



5^{ème} journée Pharma-Psy Grand-Est APHAL-ABCPH



Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine & risque hémorragique

Dr LADHARI Chayma

**Centre Régional de Pharmacovigilance et d'information
sur le médicament de Strasbourg**

28 Mars 2023



❖ Introduction

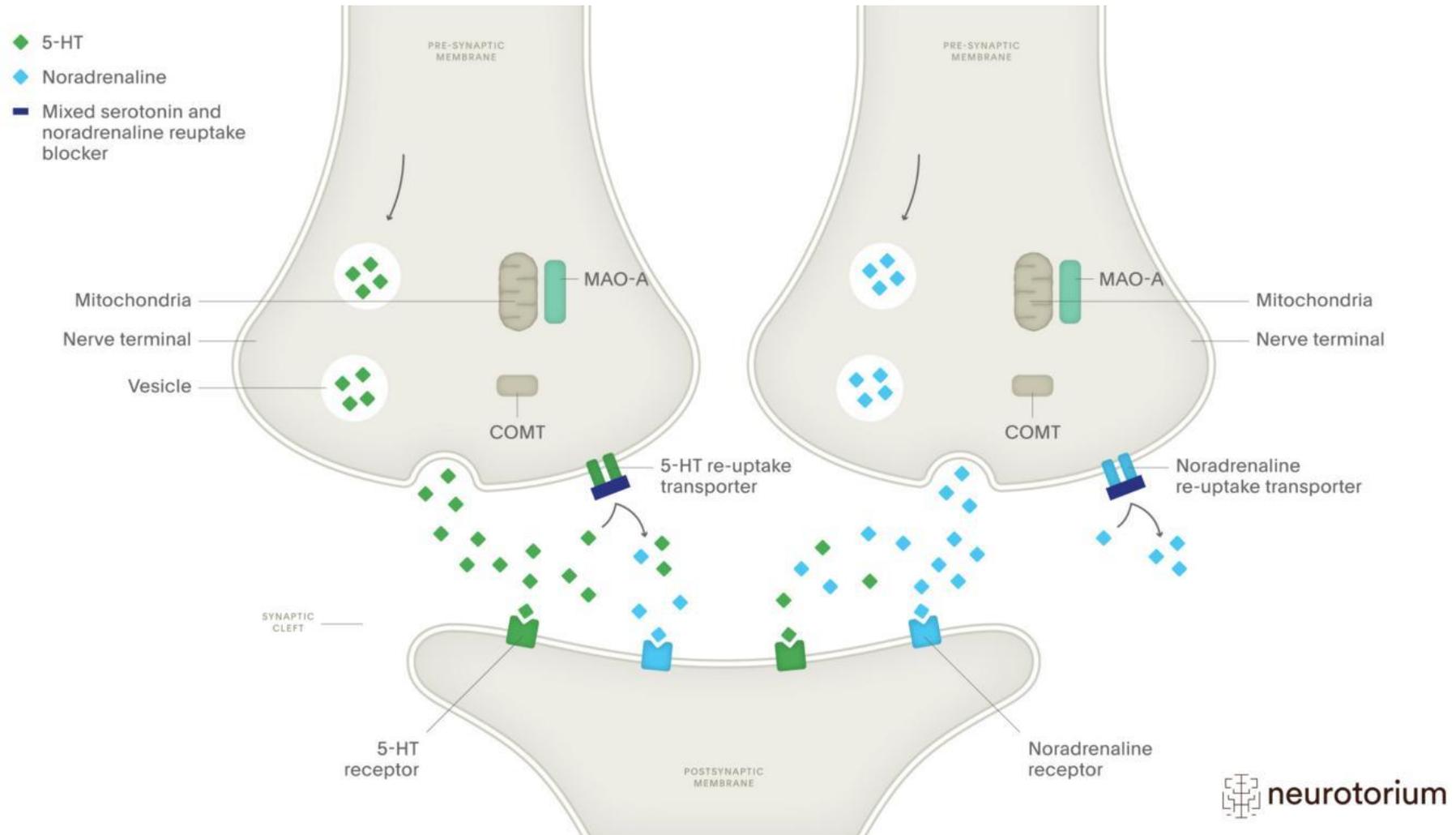
- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont utilisés dans le traitement de troubles neuropsychiatriques tels que la dépression majeure ou l'anxiété.
- La sérotonine, également appelée 5-hydroxytryptamine, est un neurotransmetteur dont la diminution peut être à l'origine de ces troubles.
- Les ISRS, empêchant la recapture de la sérotonine, permettent une augmentation de sa concentration inter-synaptique intracérébrale et l'amélioration des troubles neuropsychiatriques.

❖ AMM en France

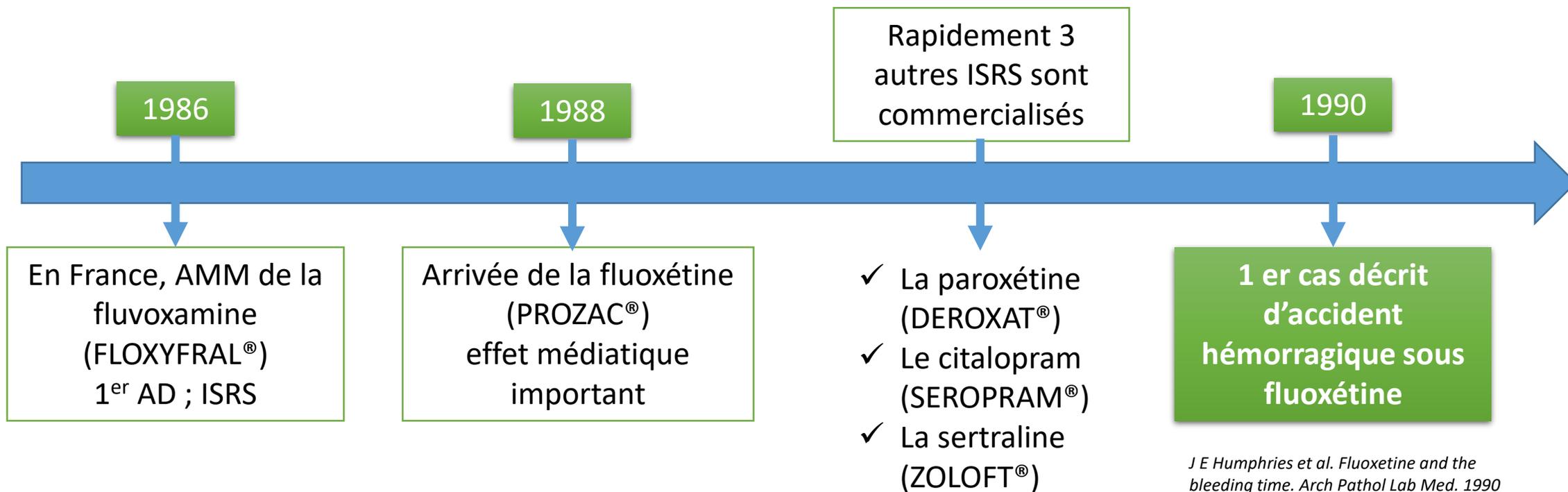
Six spécialités ont une autorisation de mise sur le marché en France :

- Fluvoxamine (FLOXYFRAL[®])
- Fluoxetine (PROZAC[®])
- Sertraline (ZOLOFT[®])
- Paroxetine (DEROXAT[®])
- Citalopram (SEROPRAM[®])
- Escitalopram (SEROPLEX[®])

