

# Syndromes hémorragiques sous antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). À propos de deux cas et revue de la littérature

*Bleeding induced by Selective Serotonin Reuptake inhibitors (SSRI). Case report and review of literature*

**K. Bochouari, R. Attou, P. Mols, C. Motosan et J. Kadou**

Service des Urgences, CHU Saint-Pierre, ULB

## RESUME

Les antidépresseurs Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) sont largement prescrits au quotidien pour leur efficacité reconnue et leur moindres effets secondaires par rapport aux antidépresseurs tricycliques. Parmi les effets iatrogènes, on note des épisodes hémorragiques bénins qui peuvent parfois présenter un caractère de gravité. Le Centre Belge d'Information Pharmaco-thérapeutique (C.B.I.P)' met en garde les prescripteurs quant à l'utilisation des ISRS. L'existence d'un risque de saignement cutanéomuqueux ou d'autres formes d'hémorragie avec les ISRS a été identifiée au début des années 90 sur base de cas rapportés. Depuis lors, des études épidémiologiques de cohortes ou cas-témoins ont mis en évidence une association entre la prise d'ISRS et la survenue d'une hémorragie, liée à l'inhibition du recaptage de la sérotonine (5 HT). Nous rapportons deux cas cliniques de patients qui ont présenté des hémorragies, l'un sous sertraline et l'autre sous fluoxétine, afin de discuter à travers une revue de la littérature, l'incidence et les différents mécanismes physiopathologiques.

Rev med Brux 2018 ; 39 : 181-4  
DOI : 10.30637/2018.16-029

## ABSTRACT

Selective serotonin re-uptake inhibitors are widely prescribed on a daily basis due to their recognized efficiency and their few side effects as opposed to tricyclic antidepressants. The iatrogenic effect mainly causes benign hemorrhagic episodes however some cases could get serious. The Belgian centre of pharmacotherapeutic information warns prescribing physicians regarding the use of SSRIs. The existing risk of cutaneo-mucosal bleeding or other forms of hemorrhage due to SSRIs has been identified in the early 90s based on reported cases. Since then, cohort epidemiology studies or case studies have shown a correlation between the SSRIs intake and bleeding, linked to inhibition of the serotonin re-uptake (5HT). We report 2 clinical cases of patients who presented hemorrhages. One has been taking sertraline and the other fluoxetine. Through this literature review, we aim at discussing the impact of the different physiopathologic mechanisms.

Rev Med Brux 2018 ; 39 : 181-4  
DOI : 10.30637/2018.16-029

**Key words :** bleeding , SSRI, review literature

## INTRODUCTION

Les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont des médicaments très largement prescrits pour le traitement de la dépression, les désordres obsessionnels compulsifs,

l'anxiété et d'autres pathologies psychiatriques variées. Depuis leur commercialisation, des effets indésirables inattendus, tels que la survenue d'accidents hémorragiques, ont été décrits. La survenue d'hématomes et de saignements cutanéomuqueux apparaît être un effet indésirable des antidépresseurs

inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, mal connu et probablement sous-estimé. Les manifestations cliniques sont le plus souvent bénignes, comprenant des ecchymoses, des hématomes sous-cutanés, des pétéchies, un purpura, un épistaxis, des métrorragies ou ménorragies mais on rapporte également des cas d'hémorragies cérébrales, intestinales, oculaires et intra-abdominales qui sont plus graves.

