



Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et ostéoporose



Rev Med Suisse 2011; 7: 1299-304

A.-C. Fétique-Will
T. Chevalley
R. Rizzoli

Dr Anne-Catherine Fétique-Will
Service de psychiatrie générale
Département de santé mentale
et de psychiatrie
Dr Thierry Chevalley
Pr René Rizzoli
Service des maladies osseuses
Département des spécialités
de médecine
HUG, 1211 Genève 14
anne-catherine.will-fetique@hcuge.ch
thierry.chevalley@hcuge.ch
rene.rizzoli@unige.ch

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and osteoporosis

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) represent the first-line treatment of depression. Several studies demonstrate that use of therapeutic doses of SSRI is associated with a decreased bone mineral density (BMD) and an increased risk of fracture. Mechanisms of action of SSRI on bone tissue are not totally clarified. These treatments would be associated with an increased risk of falls and would also have a direct effect on bone metabolism. Regarding proofs existing of the implication of SSRI on osteoporosis, while waiting for larger-scale prospective studies, it appears reasonable that practitioners assess bone loss within risk groups of patients treated with SSRI.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) représentent la première classe d'antidépresseurs utilisés dans le traitement de la dépression. Plusieurs études rapportent que l'usage des ISRS aux doses thérapeutiques est associé à une diminution de la densité minérale osseuse (BMD) et une augmentation du risque de fracture. Le mécanisme d'action des ISRS dans la régulation du tissu osseux n'est pas totalement élucidé. Ces traitements seraient associés à un risque de chutes plus élevé, mais auraient aussi une action directe sur le métabolisme osseux. Au vu des preuves de l'implication de cette classe thérapeutique dans l'ostéoporose et en attendant des études prospectives à plus large échelle, il paraît raisonnable que les cliniciens veillent à détecter la perte osseuse chez les personnes à risque traitées par ISRS.

INTRODUCTION

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS, en anglais SSRI) représentent actuellement la classe d'antidépresseurs de première ligne dans le traitement de la dépression, en raison de la limitation de leurs effets secondaires et interactions médicamenteuses. Leur utilisation est multiple, puisqu'ils sont aussi indiqués dans le traitement du syndrome de stress post-traumatique, de l'anxiété généralisée et du trouble panique. Ils sont également utiles dans des indications non psychiatriques comme les douleurs chroniques, la fibromyalgie et les troubles climatériques de la ménopause.

Cette large utilisation des ISRS a permis de mettre en lumière certains effets collatéraux sur le squelette.

Concomitamment, diverses études cliniques et précliniques se sont intéressées au système de régulation du métabolisme osseux par la sérotonine (5-hydroxytryptamine; 5-HT), neurotransmetteur et hormone ayant un rôle dans le système nerveux central (SNC), le tractus gastrointestinal et le système cardiovasculaire.

On a constaté que l'usage des ISRS aux doses thérapeutiques est associé à des effets négatifs sur l'os, en particulier à une diminution de la densité minérale osseuse (BMD) et une augmentation du risque de fracture,¹⁻³ même si des résultats contradictoires apparaissent dans certaines études.

ISRS ET DENSITÉ MINÉRALE OSSEUSE (BMD) (tableau 1)

La majorité des études cliniques démontrent une diminution de la BMD et une augmentation de la perte osseuse sous ISRS chez l'homme et la femme.²⁻⁶ On a constaté que l'exposition aux ISRS est associée à une diminution de la BMD de 2,4 à 6,2% selon les sites.^{2,4,6} Par ailleurs, la perte osseuse au niveau de la BMD de la hanche est significativement plus élevée chez les utilisateurs d'ISRS que chez les personnes ne prenant pas ce traitement (respectivement 0,82% vs 0,47%).⁵ Ces études comportent cependant des limites (faibles effectifs, variation des facteurs confondants entre les études, compliance au traitement non évaluée) et leurs

**Tableau 1. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et densité minérale osseuse (BMD)**

TCA: antidépresseur tricyclique; GDS: échelle de dépression gériatrique.