❖ Mécanisme d'action des ISRS



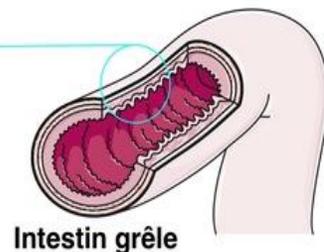
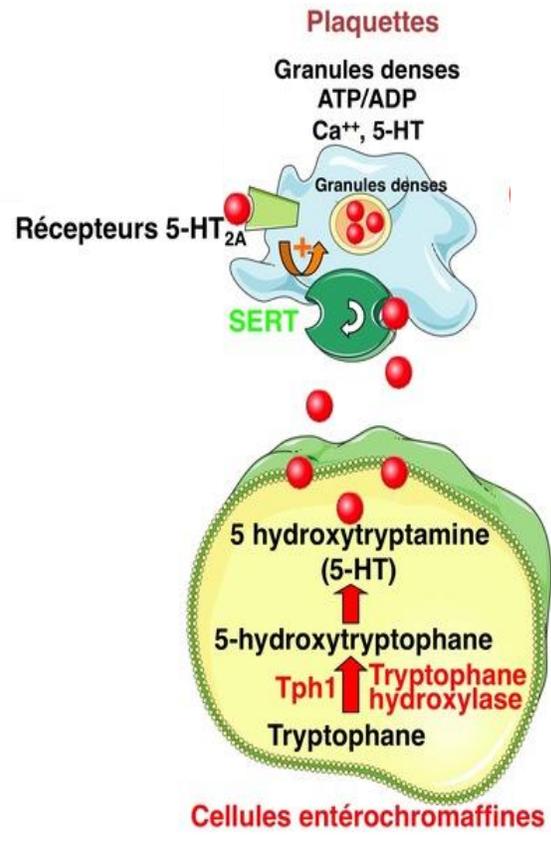
❖ Un peu d'histoire...



pétéchies et allongement du temps de saignement / fluoxétine

❖ Sérotonine et plaquettes

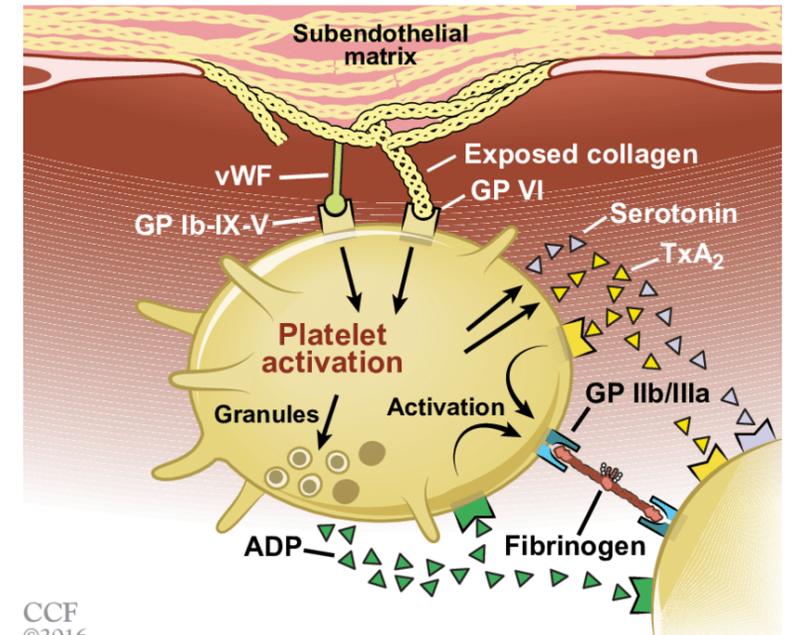
- Environ 90 à 95 % de la sérotonine corporelle totale est synthétisée par les cellules entéro-chromaffines de l'intestin grêle .
- La sérotonine périphérique libre dans la circulation portale est récupérée par les plaquettes puis stockée dans les granules denses.
- La recapture plaquettaire, très rapide, est réalisée par l'intermédiaire d'un transport membranaire actif (récepteur 5-HT₁) superposable au phénomène neuronal (SERT)



Platelet as a model for neurones? Experientia 44, Birlhauser Verlag:1998.

❖ Sérotonine et plaquettes

- La sérotonine stockée dans les plaquettes est libérée par exocytose en cas d'activation plaquettaire et se fixe au Rc sérotoninergique plaquettaire 5-HT_{2A}.
- La première étape du processus d'hémostase, hémostase primaire, implique la formation d'un bouchon plaquettaire sur le site de la lésion vasculaire à l'intérieur du vaisseau.
- L'activation du 5-HT_{2A} accélère l'agrégation plaquettaire pour former un caillot qui participe à l'arrêt d'un saignement.