Le mécanisme physiopathologique n'est pas complètement élucidé. L'hypothèse d'une anomalie de l'agrégation plaquettaire, induite ou démontrée par la carence intra plaquettaire en sérotonine inhérente au traitement par SSRI est démontrée. En effet, la diathèse hémorragique lors de la prise de ISRS est liée à la décroissance de la fonction plaquettaire apparaissant lors de l'inhibition de la recapture de la sérotonine. Les plaquettes contiennent approximativement 99 % de la sérotonine circulante dans leurs granules qui est relarguée lors d'une brèche vasculaire, causant de la sorte une amplification de l'agrégation des plaquettes et de la formation du clou plaquettaire nécessaire pour la formation du thrombus hémostatique<sup>2-3</sup>. A des doses faibles, la sérotonine est un agoniste réversible de l'agrégation plaquettaire, elle potentialise les autres agonistes majeurs (adrénaline, ADP, collagène, facteur tissulaire) et augmente 60 % du transfert intra cellulaire de la GpIb $\alpha$  par l'intermédiaire de l'enzyme de conversion TNF  $\alpha$  (TACE, ADAM17)<sup>4-5</sup>. Les plaquettes activées utilisent la sérotonine pour lier des protéines pro-coagulantes à leur surface<sup>6</sup>, et ainsi favoriser leur agrégation et la coagulation<sup>5</sup>.

La recapture de la sérotonine met en jeu un système de transport actif assuré par une protéine membranaire spécifique, le transporteur de la sérotonine (SERT ou 5-HTT). A la périphérie, le SERT est localisé dans la membrane plasmique des plaquettes sanguines, permettant ainsi l'internalisation de la sérotonine dans les granules denses de sécrétion. La 5 HT internalisée est libérée lors de l'agrégation plaquettaire<sup>7</sup>. Les ISRS se lient au SERT, mais ne sont pas transportés à l'intérieur de la cellule. Ils augmentent la concentration extracellulaire de la sérotonine en bloquant son site de liaison au SERT; ce blocage induit une augmentation de la sérotonine plasmatique et stimule les récepteurs 5-HT<sub>2R</sub>, ce qui internalise la GpIb $\alpha$ , diminuant ainsi la capacité d'adhésion plaquettaire<sup>8</sup>. Les complications hémorragiques des ISRS ne sont pas expliquées seulement par une déplétion de la sérotonine dans les plaquettes, mais aussi par l'inhibition des signaux intracellulaires dépendant de la sérotonine qui facilite l'activation plaquettaire<sup>5-9</sup>.

## CAS CLINIQUES

Le premier cas rapporté est celui d'une patiente de 37 ans, admise aux urgences suite à l'apparition depuis deux semaines d'hématomes spontanés au niveau des cuisses, du torse et des bras. La patiente, dépressive, est traitée depuis quatre mois par Serlain®

(sertraline) à la dose de 1 comprimé de 50 mg par jour. Elle ne présente aucun antécédent particulier et l'interrogatoire ne met pas en évidence d'antécédents familiaux évoquant une pathologie hémorragique constitutionnelle. Le bilan d'hémostase montre une numération plaquettaire normale, un temps de céphaline avec activateur (TCA) normal, un taux de prothrombine (TP) normal mais un temps de saignement allongé à 12 minutes et une électrophorèse des protides et immunofixation normale. Le traitement par Serlain® est interrompu et, 2 mois après, le temps de saignement s'est complètement normalisé avec disparition des hématomes spontanés.

Le second cas est une femme de 27 ans, sans antécédent de pathologie familiale ou personnelle, traitée depuis un mois par fluoxétine (20 mg/j) pour un syndrome dépressif suite au décès de sa mère. Elle se présente aux urgences pour apparition d'ecchymoses et d'hématomes spontanés au niveau des membres inférieurs et surtout du tronc. Il n'existe aucune autre manifestation clinique et l'examen somatique est normal. La numération plaquettaire est normale, le taux de prothrombine à 99 %, le TCA non allongé par rapport au témoin. Le temps de saignement est également normal à 5 minutes. Les différentes manifestations hémorragiques ont disparu 4 semaines après l'arrêt du traitement. Dans ces deux cas cliniques, le diagnostic de thrombopathie médicamenteuse a été retenu.

## DISCUSSION

Nous rapportons le cas clinique de deux patients ayant présenté des hémorragies sous ISRS, et à cette occasion une revue de la littérature des différents mécanismes physiopathologiques en cause.

La sérotonine est un agent pro-agrégant plaquettaire et vasoconstricteur. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) à fortes doses induisent une diminution de la sérotonine intra-plaquettaire, ce qui s'accompagne d'une diminution de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP<sup>5,11</sup> ainsi qu'une vasoconstriction locale<sup>5,7,12</sup>.