Etude	Design d'étude	Résultats/BMD	Conclusions	Commentaires
Kinjo et coll. 2005 ⁷ Comparaison de BMD sous psychotropes	Etude transversale de n = 14 646 adultes, âge moyen 48 ans, prenant antidépresseurs, benzodiazépines, anticonvulsivants ou opioïdes	Pas de diminution de BMD chez les utilisateurs d'antidépresseurs. Anticonvulsivants et opioïdes associés à diminution de BMD	Pas de diminution de BMD sous antidépresseurs (ISRS: fluoxétine, paroxétine, sertraline ou TCA)	1,1% de la population étudiée prenait des ISRS ou des TCA
Diem et coll. 2007 ⁵ Evaluation des variations de BMD de hanche chez femmes âgées, prenant ou non un traitement antidépresseur (TCA/ISRS)	Etude de cohorte prospective sur 5 ans, incluant n total = 2722 femmes, âge moyen 78 ans, n = 2406 sans traitement, n = 198 sous ISRS (7,3%), n = 118 sous TCA (4,3%)	ISRS associés à une diminution de BMD de hanche plus importante (0,82%/an) que TCA (0,47%) ou groupe non traité (0,47%)	ISRS associés à une augmentation de perte osseuse de la hanche d'un facteur de 1,7 à 2,6x, comparé au groupe non traité	
Haney et coll. 2007 ⁴ Association entre ISRS, TCA, autres antidépresseurs et BMD chez l'homme	Etude transversale de n total = 5995 hommes âgés > 65 ans, n = 5708 sans traitement, n = 160 (2,7%) sous SSRI, n = 99 (1,7%) sous TCA et n = 52 sous trazodone (Trittico)	ISRS associés à une diminution de BMD de 3,9% à la hanche, 5,9% à la colonne lombaire, comparé au groupe non traité. Pas de variation de BMD sous TCA ou trazodone vs groupe non traité	ISRS associés à une diminution de BMD de hanche et colonne lombaire	Résultats identiques après ajustement pour la dépression (GDS > 6)
Richards et coll. 2007 ² Effet des ISRS sur la perte osseuse	Etude de cohorte prospective sur 5 ans, mesurant l'incidence des fractures chez n total = 5008 personnes > 50 ans, dont 2,7% (n = 137) prenaient quotidiennement un ISRS. Analyse transversale et longitudinale	ISRS associés à une diminution de BMD de 4% à la hanche, de 2,4% (NS) à la colonne	ISRS associés à une perte osseuse de hanche et colonne plus importante chez les patients traités vs non traités	Risque de fracture x2 (HR = 2,1) et risque de chute x2 (OR = 2,2) cf. tableau 2
Spangler et coll. 2008 ⁸ Association entre dépression, antidépresseurs et os (fracture + BMD) chez les femmes ménopausées	Etude de cohorte prospective sur 7,4 ans, de n total = 93 676 femmes ménopausées, âge moyen 64 ans. Mesures de BMD (n = 6441) et incidence des fractures (n = 14 982). 4% sous ISRS (n = 3534)	Pas d'association entre ISRS ou symptômes dépressifs et modification de BMD à 3 ans	Pas d'association significative entre ISRS et variation de BMD à 3 ans	Pas d'association entre dépression et BMD, ni entre dépression et fracture
Williams et coll. 2008 ⁶ Effets des ISRS sur BMD de femmes atteintes de dépression	Etude transversale sur 34 mois, de n total = 128 femmes atteintes de dépression	20% de femmes sous ISRS (n = 26). ISRS associés à une diminution de BMD de 5,6% au col fémoral, 6,2% au trochanter et 4,4% à l'avant-bras, comparé au groupe non traité	Association entre une diminution de BMD à certains sites chez les femmes avec dépression et un traitement par ISRS, équivalant approximativement à une augmentation du risque de fracture de 20%	Résultats compatibles avec rôle du système sérotoninergique dans la régulation du métabolisme osseux
Calarge et coll. 2010 ³ Effets de rispéridone et ISRS sur BMD d'adolescents	Etude transversale de n total = 83 patients, âge moyen 12 ans, prenant rispéridone > 6 mois (n = 83) ou rispéridone + ISRS (54%, n = 45)	ISRS associés à une baisse de BMD au radius ultra-distal et colonne lombaire	Rispéridone et ISRS affectent indépendamment la minéralisation de l'os chez l'adolescent	