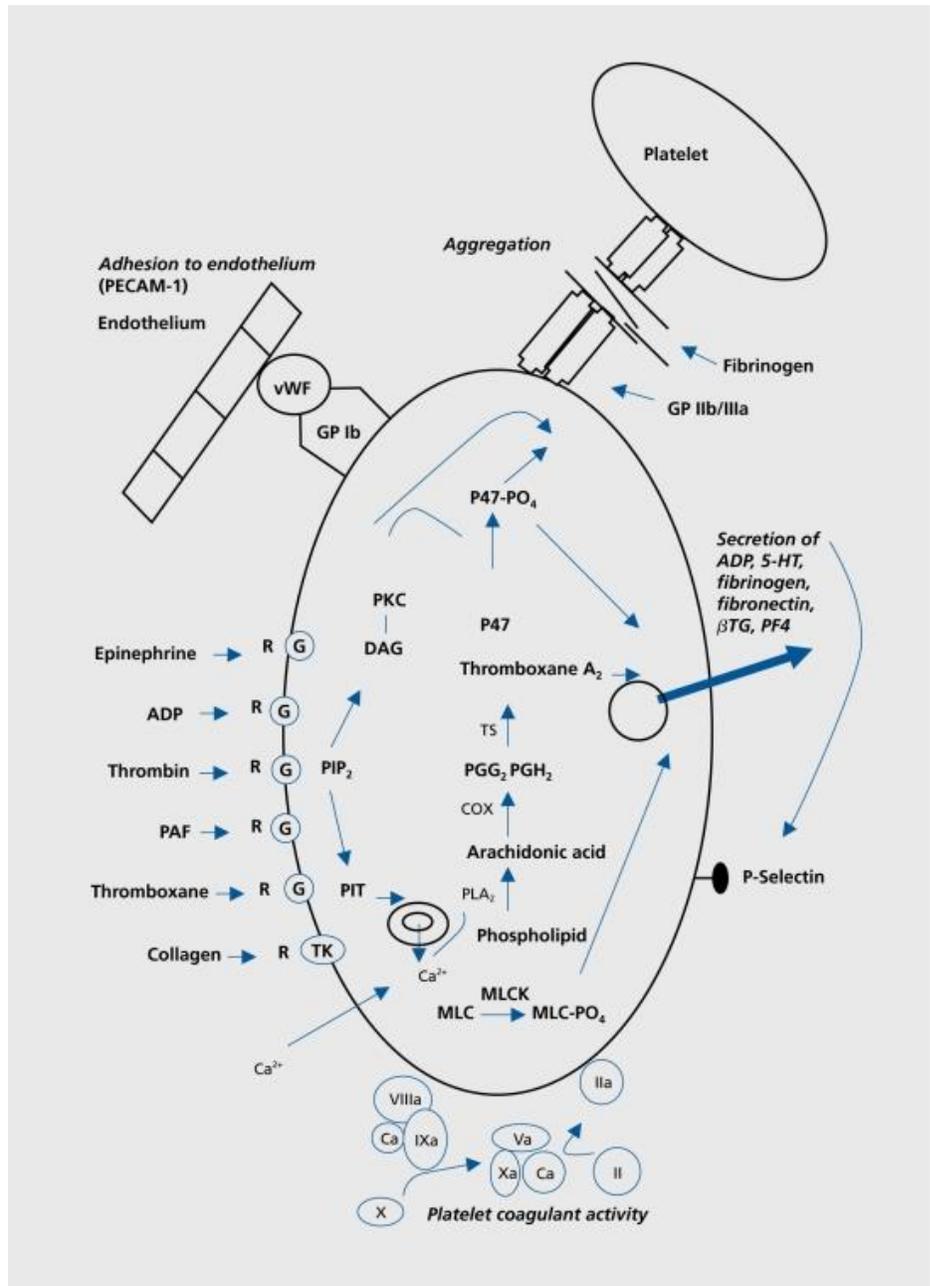


CCF
©2016

Halkar, (2016). Cleveland Clinic journal of medicine

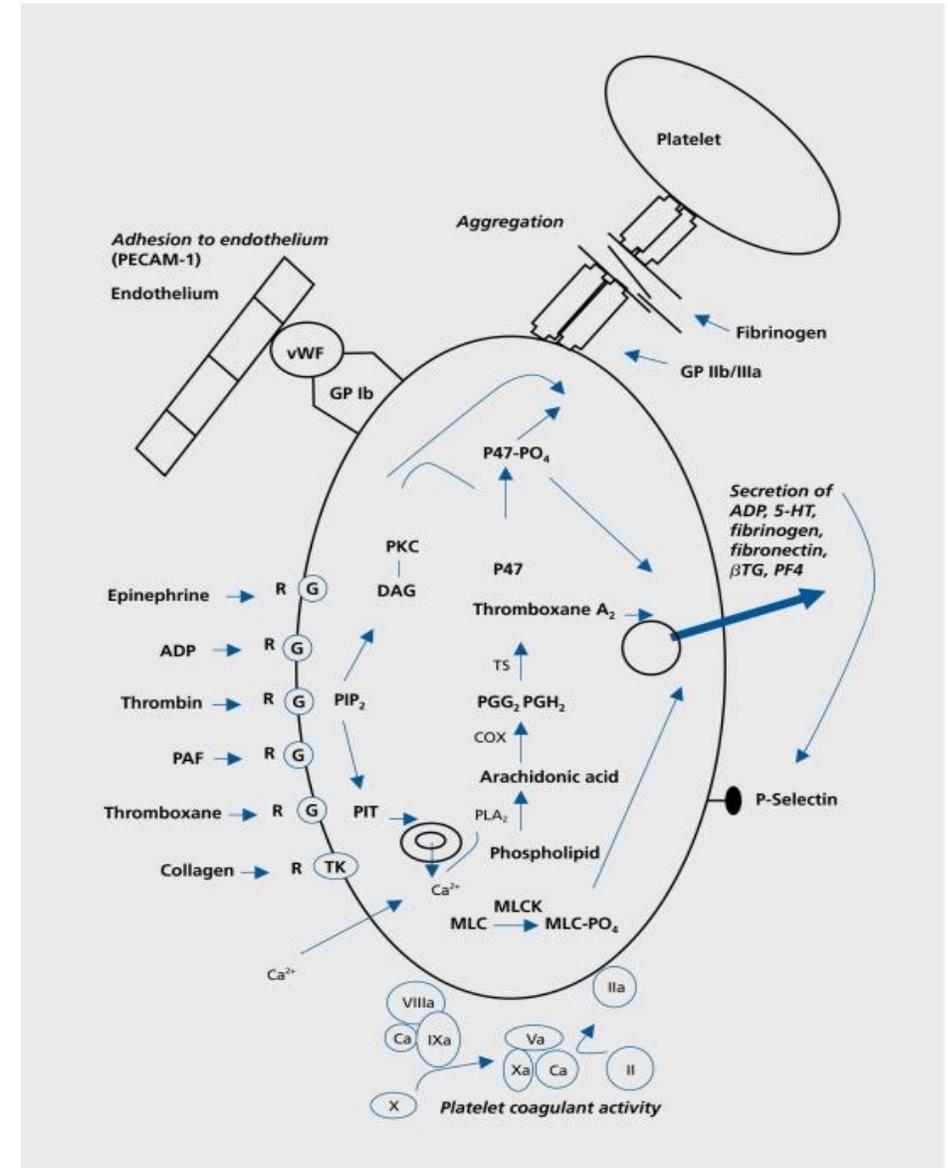
❖ Rappel: Hémostase primaire

- La lésion endothéliale vasculaire entraîne une vasoconstriction transitoire, puis la liaison du facteur von Willebrand au collagène exposé.
- L'étape d'adhésion implique l'adhésion de la plaquette à l'endothélium lésé par l'intermédiaire du R_c G_{plb} → activation effective de la plaquette.
- Une fois la plaquette activée, l'ADP et la sérotonine sont sécrétées par les granules denses et participent à l'agrégation des plaquettes.
- La sérotonine est un vasoconstricteur connu et favorise également l'activation cellulaire des plaquettes environnantes et d'autres cellules immunitaires par l'intermédiaire des récepteurs 5-HT.



❖ Sérotonine et agrégation plaquettaire

- D'après les observations de certains auteurs, la sérotonine interviendrait au niveau des deux phases primaires et secondaires de l'agrégation plaquettaire .
- Au cours de la 2nd phase de l'agrégation plaquettaire, si celle-ci est induite par de faibles concentrations d'adénosine diphosphate, d'épinéphrine et de collagène, la sérotonine libérée par les plaquettes activées a un rôle amplificateur de l'agrégation.
- L'utilisation d'ISRS entraîne une diminution du stockage de la sérotonine dans les granules denses des plaquettes.
- La déplétion en sérotonine des plaquettes entraîne une diminution de l'amplification de l'agrégation plaquettaire et peut potentiellement conduire à une augmentation des saignements chez les patients sous ISRS ou autres antidépresseurs.



ISRS et risque hémorragique

Données épidémiologiques de la littérature

❖ ISRS et risque hémorragique

- De nombreuses études indiquent que le risque hémorragique est majoré chez les patients traités par ISRS particulièrement lors de co-administration d'AINS, anticoagulants, antiagrégants plaquettaires.
- Il se traduit par des saignements cutanéomuqueux (purpura, épistaxis, hématomes sous-cutanés, hémorragie sous conjonctivale, etc).
- L'évaluation et la mesure de manifestations hémorragiques plus graves (gastro-intestinales, hémorragies en peropératoire, cérébrales) sont différentes selon leur survenue dans un contexte médical ou chirurgical.
- Une revue d'articles décrivant le risque hémorragique dans le traitement par ISRS a montré que ceux-ci augmentent le risque de saignement de 1,16 à 2,36 fois*

Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors With or Without Concurrent NonSteroidal Anti-Inflammatory Use: A Systematic Review and Meta-Analysis

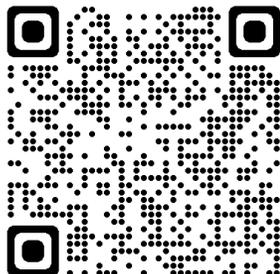
Rebecca Anglin, MD, PhD^{1,2}, Yuhong Yuan, MD, PhD², Paul Moayyedi, MB ChB, PhD², Frances Tse, MD, MSc², David Armstrong, MA, MB BChir² and Grigorios I. Leontiadis, MD, PhD²

Méthode:

- MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, Cochrane des essais contrôlés
- Avril 2013
- Les essais contrôlés, les études de cohorte, les études cas-témoins et les études transversales qui ont rapporté l'incidence des hémorragies digestives hautes chez les adultes sous ISRS avec ou sans prise concomitante d'AINS, par rapport à un placebo ou à l'absence de traitement, ont été inclus.

Résultats:

- 15 études cas-témoins (incluant 393 268 participants) et 4 études de cohorte
- Risque accru d'hémorragie digestive haute en cas de traitement par ISRS dans les études cas-témoins (**OR=1,66, CI 95% [1,44-1,92]**) et les études de cohorte (**OR=1,68, CI 95% [1,13-2,50]**)
- Le risque d'hémorragie digestive haute était plus élevé en cas d'utilisation à la fois d'ISRS et d'AINS (**OR=4,25, CI 95% [2,82,6,42]**).



Interaction Between Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: Review of the Literature

Dr. Jane R. Mort Pharm.D., Dr. Rajender R. Aparasu Ph.D., Dr. Rebecca K. Baer Pharm.D.