Les anomalies hémostatiques le plus souvent observées sont une diminution de l'agrégabilité et de l'activité plaquettaire, ainsi qu'une prolongation du temps de saignement. Les complications hémorragiques survenant sous ISRS, se normalisent habituellement dans un délai de 2 jours à 4 mois après l'arrêt des antidépresseurs<sup>13</sup>. La survenue de complications hémorragiques comme les saignements digestifs hauts<sup>10</sup> ou les hématomes spontanés<sup>12</sup> peut être favorisée par la co-prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)<sup>14</sup>, d'héparine non fractionnée ou d'héparine de bas poids moléculaires<sup>15</sup> ou d'antivitamines K<sup>16</sup>, ou en cas de maladie de Willebrand modérée (type I) ignorée jusque-là. L'association d'ISRS à un de ces anticoagulants oraux accroît le risque hémorragique et un suivi de l'INR plus rapproché doit être instauré. A noter que les saignements et les hématomes peuvent survenir sans

augmentation de l'INR<sup>16</sup>.

Kelly suggère dans son étude qu'il existe manifestement un risque important de saignement sous ISRS chez les patients sous anticoagulation par Warfarine® comparé à la Warfarine® seule en l'occurrence pour les saignements majeurs (Odds Ratio [OR] : 2,6, intervalle de confiance [IC] 95 % 1,01-6,4, p=0,04) et les saignements ayant nécessité une hospitalisation (OR : 7,0, IC 95 % 1,2-40, p = 0,03)<sup>16</sup>.

Une revue de la littérature sur 153.000 patients montre que le risque d'hémorragie digestive haute est multiplié par deux chez les patients traités par ISRS seul (sans prise concomitante d'anticoagulants) versus placebo<sup>17</sup>. Certaines études plus récentes indiquent un risque multiplié par trois.

Une étude cas-témoins danoise portant sur plus de 26.000 patients sous antidépresseurs a montré que la prise de SSRI induisait un risque supplémentaire de survenue de saignements digestifs de 3,6 lorsque pris de manière isolée, jusqu'à 12,2 en cas de co-prescription d'AINS et de 5,2 avec de faibles doses d'aspirine (odds ratio)<sup>14</sup>. Cet effet potentialisateur de l'action anti-agrégante de l'aspirine pourrait avoir un intérêt chez le patient insuffisant coronarien<sup>18</sup>. Concernant l'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, il ne semble pas que les ISRS aient un effet protecteur ni qu'ils augmentent le risque de survenue d'AVC hémorragiques<sup>19</sup>.

Une autre méta-analyse récente, regroupant 15 études cas témoins et 4 cohortes, incluant plus de 390.000 patients, comparait la prise de ISRS combiné ou pas à un anti-inflammatoire. Elle démontre une augmentation du risque d'hémorragie digestive tant dans les cas témoins que les cohortes avec respectivement un OR à 1,66 (IC 95 % 1,44 - 1,92) et un OR à 1,68 (IC 95 % 1,13 - 2,50). Le risque est encore majoré chez les patients sous prise concomitante d'anti-inflammatoire (OR 4,25, IC 95 % 2,82 - 6,42)<sup>20</sup>.

Allant dans le même sens, l'étude de Hsiao venant d'être publiée reprenant une cohorte de 16.770 patients suivie pendant 9 ans, a démontré une association avec une majoration des AVC ischémiques avec un hazard ratio (HR) de 1,48 (IC 95 % 1,28-1,70) mais non retrouvé dans les AVC hémorragiques (HR 1,22 ; IC 95 % 0,86-1,73)<sup>21</sup>.

Dans une méta-analyse de 16 études concernant plus de 500.000 personnes comparant l'incidence des hémorragies cérébrales chez des patients sous antidépresseurs par rapport à des sujets témoins, la consommation d'ISRS est associée à une augmentation statistiquement significative du risque de saignement intracérébral de 42 % et monte même à 51 % pour les hémorragies intracrâniennes. En revanche, il n'a pas été mis en évidence d'association pour les hémorragies sous arachnoïdiennes<sup>20</sup>. Les auteurs ont calculé un sur-risque de 24,6/100000 personnes années ce qui représenterait un épisode

supplémentaire pour 10.000 patients traité pendant 1 an.