résultats devront être validés dans le futur par des études prospectives portant sur de plus larges effectifs et s'intéressant à l'évolution au long cours de la BMD sous ISRS. Quelques études cliniques isolées ne retrouvent pas d'association entre ISRS et BMD chez l'homme et la femme.^{7,8}

ISRS ET FRACTURES (tableau 2)

La plupart des études cliniques retrouvent une association entre l'utilisation des ISRS et une augmentation modérée du risque fracturaire, notamment de la hanche, de la colonne vertébrale et de l'avant-bras, par rapport aux sujets non traités.^{1,2,8-14}

ISRS et chutes

Bien que la relation entre ISRS et risque de chute ne soit pas clairement établie, plusieurs études ont démontré que les ISRS sont associés à une augmentation du risque de chutes en début de traitement.

Le risque de fracture de hanche est notamment plus élevé au cours des deux premières semaines de traitement. Cet effet secondaire des ISRS en début de traitement, en particulier de la fluoxétine, serait imputable à leurs effets cardiovasculaires et anticholinergiques (hypotension orthostatique, arythmies cardiaques, bradycardies), qui augmentent le risque de chute.² Cependant, l'incidence de ces effets secondaires est si faible, que cette cause ne saurait



Tableau 2. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et fractures

Fluoxétine: Fluoxetine; paroxétine: Deroxat; sertraline: Zoloft; rispéridone: Risperdal; TCA: antidépresseur tricyclique; DDD: dose quotidienne définie; HR: hazard ratio; NS: non significatif; OD: odds ratio; RR: risque relatif; 5-HT: 5-hydroxytryptamine = sérotonine; 5-HTT: 5-hydroxytryptophan transporter; transporteur membranaire de la sérotonine; BMD: densité minérale osseuse; IMAO: inhibiteur de monoamine oxydase; AD: antidépresseur.