First published: 06 January 2012 | <https://doi.org/10.1592/phco.26.9.1307> | Citations: 53



Volume 26, Issue 9

September 2006

Pages 1307-1313

Méthode:

- Toutes les études portant sur les effets indésirables gastro-intestinaux d'une association ISRS-AINS
- littérature en langue anglaise à partir de MEDLINE
- publiées entre 1966 et août 2005

Résultats:

- 4 études rétrospectives
- **RR compris entre 3,3 et 15,6** pour une hémorragie gastro-intestinale haute due à cette association (% ne pas recevoir l'un ou l'autre médicament).
- Dans 2 études : risque d'hémorragie gastro-intestinale haute lié à l'association médicamenteuse > risque additif des agents seuls.
- RR d'hémorragie gastro-intestinale haute due à une interaction ISRS-aspirine était de 1,9 à 7,2.



Daniel G. Hackam, MD,
PhD, FRCPC
Marko Mrkobra, MD,
FRCPC

Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage

A meta-analysis



Méthode: études épidémiologiques contrôlées rapportant le risque d'association entre les ISRS et les hémorragies cérébrales.

À partir de Medline, Web of Science, EMBASE, Scopus, ProQuest

Les études devaient inclure un groupe témoin ne recevant pas d'ISRS ; cohortes prospectives, cohortes rétrospectives, études crossover de cas et les études cas-témoins.

Résultats:

- L'hémorragie intracrânienne était liée à l'exposition aux ISRS dans les analyses non ajustées (RR à 1,48, IC à 95% [1,22-1,78]) et ajustées (RR 1,51, IC à 95 % [1,26-1,81]).
- L'hémorragie cérébrale était associée à l'exposition aux ISRS dans les analyses non ajustées (RR 1,68, IC à 95 % [1,46-1,91]) et ajustées (RR 1,42, IC à 95 % [1,23-1,65]).
- 5 études (3 sur l'hémorragie intracrânienne et 1 sur l'AVC hémorragique et l'hémorragie cérébrale), l'exposition aux ISRS en association avec des anticoagulants oraux était associée à un risque accru d'hémorragie par rapport aux anticoagulants oraux seuls (RR 1,56, IC à 95 % 1,33-1,83).
- Lorsque toutes les études ont été analysées ensemble, un risque accru a été observé
 - dans les études de cohorte (1,61, IC à 95 % 1,04-2,51),
 - les études cas-témoins (odds ratio [OR] 1,34, IC à 95 % 1,20-1,49) et
 - les études case-crossover (OR 4,24, IC à 95 % 1,95-9,24)

SSRIs Increase Risk of Blood Transfusion in Patients Admitted for Hip Surgery



Hermien Janneke Schutte¹, Sofie Jansen¹, Matthias U. Schafroth², J. Carel Goslings³, Nathalie van der Velde¹, Sophia E. J. A. de Rooij^{1*}

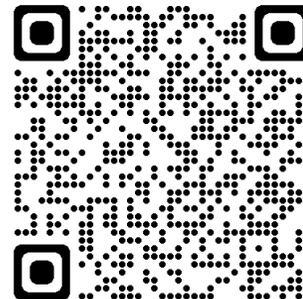
¹ Section of Geriatric Medicine, Department of Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands, ² Department of Orthopedic Surgery, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands, ³ Trauma Unit, Department of Surgery, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

Méthode:

- Etude de cohorte rétrospective de patients ayant subi une chirurgie de la hanche planifiée ou en urgence entre 1996 et 2011 au Centre médical académique d'Amsterdam.
- Critère de jugement principal: risque de transfusion.
- Critère secondaire: taux d'hémoglobine avant et après l'opération.

Résultats:

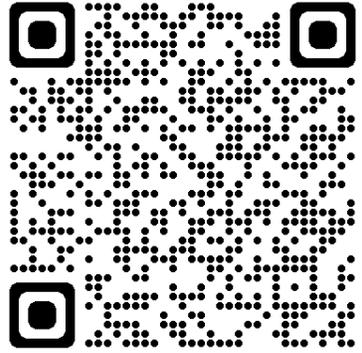
- 114 patients sous ISRS vs 1773 non-ISRS.
- Le risque de transfusion à l'admission était plus élevé chez les patients sous ISRS dans les analyses multivariées (**OR 1,7 [95% CI 1,1-2,5]**).
- Les taux d'hémoglobine préopératoires étaient plus faibles chez patients sous ISRS ($7,8 \pm 1,0$ mmol/L) que chez les non-ISRS ($8,0 \pm 1,0$ mmol/L) ($p = 0,042$), les taux d'hémoglobine postopératoires ($6,2 \pm 1,0$ mmol/L contre $6,4 \pm 1,0$ mmol/L respectivement) ($p = 0,017$).



Review Article

Use of Serotonergic Antidepressants and Bleeding Risk in Patients Undergoing Surgery

Bo-Ok Jeong, M.D., Sung-Wan Kim, M.D., Ph.D., Seon-Young Kim, M.D., Ph.D.,
Jae-Min Kim, M.D., Ph.D., Il-Seon Shin, M.D., Ph.D., Jin-Sang Yoon, M.D., Ph.D.



Méthode: PubMed , mots clés "inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine" OU "antidépresseurs sérotoninergiques" en combinaison avec "chirurgie" OU "hémorragie"

10 articles originaux publiés en anglais avant juin 2013

Résultats:

- 6 études ont noté des associations positives entre l'utilisation des antidépresseurs sérotoninergiques et les saignements péri-opératoires.
 - En particulier, en cas de chirurgie orthopédique ou mammaire ; avec une tendance à l'augmentation des saignements peropératoires ou postopératoires (besoin accru de transfusion pendant l'opération, une perte de sang peropératoire plus importante, des saignements nécessitant une intervention ou une ré-opération en raison d'un saignement postopératoire).
- 3 études sur pontage aorto-coronarien et une étude en cas de chirurgie faciale n'ont pas fait état d'un risque accru de saignement postopératoire.



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Pharmacological Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yphrs



Bleeding risk under selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: A meta-analysis of observational studies



Silvy Laporte^{a,b}, Céline Chapelle^{a,b}, Pascal Caillet^b, Marie-Noëlle Beyens^c, Florelle Bellet^c, Xavier Delavenne^{a,d}, Patrick Mismetti^{a,e}, Laurent Bertoletti^{a,e,f,*}

^a INSERM, UMR 1059, SAINBIOSE, Dysfonction Vasculaire et Hémostase, Université Jean Monnet, F-42023, Saint-Etienne, France

^b Unité de Recherche Clinique, Innovation, Pharmacologie, CHU Saint-Etienne, Hôpital Nord, F-42055 France

^c Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU de Saint-Etienne, Hôpital Nord, F-42055, Saint-Etienne, France

^d Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, CHU de Saint-Etienne, Hôpital Nord, F-42055, Saint-Etienne, France

^e Service de Médecine Vasculaire et Thérapeutique, CHU de Saint-Etienne, Hôpital Nord, F-42055, Saint-Etienne, France

^f INSERM, CIC1408, F-42055, Saint-Etienne, France

Méthode:

- Medline, Pascal, Google Scholar et Scopus
- Études cas-témoins et études de cohorte portant sur le risque hémorragique sous ISRS.
- Inclusion des études cas-témoins si accidents hémorragiques avec ou sans utilisation d'ISRS
- Les études de cohorte étaient incluses si elles rapportaient le taux de saignements chez les patients exposés aux ISRS et patients non-exposés aux ISRS.
- Le principal critère de jugement était l'hémorragie grave, quel qu'en soit le siège.
- classe ATC N06AB



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Pharmacological Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yphrs



Bleeding risk under selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: A meta-analysis of observational studies



Silvy Laporte^{a,b}, Céline Chapelle^{a,b}, Pascal Caillet^b, Marie-Noëlle Beyens^c, Florelle Bellet^c, Xavier Delavenne^{a,d}, Patrick Mismetti^{a,e}, Laurent Bertoletti^{a,e,f,*}

