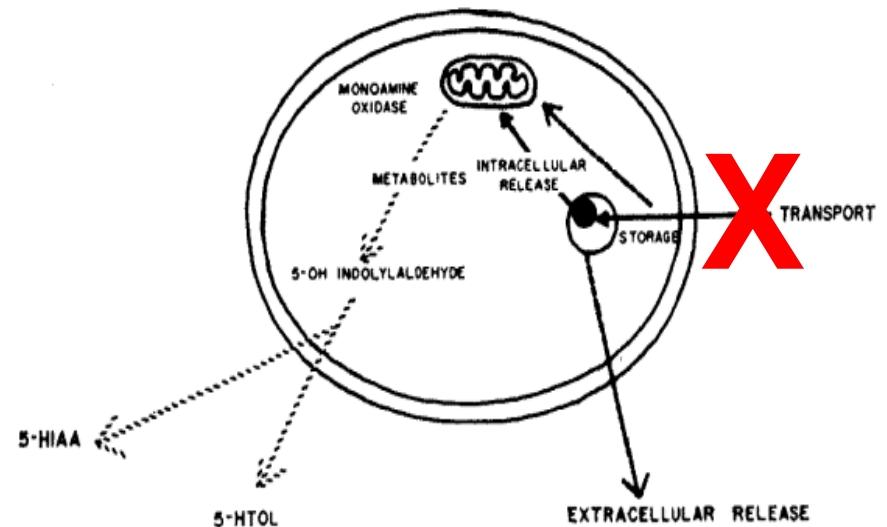
- Odds Ratio des saignements gastro-intestinaux avec les ISRS=**2.36**(1.44-3.85),
- Les AINS seuls:=**3.16**(2.40-4.18),
- L'administration concomitante ISRS et les AINS:=**6.33**(3.40-11.82)

# MÉCANISMES



- ISRS entraînent une altération hémostasie
  - En réponse à une lésion vasculaire, la libération de sérotonine par les plaquettes est nécessaire pour l'agrégation plaquettaire.
  - L'épuisement des plaquettes de sérotonine peut diminuer hémostasie modulé par les plaquettes.

## PLATELETS 5-HT



1) Abdel Salam OM et al. Fluoxetine and sertraline stimulate gastric acid sec 50(3):309-316

2) Zullino DF, et al. Increased risk of gastrointestinal adverse effects under SSRI/NSAI combination may be due to pharmacokinetic interactions. Br J Clin Pharmacol.2005;59(1):118-119, author reply 119.



# MÉCANISMES

- Les ISRS peuvent augmenter directement la sécrétion d'acide gastrique.<sup>1</sup>
- Fluoxetine, fluvoxamine and paroxétine (les ISRS) inhibent les enzymes du cytochrome P 450, et peuvent donc augmenter le taux sanguin des AINS et d'autres agents antiplaquettaires.<sup>2</sup>

1) Abdel Salam OM et al. Fluoxetine and sertraline stimulate gastric acid secretion via a vagal pathway in anaesthetised rats. *Pharmacol Res.* 2004; 50(3):309-316

2) Zullino DF, et al. Increased risk of gastrointestinal adverse effects under SSRI/NSAI combination may be due to pharmacokinetic interactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(1):118-119, author reply 119.

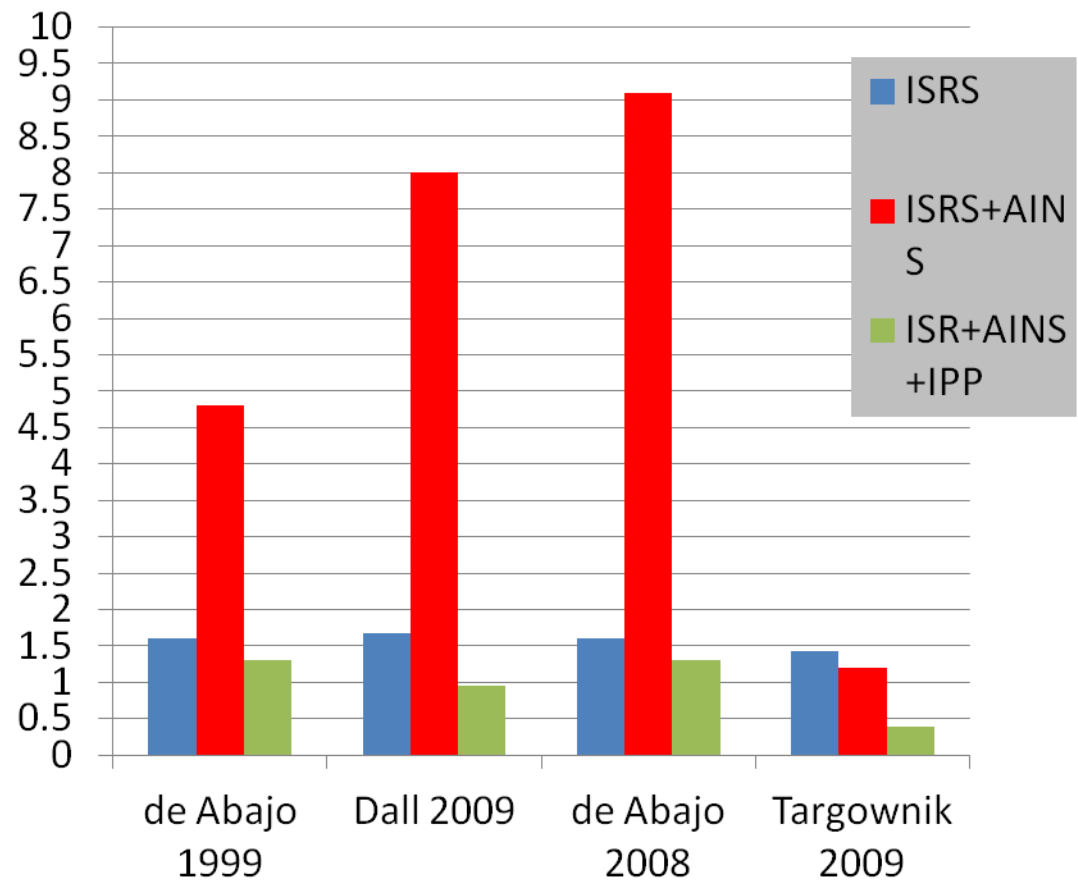


# L'ADMINISTRATION CONCOMITANTE D'INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS (IPP): EFFET PROTECTEUR?

- Les IPP diminuent le risque de saignement lié aux AINS.

- Ont-ils le même effet lorsqu'il est utilisé avec les ISRS?

- Odds ratio ajusté de saignement





# SAIGNEMENTS GASTRO-INTESTINAUX SOUS ISRS

## CONCLUSION

- Les ISRS peuvent provoquer des saignements gastro-intestinaux.
- Ces saignements peuvent être mortels, même si le risque global de saignement est faible (incidence 0.1%-0.4%)
- Le risque de saignement est plus élevé avec des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine plus puissants.
- Le risque diminue avec l'arrêt du médicament.





# SAIGNEMENTS GASTRO-INTESTINAUX SOUS ISRS

## CONCLUSION

- Il n'y a pas de recommandations officielles pour nous guider.
- Il faut être conscient de ces complications potentielles lors de l'utilisation de ces médicaments, en particulier dans les groupes à haut risque.
- L'utilisation concomitante des ISRS avec l'aspirine, les AINS ou les anticoagulants peut entraîner un risque d'augmentation de saignements gastro-intestinaux.
- Il faut envisager l'utilisation d'un IPP chez les personnes à risque élevé.



MERCI