Etude	Design d'étude	Résultats/fracture	Conclusions	Commentaires
French et coll. 2005 ¹⁰ Comparaison du risque de fracture de hanche entre patients traités en ambulatoire par 3 classes de médicaments différents vs groupe contrôle de patients hospitalisés pour infarctus aigu ou pneumonie	Etude cas-témoins évaluant le risque de fracture de hanche entre traitement: 1) antiépileptique, 2) antidépresseur (ISRS/TCA), 3) antiparkinsonien. n = 2212 fractures de hanche n = 2212 contrôles	Usage d'antidépresseurs (TCA/ ISRS) associé à un risque de fracture de hanche x2, comparé au groupe contrôle	ISRS et TCA sont associés à un risque de chutes et de fractures de hanche	
Vestergaard et coll. 2006 ¹¹ Evaluation du risque de fracture entre différents traitements psychotropes (antidépresseur, anxiolytique, sédatif, et neuroleptique)	Etude cas-témoins comparant n total = 124 655 personnes victimes de fracture de hanche en 2000 (12% sous ISRS n = 14 958) à n = 373 962 contrôles (7,16% sous ISRS n = 26 793). Age moyen 43 ans	ISRS associés à une augmentation du risque de fracture de hanche (RR = 2,02)	ISRS associés à un risque plus élevé de fracture de hanche que TCA	Sous ISRS, augmentation dose-dépendante du risque global de fractures (OR = 1,15 avec dose < 0,15 DDD/j; OR = 1,40 avec dose > 0,75 DDD/j)
Lewis et coll. 2007 ⁹ Effet des ISRS sur fractures non vertébrales	Etude de cohorte prospective multicentrique sur 4 ans, évaluant risque de fracture non vertébrale chez n = 5876 hommes âgés > 65 ans	4,7% (n = 275) des hommes victimes de fracture non vertébrale (HR ISRS = 1,65; HR TCA = 2,39)	TCA associés à une augmentation du risque de fracture d'environ 2,5x; c'est un facteur prédictif de fracture indépendant de la BMD de hanche	ISRS associés à une augmentation du risque de fracture de 1,5x
Richards et coll. 2007 ² Effet des ISRS sur risque de fractures	Etude de cohorte prospective sur 5 ans, mesurant l'incidence des fractures chez n total = 5008 patients > 50 ans, dont 2,7% (n = 137) prenaient quotidiennement un ISRS. Analyse transversale et longitudinale	ISRS associés à un risque de fracture x2 (HR = 2,1) et un risque de chute x2 (OR = 2,2)	ISRS associés à un doublement du risque de fracture de hanche, même après ajustement pour BMD et chutes	Effet dose-dépendant des ISRS sur risque de fracture. Persistance d'un risque élevé durant traitement prolongé. ISRS aussi associés à une augmentation du risque de chute
Spangler et coll. 2008 ⁸ Association entre dépression, antidépresseurs et os (fracture + BMD) chez les femmes ménopausées	Etude de cohorte prospective sur 7,4 ans, de n total = 93 676 femmes ménopausées, âge moyen 64 ans, suivies sur 7,4 ans. Mesures de BMD (n = 6441) et incidence des fractures (n = 14 982). 4% sous ISRS (n = 3534)	Antidépresseurs associés à une augmentation du risque de fracture de vertèbres (HR = 1,36) et d'autres sites (coccyx, bassin, membre supérieur, membre inférieur) (HR = 1,24). Association entre ISRS et augmentation du risque de fracture du poignet (HR = 1,29)	Antidépresseurs et ISRS associés à une augmentation du risque de fracture à certains sites	Association modérée de l'augmentation du risque de fracture sous ISRS (OR = 1,30). NS pour fracture de hanche et colonne
Bolton et coll. 2008 ¹ Evaluation du risque fracturaire sous psychotrope	Etude cas-témoins rétrospective de n = 15 792 patients > 50 ans victimes de fracture ostéoporotique de hanche, poignet ou vertèbre. n = 47 289 contrôles	OR pour fractures ostéoporotiques: ISRS = 1,45, IMAO = 1,15, benzo = 1,10, lithium = 0,63	ISRS sont les psychotropes les plus fortement associés au risque de fracture. Effet protecteur du lithium sur l'os	Augmentation dose-dépendante du risque de fracture sous ISRS. Pas d'augmentation du risque de fracture 4 mois après arrêt du traitement
Vestergaard et coll. 2008 ¹² Evaluation du risque fracturaire entre différents antidépresseurs	Etude cas-témoins comparant n = 124 655 cas de fracture à n = 373 962 contrôles. Evaluation du risque de fracture en fonction de la dose journalière et la durée du traitement	ISRS associés à une augmentation dose-dépendante du risque fracturaire (citalopram, sertraline, fluoxétine, association moins marquée avec paroxétine). Augmentation RR de fracture de hanche > RR autres fractures. Sous ISRS, risque maximal de fracture en début de traitement, puis diminue mais reste élevé durant traitement prolongé (> 2,5 ans)	Le risque de fracture augmente avec la dose d'ISRS. Augmentation du risque de fracture corrélée au degré d'inhibition par les ISRS du système de transport de 5-HT	Effets des ISRS sur l'os en lien avec leurs effets sur le système sérotoninergique



Tableau 2. (Suite)