^a INSERM, UMR 1059, SAINBIOSE, Dysfonction Vasculaire et Hémostase, Université Jean Monnet, F-42023, Saint-Etienne, France

^b Unité de Recherche Clinique, Innovation, Pharmacologie, CHU Saint-Etienne, Hôpital Nord, F-42055 France

^c Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU de Saint-Etienne, Hôpital Nord, F-42055, Saint-Etienne, France

^d Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, CHU de Saint-Etienne, Hôpital Nord, F-42055, Saint-Etienne, France

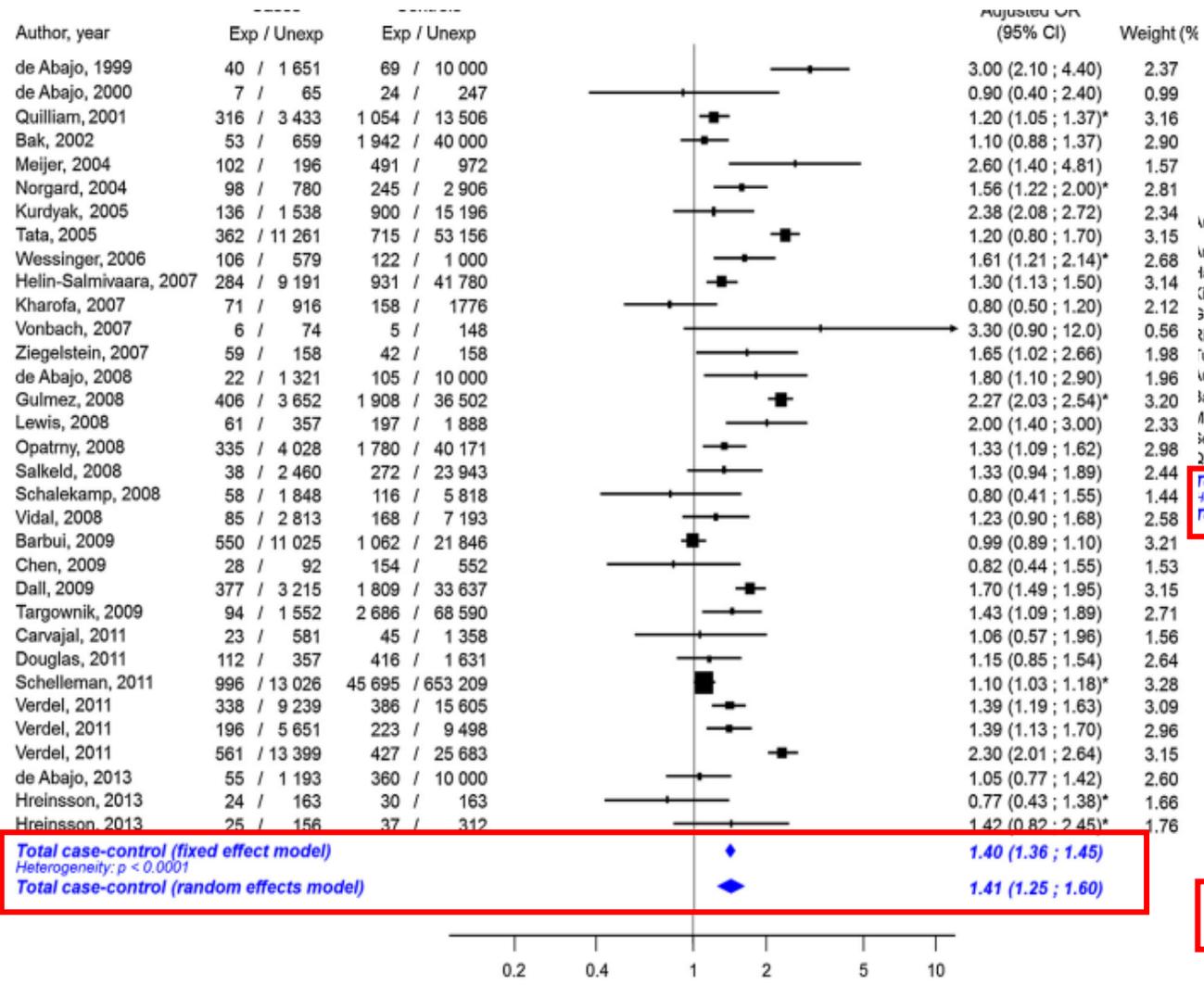
^e Service de Médecine Vasculaire et Thérapeutique, CHU de Saint-Etienne, Hôpital Nord, F-42055, Saint-Etienne, France

^f INSERM, CIC1408, F-42055, Saint-Etienne, France

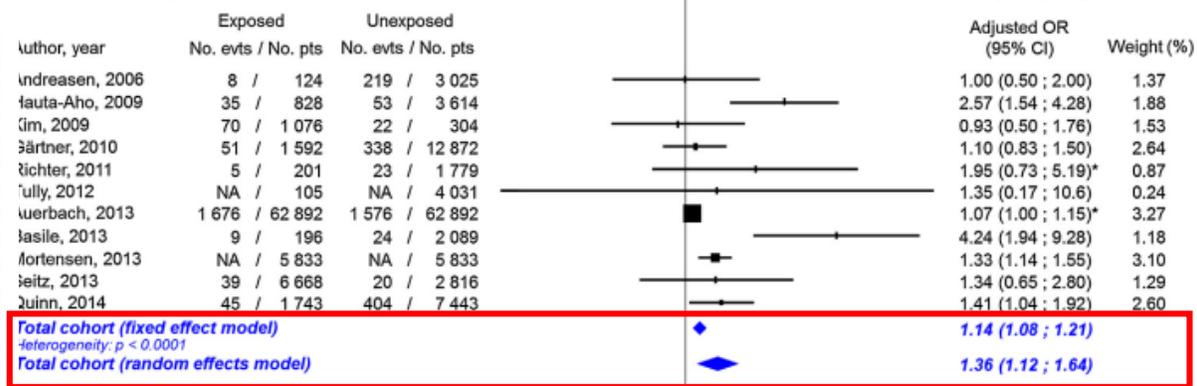
Résultats:

- 31 études cas-témoins ont été incluses dans l'analyse finale, correspondant à 1 255 073 participants (106 629 cas et 1 148 444 témoins)
- 11 études de cohorte ont été incluses dans l'analyse finale, correspondant à 187 956 patients (81 258 dans le groupe exposé aux ISRS et 106 698 dans le groupe témoin).

Études cas témoins: 31 études



Études de cohorte : 11 études



Analyse combinée des 42 études

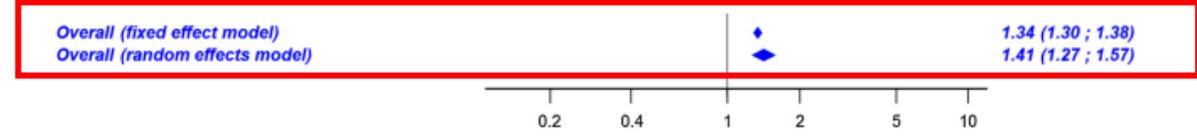


Fig. 2. Results of pooled analysis of case-control and cohort studies. Exp: exposed; Unexp: unexposed; OR: odds ratio; CI: confidence interval; No. evts: number of events; No. pts: number of patients; *Crude OR.