Une méta-analyse récente reprenant 13 études dont 9 cas contrôlés et 4 cohortes, montre une association entre les ISRS et l'AVC hémorragique avec un OR ajusté (aOR) de 1,32 (IC 95 % 1,08-2,02) avec une distinction entre l'hémorragie intracrânienne et sous arachnoïdienne (aOR 1,30 ; IC 95 % 1,02-1,67)<sup>22</sup>.

Une étude américaine montre que la prise d'antidépresseurs au cours du mois précédent l'accouchement est également associée à une augmentation du risque d'hémorragie du postpartum de 47 %<sup>23</sup>.

Une étude de cohorte canadienne de 27.058 patients a également suggéré une association entre le risque de saignement et la prise de ISRS, combiné à la prise d'une thérapie antiplaquettaire au décours d'un infarctus du myocarde. Après ajustement des différentes caractéristiques de l'étude, l'auteur met en évidence une augmentation du risque de saignement de 42 % comparativement à l'acide acétylsalicylique seul (ASA et ISRS : HR 1,42 ; IC 95 % 1,08-1,87) et de 49 % lors de la prise de ISRS et ASA, clopidogrel (HR 2,35 ; IC 95 % 1,61-3,42)<sup>24</sup>. La combinaison du clopidogrel avec les ISRS augmente le risque de saignement par rapport au clopidogrel seul mais l'intervalle de confiance reste trop étroit pour tirer une conclusion (HR 1,54 ; IC 95 % 0,7-3,39)<sup>24</sup>. La combinaison d'une double thérapie antiplaquettaire associée à la prise de ISRS majore également le risque de saignement de 57 % comparativement à la prise d'une double thérapie antiplaquettaire seule (HR 1,57 ; IC 95 % 1,07-2,32)<sup>24</sup>. Dans cette étude, on retrouve l'âge comme facteur indépendant de risque de saignement, comme dans des études antérieures<sup>25</sup>. D'autres facteurs de risque trouvés dans l'étude de Labos sont le cancer, l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque, l'anémie, les antécédents d'ulcères gastriques, la visite endéans l'année chez un gastroentérologue ou encore un AVC hémorragique endéans l'année<sup>24</sup>.

## CONCLUSION

Des saignements anormaux ont été rapportés avec les ISRS pouvant compromettre le pronostic vital. La prudence est de mise chez les patients traités par ISRS, en particulier en cas d'utilisation concomitante de médicaments connus pour affecter la fonction plaquettaire (par ex., anticoagulants, acide acétylsalicylique et anti-inflammatoires non stéroïdiens), ainsi que chez les patients présentant des antécédents de troubles hémorragiques et ou de l'hémostase.

Conflits d'intérêt : néant.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Centre Belge D'information Pharmaco-Thérapeutique (C.B.I.P) (Consulté le 01/03/2017). [Internet]. <http://www.cbip.be/fr/start>