Etude	Design d'étude	Résultats/fracture	Conclusions	Commentaires
Ziere et coll. 2008 ¹³ Association entre anti-dépresseurs (ISRS et TCA) et risque de fracture non vertébrale	Etude de cohorte prospective sur 9 à 12 ans, évaluant le risque de fracture non vertébrale chez n total = 7983 patients > 55 ans 1) ayant pris traitement anti-dépresseur 2) prenant un traitement ou, 3) ne prenant pas de traitement	15% (n = 1219) de patients victimes de fracture. Risque de fracture x2,35 avec usage courant ISRS vs groupe non traité. Risque x2,07 avec traitement ISRS en cours vs à traitement antérieur par ISRS ou TCA. Risque x 1,6 avec usage courant de TCA. Risque x3 si ISRS > 3 mois + 9% de risque supplémentaire/mois. Pas d'association entre risque fracturaire et autres anti-dépresseurs	Usage courant d'ISRS associé à un doublement du risque de fracture non vertébrale. Le risque augmente avec la durée du traitement	L'association entre le risque de fracture et l'usage d'un TCA diminue avec la durée du traitement
Abrahamsen et coll. 2009 ¹⁴ Etude des prescriptions médicamenteuses sur risque de fracture chez l'homme	Etude cas-témoins comparant n = 15 760 hommes > 50 ans victimes de fracture en 2000, à n = 47 149 contrôles	ISRS associés à l'augmentation du risque fracturaire (OR = 1,7 pour toutes fractures, OR = 2 pour fracture de la hanche, OR = 1,2 pour fracture de la colonne)	ISRS associés à doublement du risque de fracture de hanche	
Van den Brand et coll. 2009 ¹⁵ Association entre anti-dépresseurs et risque de fracture de hanche/fémur. Focus sur degré d'inhibition de 5-HTT et durée de traitement	Etude cas-témoins comparant n = 6763 patients victimes de fracture de hanche/fémur à n = 26 341 contrôles. Age moyen 75 ans	Usage courant d'ISRS (OR = 2,35) et de TCA (OR = 1,76) associé à l'augmentation du risque de fracture de hanche/fémur, comparé au groupe non traité. Sous ISRS, l'association au risque de fracture augmente avec le degré d'inhibition de 5-HTT (OR = 1,64 pour AD à faible affinité pour 5-HTT; OR = 2,31 pour AD à forte affinité). Risque maximal dans les premiers mois de traitement, puis diminue mais reste élevé durant le traitement et décroît rapidement à l'arrêt du traitement. Sous TCA, l'association au risque de fracture diminue avec la durée du traitement	Association entre l'augmentation du risque de fracture et ISRS corrélée à la durée du traitement et au degré d'inhibition du système de transport de 5-HT par ISRS	Relation dose-dépendante entre ISRS et fracture de hanche/fémur
Verdel et coll. 2010 ¹⁶ Association entre anti-dépresseurs et risque de fracture ostéoporotique et non ostéoporotique	Etude cas-témoins comparant n = 16 717 patients victimes de fracture (59,5% avec fracture ostéoporotique) à n = 61 517 contrôles	Usage courant d'ISRS associé à l'augmentation du risque de fractures ostéoporotiques (OR = 1,95) et non ostéoporotiques (OR = 1,59), comparé au groupe non traité. Association plus forte entre risque de fracture ostéoporotique et antidépresseurs à forte affinité pour récepteur 5-HTT	Risque de fracture ostéoporotique associé à l'importance de l'inhibition du système de transport de 5-HT par l'ISRS	Pas d'association entre affinité de l'ISRS pour 5-HTT et risque de fractures non ostéoporotiques

expliquer à elle seule la relation que l'on constate entre ISRS et fractures.

ISRS et métabolisme osseux

Cet effet de classe des ISRS sur les fractures semble également lié à leur action sur le système sérotoninergique et le métabolisme osseux. En augmentant le taux de 5-HT circulant, les ISRS favoriseraient la diminution de la BMD, qui évolue inversement à l'augmentation du risque de fracture (cf. chapitre «Mécanismes d'action des ISRS»).

Dose et durée de traitement

L'effet de la plupart des ISRS sur le risque de fracture

est dose-dépendant et commence à faible posologie.^{1,2,12} Le risque de fracture augmente aussi avec la durée de la médication.^{1,13} On a en effet constaté que lors d'un traitement prolongé par ISRS, le risque de fracture demeure supérieur à celui de la population générale.