Données de pharmacovigilance internationale VigiBase®



WHO Collaborating Centre for
International Drug Monitoring

Source de données

- **VigiBase®**: base de données internationale de notifications spontanées d'EIM
 - ✓ 145 pays membres
 - ✓ 34 millions de NotS
 - ✓ **MedDRA** (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, version 18.1) : classification systématique de l'effet déclaré
 - ✓ **Classification ATC** pour les médicaments

Requête dans VigiBase (24/03/2023)

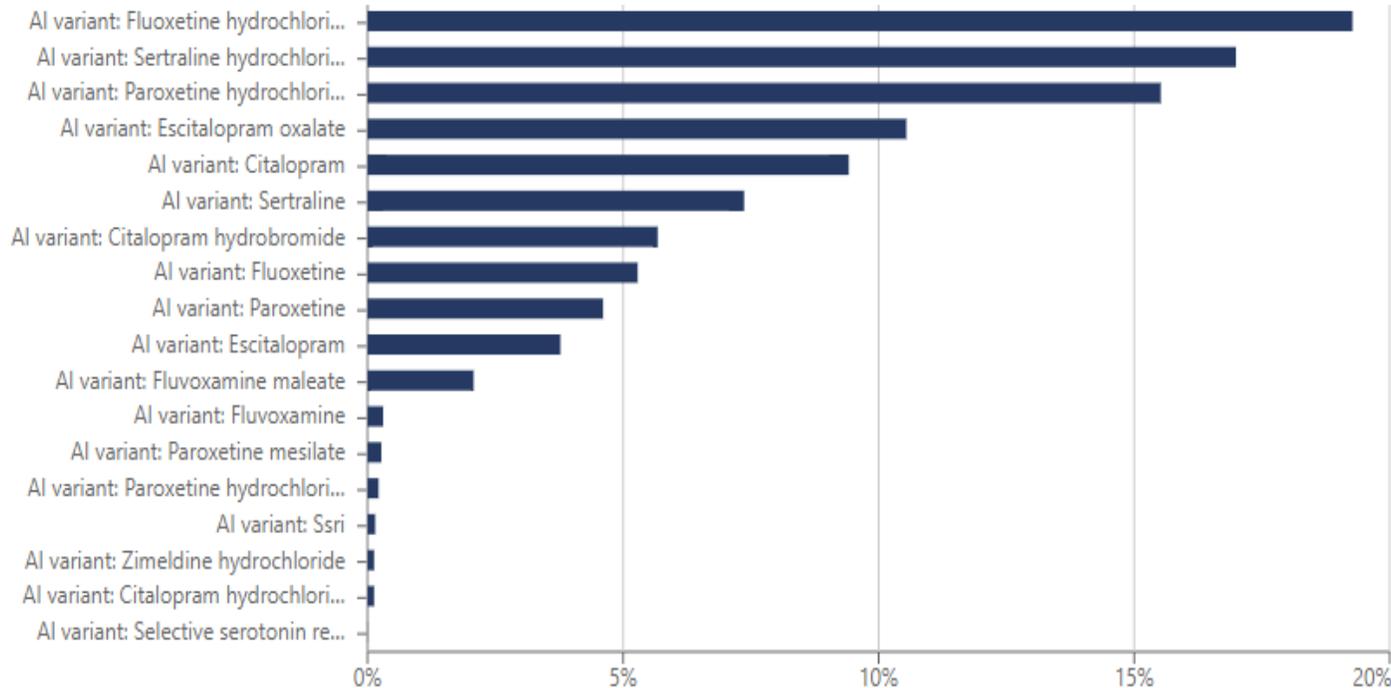
ATC: N06AB Selective serotonin reuptake in... ×

SMQ - Broad: Haemorrhages ×



14 021 cas répondant à ces critères

Drug (WHODrug)

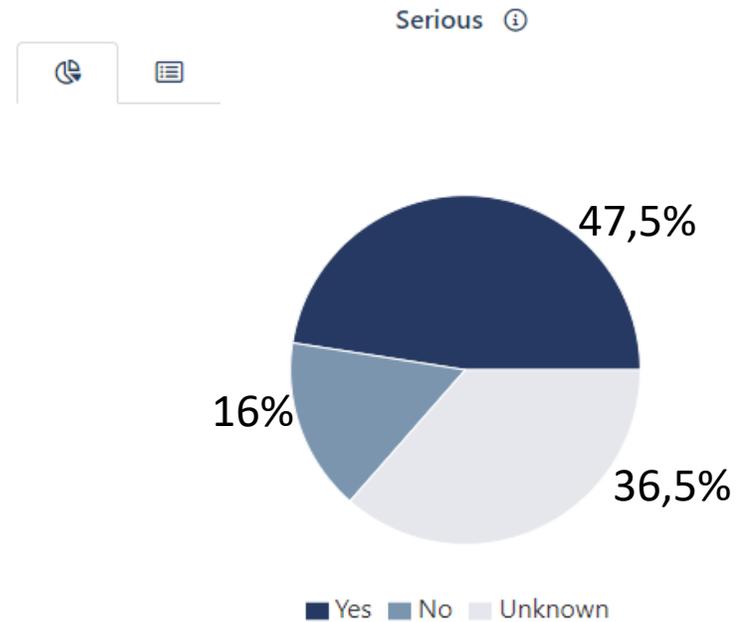


Drug (WHODrug)	Count	Percentage
Fluoxetine	3 443	24,6%
Sertraline	3 415	24,4%
Paroxetine	2 890	20,6%
Citalopram	2 134	15,2%
Escitalopram	2 007	14,3%
Fluvoxamine	334	2,4%
Zimeldine	18	0,1%