2. Verbeuren TJ. Synthesis, storage, release and metabolism of 5-Hydroxytryptamine in peripheral tissues. In : Fozard JR (ed). The peripheral actions of 5-Hydroxytryptamine. Oxford Univ. Press;1989, 1-25.
3. De Clerck F. The role of serotonin in thrombogenesis. Clin Physiol Biochem. 1990;8(Suppl 3):40-9.
4. Duerschmied D, Canault M, Lievens D, Brill A, Cifuni SM, Bader M *et al.* Serotonin stimulates platelet receptor shedding by tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme (ADAM17). J Thromb Haemost. 2009;7(7):1163-71.
5. Halperin D, Reber G. Influence of antidepressants on hemostasis. Dialogues Clin Neurosci. 2007;9(1):47-59.
6. Dale GL, Friese P, Batar P, Hamilton SF, Reed GL, Jackson KW *et al.* Stimulated platelets use serotonin to enhance their retention of procoagulant proteins on the cell surface. Nature. 2002;415(6868):175-9.
7. Muhonen MG, Robertson SC, Gerdes JS, Loftus CM. Effects of serotonin on cerebral circulation after middle cerebral artery occlusion. J Neurosurg. 1997;87(2):301-6.
8. Maurer-Spurej E. Serotonin reuptake inhibitors and cardiovascular diseases: a platelet connection; Cell Mol Life Sci. 2005;62(2):159-70.
9. Carneiro A, Cook E, Murphy D, Blakely. Interactions between integrin alpha II beta3 and the serotonin transporter regulate serotonin transport and platelet aggregation in mice and humans. J Clin Invest. 2008;118(4):1544-52.
10. Maurer-Spurej E, Pittendreigh C, Solomons K. The influence of selective serotonin reuptake inhibitors on human platelet serotonin. Thromb Haemost. 2004;91(1):119-28.
11. Cailleux N, Marie I, Chrétien MH, Noblet C, Lévesque H, Courtois H. Hématomes spontanés : penser aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. J Mal Vasc. 2000 Feb;25(1):63-4.
12. Razzaque Z, Heald MA, Pickard JD, Maskell L, Beer MS, Hill RG *et al.* Vasoconstriction in human isolated middle meningeal arteries: determining the contribution of 5-HT1B- and 5-HT1F-receptor activation. Br J Clin Pharmacol. 1999;47(1):75-82.
13. Nelva A, Guy C, Tardy-Poncet B, Beyens MN, Ratrema M, Benedetti C *et al.* Hemorrhagic syndromes related to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. Seven case reports and review of literature. Rev Med Interne. 2000;21(2):152-60.
14. Dalton SO, Johansen C, Mellekjaer L, Nørgård B, Sørensen HT, Olsen JH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. Arch Intern Med. 2003;163(1):59-64.
15. de Maistre E, Allart C, Lecompte T, Bollaert PE. Severe bleeding associated with use of low molecular weight heparin and selective serotonin reuptake inhibitors. Am J Med. 2002;113(6):530-2.
16. Cochran KA, Cavallari LH, Shapiro NL, Bishop JR. Bleeding incidence with concomitant use of antidepressants and warfarin. Ther Drug Monit. 2011;33(4):433-8.
17. Mort JR, Aparasu RR, Baer RK. Interaction between serotonin reuptake inhibitors and nonsteroidal antiinflammatory drugs: review of literature. Pharmacother 2006;26(9):1307-1313.
18. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Nemeroff CB, Musselman DL, van Zyl LT *et al.* Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy. Circulation. 2003;108(8):939-44.
19. Bak S, Tsiropoulos I, Kjaersgaard JO, Andersen M, Møllerup E, Hallas J *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of stroke: a population-based case-control study. Stroke. 2002;33(6):1465-73.
20. Anglin R, Yuan Y, Moayyedi P, Tse F, Armstrong D, Leontiadis GI. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2014;109(6):811-9.
21. Juang HT, Chen PC, Chien KL. Using antidepressants and the risk of stroke recurrence: report from a national representative cohort study. BMC Neurol. 2015;15:86..
22. Shin D, Oh YH, Eom CS, Park SM. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2014;261(4):686-95.
23. Palmsten K, Hernández-Díaz S, Huybrechts KF, Williams PL, Michels KB, Achtyes ED *et al.* Use of antidepressants near delivery and risk of postpartum hemorrhage: cohort study of low income women in the United States. BMJ. 2013;347:f4877.
24. Labos C, Dasgupta K, Nedjar H, Turecki G, Rahme E. Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. CMAJ. 2011;183(16):1835-43.
25. de Abajo FJ, Rodríguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. BMJ. 1999;319(7217):1106-9.

**Correspondance :**

J. KADOU  
 CHU Saint-Pierre  
 Service des Urgences  
 Rue Haute, 322  
 1000 Bruxelles  
 E-mail : joekadou@gmail.com

Travail reçu le 29 mars 2016 ; accepté dans sa version définitive le 29 mars 2017.