L'augmentation du risque fracturaire lors d'un traitement par ISRS (citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline) a un profil bimodal :

- une augmentation rapide et marquée au cours des deux premières semaines de traitement, se prolongeant jusqu'à huit mois, en lien probable avec l'augmentation du risque de chutes;
- puis une diminution sensible du risque, qui reste cepen-



dant élevé et serait en lien avec un effet direct des ISRS sur le métabolisme osseux (diminution de la BMD et altération de la microarchitecture osseuse).^{2,12,15} Il existe donc une relation entre le risque fracturaire et la proximité temporelle de l'exposition aux ISRS.¹

L'adaptation aux effets cardiovasculaires des ISRS expliquerait la baisse du risque de fracture après quelques mois de traitement. Cependant, ces phénomènes adaptatifs ne concernant pas l'effet des ISRS sur le remodelage osseux, ce risque de fracture persiste tout au long du traitement. Le risque fracturaire diminue rapidement dans les six mois suivant l'arrêt du traitement, conférant aux ISRS des effets à long terme relativement faibles.¹⁵ Ainsi, l'usage antérieur d'ISRS n'est pas associé à une augmentation du risque de fracture. Face au risque de fracture, la différence entre ISRS et autres antidépresseurs semble modérée. Avec les ISRS, une seule étude à disposition rapporte un risque augmenté de 33% pour l'ensemble des fractures.

Dépression et métabolisme osseux

Bien que la dépression ne soit pas officiellement reconnue comme un facteur de risque d'ostéoporose, les dernières publications retrouvent un lien causal entre ces deux maladies, associant la dépression à une diminution de la BMD, une élévation des marqueurs de résorption et un risque accru de fractures. Des mécanismes spécifiques propres à la dépression seraient impliqués dans la perte osseuse, comme des désordres endocriniens et immunitaires (hypercorticisme, hypogonadisme, inflammation). Les habitudes de vie (tabac, alcool, sédentarité, hypovitaminose D par diminution de l'exposition solaire) et les chutes liées au traitement seraient des causes surajoutées.

Les effets délétères sur l'os de ces facteurs de risque sont distincts de ceux des ISRS, mais ils se superposent à eux. Des études ont d'ailleurs permis de démontrer une relation entre ISRS et BMD, indépendamment de la dépression.^{2,5,6} Ainsi, les personnes traitées par ISRS, dont les symptômes dépressifs persistent, ont en principe plus de risques d'avoir une fracture que celles dont les symptômes sont en rémission, ou encore que les personnes prenant un ISRS dans une autre indication que la dépression.

MÉCANISMES D'ACTION DES ISRS

Physiologie de la sérotonine

La sérotonine (5-HT) possède deux fonctions distinctes, selon son lieu de synthèse : une action centrale, bénéfique pour l'os et une action périphérique qui, au contraire, est délétère pour le squelette.

Au niveau du cerveau

La 5-HT est un neurotransmetteur fabriqué par le tronc cérébral, qui diffuse vers l'hypothalamus et favorise le gain osseux en inhibant l'action catabolique du système nerveux sympathique. La diminution de 5-HT est aussi impliquée dans la physiopathologie de la dépression.

Au niveau de l'intestin et du système cardiovasculaire

La 5-HT est aussi une hormone produite dans le duodénum en réponse à la prise alimentaire. Elle a une action

prokinétique locale en stimulant le péristaltisme intestinal. Une partie de la 5-HT synthétisée dans le tractus digestif passe dans la circulation générale, où elle est majoritairement réabsorbée par les plaquettes et y est stockée pour participer au processus de coagulation. La 5-HT restée libre dans le plasma pourrait agir sur ses récepteurs osseux et inhiber la prolifération des ostéoblastes.

Au niveau de l'os

Les sources de 5-HT exerçant une action sur l'os, de même que le rôle et les mécanismes d'action de 5-HT sur le métabolisme osseux sont encore imprécis. Certaines études ont émis l'hypothèse d'une sécrétion intrinsèque de 5-HT par l'os, d'autres d'une source principale digestive de 5-HT, inhibant l'activité ostéoblastique et menant à un déséquilibre entre ostéoformation et ostéorésorption, au profit de cette dernière. Si la preuve de l'influence de 5-HT sur les cellules osseuses a bien été établie par différentes études *in vitro*, leurs résultats restent contradictoires.