Origine des notifications >0,1%

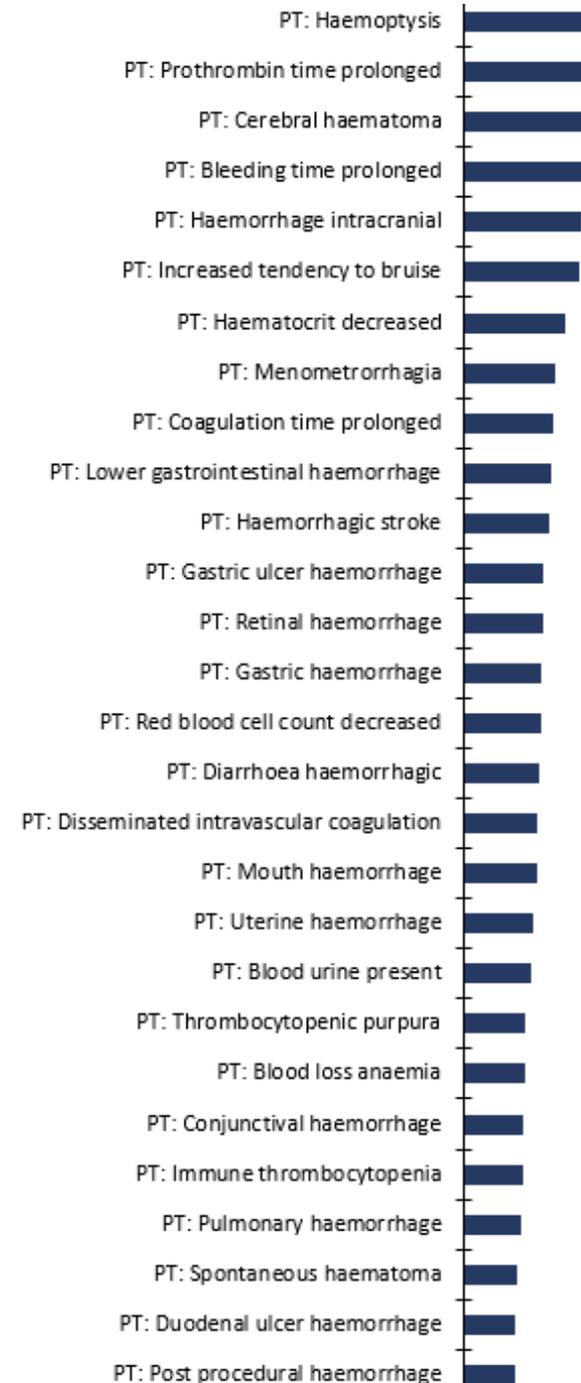
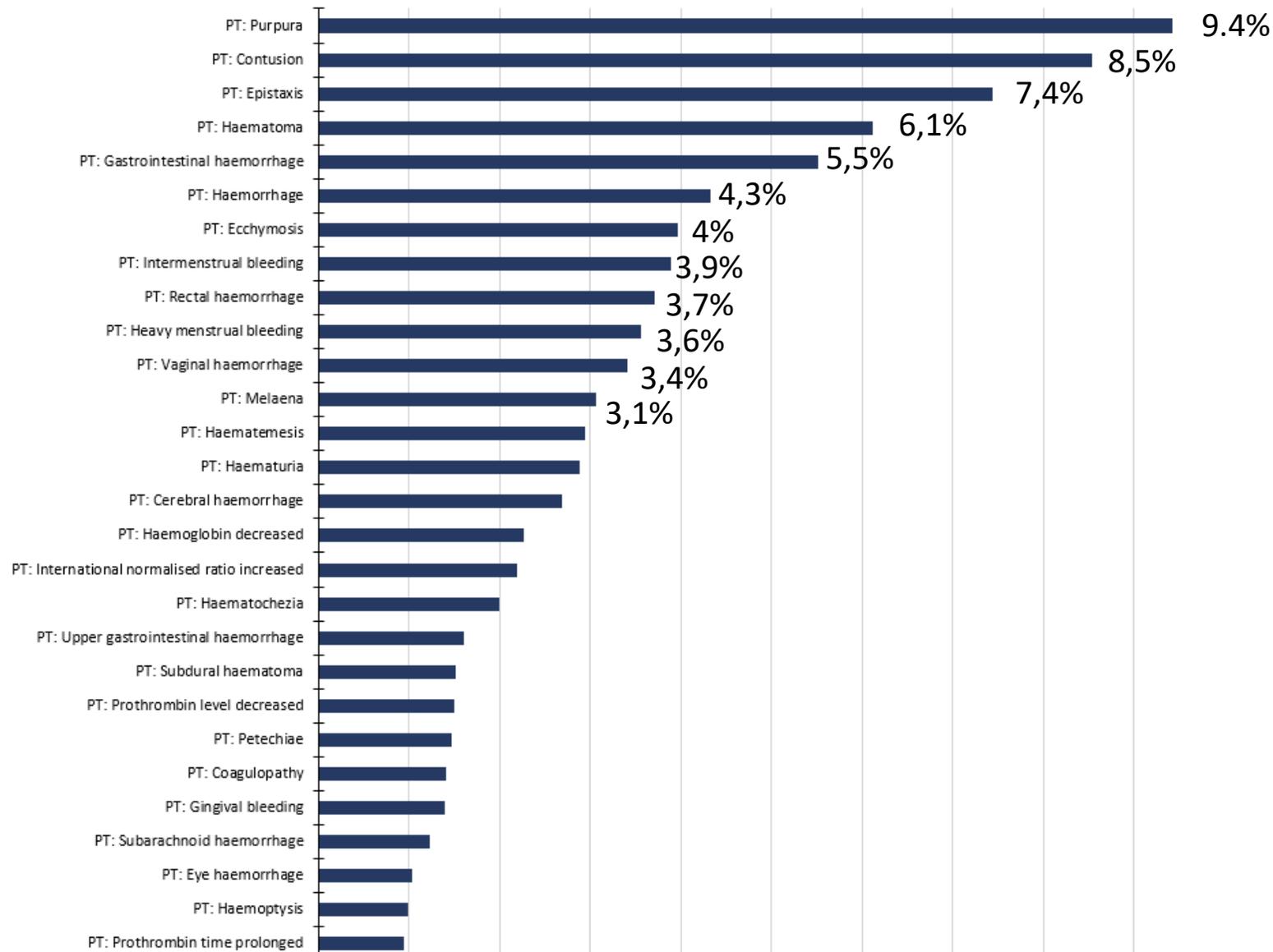
Countries	Count	Percentage
United States of America	5 293	37,8%
France	2 112	15,1%
United Kingdom	1 706	12,2%
Spain	691	4,9%
Germany	582	4,2%
Australia	459	3,3%
Netherlands	450	3,2%
Sweden	409	2,9%
Switzerland	377	2,7%
Canada	371	2,6%
Italy	292	2,1%
Japan	117	0,8%
Norway	104	0,7%
Denmark	99	0,7%
China	72	0,5%
New Zealand	72	0,5%
Ireland	67	0,5%
Türkiye	66	0,5%
Portugal	62	0,4%
Belgium	56	0,4%
Poland	47	0,3%
Finland	44	0,3%
Greece	44	0,3%
Croatia	35	0,2%
Korea (the Republic of)	35	0,2%
Czechia	31	0,2%
India	30	0,2%
Brazil	26	0,2%
Austria	24	0,2%
South Africa	23	0,2%
Hungary	22	0,2%

Niveau de gravité



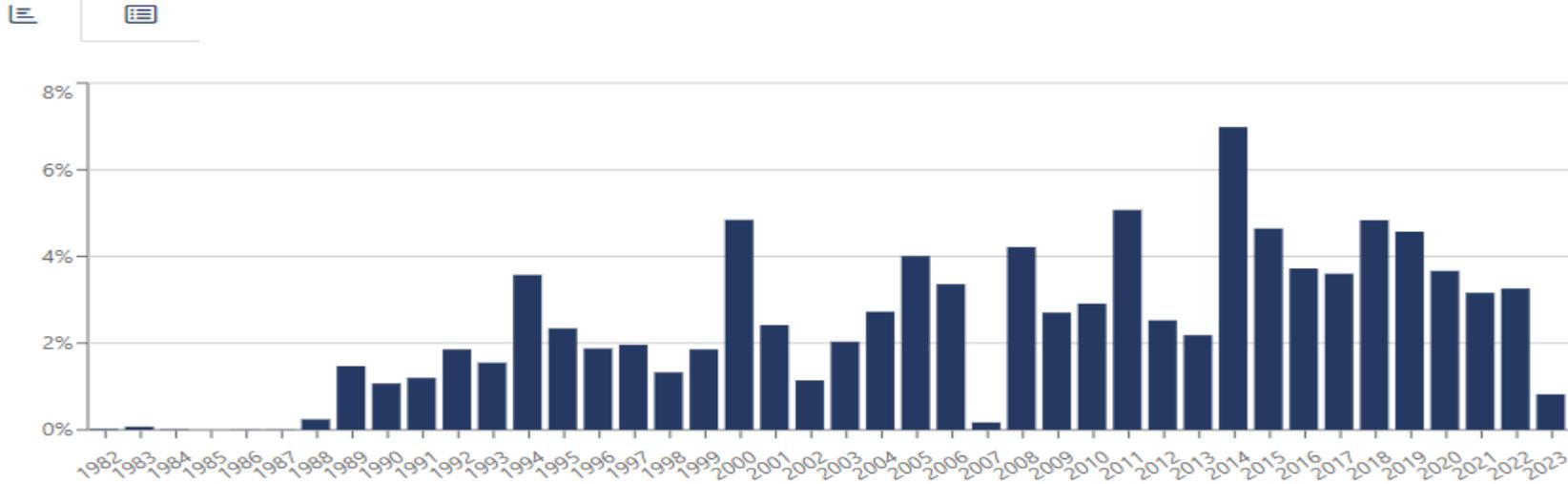
Les effets indésirables en PT

Reaction (MedDRA)