In vivo, la majorité des études précliniques de ces dernières années a démontré que la 5-HT est impliquée dans le remodelage osseux et diminue la BMD, bien que quelques-unes évoquent le contraire.

L'activité de la 5-HT centrale et périphérique est régulée par les transporteurs membranaires 5-HTT (5-hydroxytryptophane transporter (aussi nommés SERT)) spécialisés dans la recapture de la 5-HT extracellulaire. Ces transporteurs sont notamment présents dans l'intestin (cellules épithéliales), le cerveau (neurone présynaptique) et l'os (ostéoblastes) où ils inactivent l'action locale de 5-HT. Les plaquettes sont aussi pourvues, ce qui leur permet de constituer leur stock à partir de la 5-HT circulante. Les transporteurs 5-HTT représentent la principale cible des traitements pharmacologiques de la dépression.

Mécanismes d'action des ISRS

Le mécanisme d'action des ISRS dans la régulation du tissu osseux n'est pas non plus totalement élucidé. On sait que ces antidépresseurs sont des antagonistes puissants et sélectifs des transporteurs 5-HTT, qui inhibent la recapture de la 5-HT extracellulaire à différents niveaux de l'organisme (SNC, plaquettes, os) et en potentialisent l'activité. Cette fonction est utile au niveau du SNC pour traiter les symptômes de la dépression et inhiber l'action catabolique sur l'os du système sympathique. A l'inverse, la prolongation du signal sérotoninergique dans l'intestin peut être à l'origine d'effets secondaires digestifs comme les nausées ou les diarrhées. De même, l'augmentation de la concentration de 5-HT périphérique dans le squelette et la circulation sanguine pourrait prolonger l'exposition des ostéoblastes et des ostéoclastes à cette hormone, expliquant la perte d'os et l'altération de sa microarchitecture. Une étude clinique retrouve en effet une relation inverse entre la densité minérale osseuse et le taux de 5-HT circulante. Au vu de l'augmentation du risque de fractures sous ISRS, il semble que leur effet périphérique délétère sur l'os soit dominant, par rapport à leur effet central protecteur.

Les antidépresseurs ayant une forte affinité pour le transporteur membranaire de la sérotonine (5-HTT) (citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline, fluvoxamine) sont associés



à un risque de fractures ostéoporotiques significativement plus élevé que les molécules ayant une moins grande affinité pour 5-HTT.¹⁶ L'augmentation du risque de fracture est donc corrélée à l'ampleur de l'effet inhibiteur de l'ISRS sur le système de transport de la 5-HT.^{12,15,16}

CONCLUSION

Il existe une association possible entre ISRS et fractures. Le risque de fracture augmente avec la dose et la durée du traitement. Cependant, la compréhension des mécanismes neuroendocriniens du métabolisme osseux nécessite encore davantage de connaissances pour préciser le rôle de la sérotonine. A terme, ces découvertes pourraient permettre d'identifier de nouvelles pistes thérapeutiques pour le traitement de l'ostéoporose. Bien que les ISRS présentent peu d'effets secondaires précoces, les cliniciens doivent prendre en compte le risque à long terme des ISRS sur l'os, notamment chez les patients à risque d'ostéoporose.

IMPLICATIONS CLINIQUES ET RECOMMANDATIONS

La National Osteoporosis Foundation préconise un dépistage et un traitement précoces de l'ostéoporose chez les patients dont le mode de vie est associé à un risque augmenté de fracture. Si la dépression figure dans la liste des conditions augmentant le risque de fracture et d'ostéoporose, ce n'est pas encore le cas des ISRS. Au vu des preuves de l'implication de cette classe thérapeutique dans l'ostéoporose et en attendant des études prospectives à

plus large échelle, il paraît raisonnable que les cliniciens veillent à détecter la perte osseuse chez les personnes présentant une perturbation de l'axe sérotoninergique (dépression ou traitement par ISRS) et plus généralement, chez les patients atteints de troubles psychiques, qui prennent souvent plusieurs traitements susceptibles d'altérer la minéralisation osseuse. De même, une vigilance accrue s'impose avant d'introduire un traitement par ISRS chez les patients présentant des facteurs de risque d'ostéoporose (âge, alcool, tabac, fracture antérieure à l'âge adulte, antécédent familial de fracture de hanche, IMC (indice de masse corporelle) abaissé, glucocorticoïdes, polyarthrite rhumatoïde, diabète de type 1, hyperthyroïdie, hypogonadisme, ménopause). Chez les patients de plus de 45 ans, le risque de fracture individuel peut être calculé au moyen de l'outil FRAX (WHO Fracture Risk Assessment Tool) sans nécessairement devoir disposer d'une valeur de BMD.

Tous ces patients devraient faire l'objet d'un dépistage précoce par minéralométrie, d'une évaluation des facteurs de risque de chute et bénéficier de mesures de prévention adaptées. Ils devraient par ailleurs être sensibilisés à l'impact des ISRS sur la santé osseuse, à l'occasion d'un entretien avec leur médecin traitant.

Une attention particulière devrait être portée aux enfants et aux adolescents, dont l'acquisition du pic de masse osseuse détermine le risque d'ostéoporose à l'âge adulte. ■

Information

Cet article a été réalisé dans le cadre de la Maîtrise d'études avancées en santé publique de l'Université de Genève. (A.-C. F.-W.)

Bibliographie

- 1 Bolton JM, Metge C, Lix L, et al. Fracture risk from psychotropic medications: A population-based analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:384-91.
- 2 ** Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med* 2007;167:188-94.
- 3 * Calarge CA, Zimmerman B, Xie D, Kuperman S, Schlechte JA. A cross-sectional evaluation of the effect of risperidone and selective serotonin reuptake inhibitors on bone mineral density in boys. *J Clin Psychiatry* 2010;71:338-47.
- 4 Haney EM, Chan BK, Diem SJ, et al. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med* 2007;167:1246-51.
- 5 Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: The study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 2007;167:1240-5.
- 6 Williams LJ, Henry MJ, Berk M, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use and bone mineral density in women with a history of depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:84-7.
- 7 Kinjo M, Setoguchi S, Schneeweiss S, Solomon DH. Bone mineral density in subjects using central nervous system-active medications. *Am J Med* 2005;118:1414.
- 8 Spangler L, Scholes D, Brunner RL, et al. Depressive symptoms, bone loss, and fractures in postmenopausal women. *J Gen Intern Med* 2008;23:567-74.
- 9 Lewis CE, Ewing SK, Taylor BC, et al. Predictors of non-spine fracture in elderly men: The MrOS study. *J Bone Miner Res* 2007;22:2111-9.
- 10 French DD, Campbell R, Spehar A, Cunningham F, Foulis P. Outpatient medications and hip fractures in the US: A national veterans study. *Drugs Aging* 2005;22:877-85.
- 11 Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Anxiolytics, sedatives, antidepressants, neuroleptics and the risk of fracture. *Osteoporos Int* 2006;17:807-16.
- 12 Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants and risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2008;82:92-101.
- 13 Ziere G, Dieleman JP, van der Cammen TJ, et al. Selective serotonin reuptake inhibiting antidepressants are associated with an increased risk of nonvertebral fractures. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:411-7.
- 14 Abrahamsen B, Brixen K. Mapping the prescription to fractures in men – a national analysis of prescription history and fracture risk. *Osteoporos Int* 2009;20:585-97.
- 15 * van den Brand MW, Pouwels S, Samson MM, et al. Use of anti-depressants and the risk of fracture of the hip or femur. *Osteoporos Int* 2009;20:1705-13.
- 16 ** Verdel BM, Souverein PC, Egberts TC, et al. Use of antidepressant drugs and risk of osteoporotic and non-osteoporotic fractures. *Bone* 2010;47:604-9.

* à lire

** à lire absolument