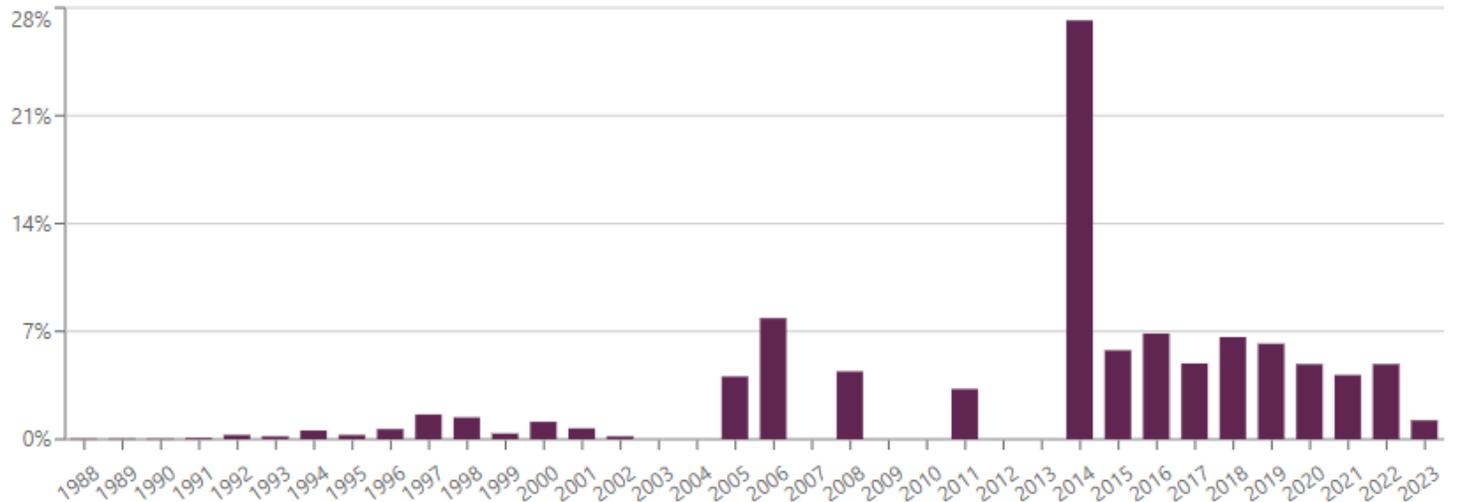
Au niveau international

VigiBase initial date



VigiBase initial date

Au niveau national



Cas marquant signalé au CRPV de Strasbourg 2016

❖ Cas marquant



- 37 ans
- ATCD: Dépression et épilepsie pharmaco-résistante depuis l'âge de 22 ans
- Stéréo-encéphalogramme → décision d'une lobectomie temporale + hippocapectomie + amygdalectomie gauche.
- **Traitement habituel:**
 - ZOLOFT[®] (sertraline): 50mg/j
 - FYCOMPA[®] (pérampanel): 4mg/j
 - URBANYL[®] (clobazam): 10mg/j
 - VIMPAT[®] (lacosamide): 300mg/j

❖ Cas marquant

- ❑ Hospitalisation pour une lobectomie temporale intérieure gauche dans le cadre de son épilepsie pharmaco-résistante temporale avec sclérose de l'hippocampe.
- ❑ Durant l'intervention, il est noté que le saignement veineux sous pial est abondant et se prolonge dans le temps.
 - Saignement en nappe continu durant l'intervention.
 - L'hémostase difficile à obtenir
 - Hémostase primaire semble très défectueuse.

❖ Cas marquant

- Le geste chirurgical est poursuivi → réalisation d'une résection de la pointe du lobe temporal de manière complète malgré les difficultés de l'hémostase.
- Le TAP est demandé le jour de l'intervention et a noté une diminution de l'agrégation plaquettaire en présence d'ADP avec absence de deuxième vague d'agrégation.
- Transfusion de masse de concentrés plaquettaires et administration de Clottafact[®] (fibrinogène humain).

❖ Cas marquant

- Evolution immédiate:
 - Au réveil, le patient est conscient non déficitaire,
 - Bonne évolution post-opératoire
 - Le scanner cérébral a confirmé l'absence de complications hémorragiques majeures.
 - Mis sortant sous traitement habituel + antalgique (paracétamol + AKTISKENAN)
- Evaluation à 5 mois post opératoire: bonne évolution, même traitement médicamenteux poursuivi

❖ Discussion du cas marquant

Discussion du cas avec les hémotasiens



Profil en faveur d'une thrombopathie d'origine médicamenteuse

Ce cas est saisi dans la BNPV

Les EI codés:

- Hémostase prolongée
- Agrégation plaquettaire anormale
- Saignement au site de l'opération

Mécanismes physiopathologiques des complications hémorragiques sous ISRS

❖ Mécanismes physiopathologiques des complications hémorragiques sous ISRS

- A dose thérapeutique, les ISRS inhibent le transporteur membranaire (SERT) de la plaquette, provoquant une diminution de la sérotonine intra-plaquettaire et entraînant une diminution de la fonctionnalité des plaquettes, sans thrombopénie associée.
- Les complications hémorragiques des ISRS ne sont pas seulement expliquées par une déplétion sérotoninergique mais aussi par l'inhibition des signaux extracellulaires dépendant de la sérotonine qui facilitent l'activation sérotoninergique.
- La corrélation du risque hémorragique sous ISRS avec le degré d'affinité au récepteur est un sujet discuté par certains auteurs.

❖ Mécanismes physiopathologiques des complications hémorragiques sous ISRS

Markovitz et al.

- ✓ 21 patients âgés de 25 à 52 ans présentant un épisode dépressif majeur non traité, vs 21 sujets appariés en âge et en sexe.
- ✓ Les patients ont reçu un traitement à la sertraline pendant 6 semaines.
- ✓ Diminution de la sécrétion plaquettaire induite par le collagène chez des patients traités par sertraline.

[*Platelet activation in depression and effects of sertraline treatment : an open-label study. Am J Psychiatry. 2000*]

❖ Mécanismes physiopathologiques des complications hémorragiques sous ISRS

Serebruany et al. 2001

- ✓ Étude des plaquettes en présence de C° croissante de sertraline (S) et de N-desméthylsertraline (DS) vs sans drogue
- ✓ Agrégation plaquettaire: diminuée significativement pour ADP, collagène et Thrombine dès 18,1ng/ml de S, dose dépendante mais pas pour DS
- ✓ PFA-100 significativement allongé pour S (ADP et Epinephrine) et DS (ADP forte dose)

[Platelet inhibition by sertraline and N-desmethylertraline : a possible missing link between depression, coronary events, and mortality benefits of selective serotonin reuptake inhibitors. Pharmacol Res. 2001]

❖ Mécanismes physiopathologiques des complications hémorragiques sous ISRS

Bismuth-Evenzal 2012

- ✓ 14 patients depuis 6 mois sous ISRS (citalopram =5 , escitalopram=2, paroxétine=4, fluoxétine=1 et sertraline= 2) vs 15 étudiants groupe contrôle
- ✓ La concentration de sérotonine plaquettaire diminuait de 66% ($p > 0,019$)
- ✓ Diminution de l'agrégation plaquettaire induite par l'épinéphrine (52%), l'ADP (10%) et le collagène (1,5 et 5 μ g/ml) 14 et 34%

[*Decreased serotonin content and reduced agonist-induced aggregation in platelets of patients chronically medicated with SSRI drugs. J Affect Disord. 2012*]

❖ Mécanismes physiopathologiques des effets hémorragiques des ISRS

Les actions des ISRS sur les plaquettes sont multiples :

Walther 2003

- ❖ inhibition de la capture/ recapture de la sérotonine,
- ❖ diminution de la concentration intraplaquettaire en sérotonine de 83% en 2 semaines (*Javors 2000*),
- ❖ inhibition de l'agrégation plaquettaire à l'épinephrine et au collagène,
- ❖ allongement des temps d'occlusion sur le PFA100,
- ❖ inhibition de la sécrétion de FvW par les cellules endothéliales et plaquettes liées au 5-HT,
- ❖ diminution de l'expression membranaire du GpIb

❖ En conclusion

- Les ISRS sont ainsi à l'origine d'une thrombopathie acquise par diminution de l'agrégation induite par l'ADP, le collagène et la thrombine.
- Une plus grande sensibilisation des prescripteurs et des patients est nécessaire .
- La question d'une interruption transitoire d'un traitement par ISRS (remplacé par un autre antidépresseur) en cas de chirurgie se pose clairement.