

Les ISRS, des ennemis pour les os?

Présenté par Roxane Damphousse, R1

UMF du Sud-de-Lanaudière

1^{er} juin 2018

Supervisé par Dre. Valérie Charbonneau

Conflits d'intérêt

- Je n'ai aucun conflit d'intérêt concernant le sujet.

Introduction

- La prise d'ISRS est très prévalente dans la population:
 - En 2016, le Canada était le 6^e pays de l'OCDE dont les habitants utilisent le plus d'anti-dépresseurs.
 - Au Québec, le nombre d'ordonnances d'anti-dépresseurs remboursées par la RAMQ a explosé de 44 % entre 2011 et 2017.
 - Remboursements d'anti-dépresseurs par la RAMQ en 2016: près de 100 millions de dollars.

Introduction

- Les fractures chez les personnes âgées ont beaucoup de conséquences:
 - 20% des personnes âgées avec une fracture de hanche décèderont dans l'année suivante.
 - En 2004, les coûts directs des chutes chez les personnes âgées au Canada ont été estimés à plus de 2 milliards de dollars. Le coût des chutes (par personne) était 3,7 fois plus élevé chez les Canadiens de 65 ans et plus.

PICO

Chez les patients de plus de 50 ans, la prise d'ISRS augmente-t-elle le risque de fracture osseuse en comparaison avec les patients non utilisateurs d'ISRS?

- P: Homme et femme > 50 ans
- I: Utilisation d'ISRS
- C: Non-utilisation d'ISRS
- O: Toute fracture osseuse

Méthodologie

- Critères d'inclusion
 - Français ou anglais
 - > 50 ans
 - Tous les types d'ISRS
 - Tous les types de fracture
 - Plus récent que 2000
- Critères d'exclusion
 - Autres langues que français/anglais
 - Études transversales
 - Étude de causalité

Recherche PubMed
Filtre « Full text » et >2000

Mots libres « SSRI » AND
« Bone fracture » .

Mesh « SSRI » et Mesh
« bone fracture ».

Autres recherches:

- Embase: 344 articles
- TripDataBase: 131 articles

82 articles

42 articles

Exclusions:
Inclus dans la méta-analyse retenue (10)
Axé sur les marqueurs cellulaires (3)
DMO comme issue primaire (3)
Population jeune (2)
Étude de causalité (1)
Étude transversale (2)
Non pertinent (53)

8 articles retenus

Aucun nouvel article

Aucun nouvel article pertinent

Exclusions:
Doublon (2)
Même base de données qu'un article choisi (1)

5 articles retenus:

- 1 cas-témoins
- 3 cohortes
- 1 méta-analyse

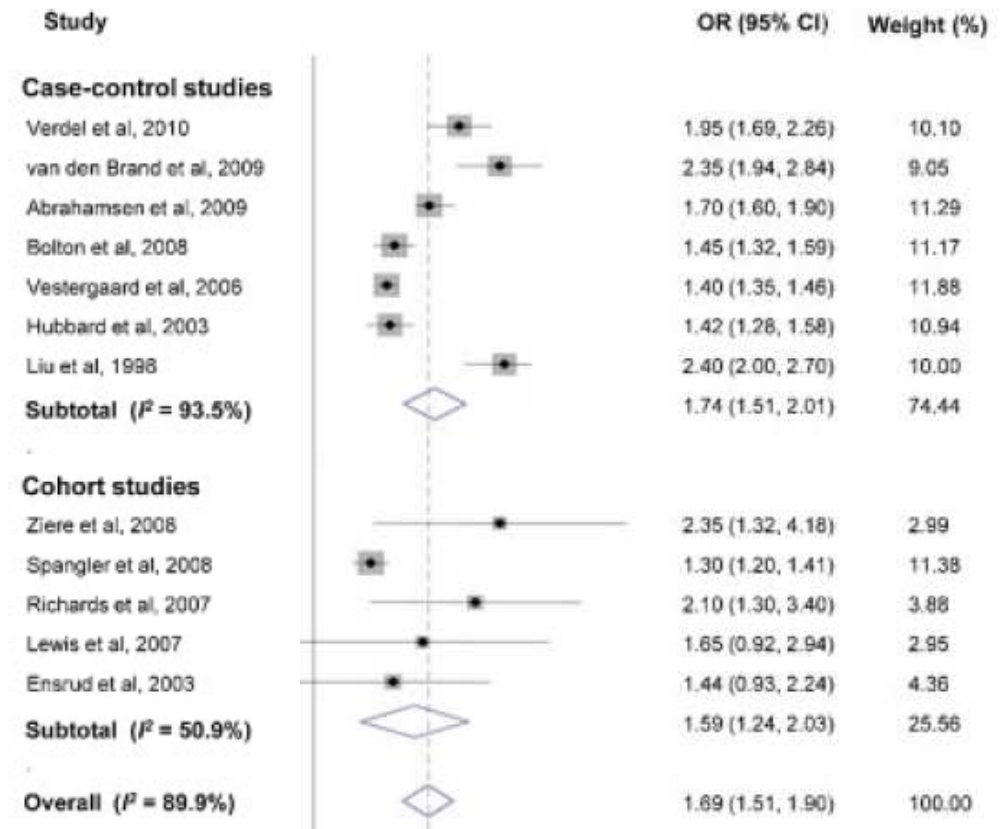
Comparaison des articles

	Article 1 C. Eom (2012)	Article 2 S. Hung (2016)	Article 3 S. Diem (2010)	Article 4 I. Carrière (2016)	Article 5 C. Moura (2013)
Population	Variable	H et F de > 65 ans Taiwan	F de > 65 ans USA	H et F de > 65 ans France	H et F de > 50 ans Canada
Taille	> 860 000	4 891/4 891	8 217	6 823	6 645
Type de devis	Méta-analyse	Cas-témoins	Cohorte	Cohorte	Cohorte
Durée du suivi		Nil	10 ans	4 ans	10 ans

Article 1: Méta-analyse

Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Fracture: A Systematic Review and Meta-Analysis

- Recherche sur MEDLINE, EMBASE et Cochrane ad Octobre 2010
- Inclusion: ECR, étude de cohorte et cas-témoins.
- But de la méta-analyse: établir une possible association entre la prise d'ISRS et une fracture incidente.
- 2950 articles initialement, réduit à 12 articles (7 cas-témoins, 5 cohortes) après lecture.
- Analyse principale:
 - OR 1,69 IC 95% (1,51-1,90)
 - I^2 : 89,9%



Article 1: Méta-analyse

Table 3. Subgroup Analyses for Use of SSRIs and Risk of Fracture Using Random-Effects Model

Factor	No. of studies	Summary adjusted OR (95% CI)	Heterogeneity, I^2 (%)
No. of clinical risk factors for adjustment ^a			
<4	8	1.83 (1.57–2.13)	88.0
≥4	4	1.38 (1.27–1.49)	46.1
Anatomical site of fracture			
Hip/femur	6	2.06 (1.84–2.30)	62.3
Spine	3	1.34 (1.13–1.59)	48.5
Wrist/forearm	4	1.51 (1.26–1.82)	76.6
Methodological quality ^b			
Low (<7)	4	1.63 (1.36–1.96)	95.5
High (≥7)	8	1.75 (1.49–2.07)	80.1
Dose			
Usual dose	3	1.65 (1.05–2.61)	67.3
High dose	3	1.89 (1.18–3.05)	87.4
Exposure duration (weeks)			
<6	2	3.83 (1.96–7.49)	41.5
≥6	2	1.60 (0.93–2.76)	63.1

Article 2: Cas-témoins

Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Hip Fracture in the Elderly: A Case-Control Study in Taiwan

- Étude publiée en 2016
 - Compare l'usage d'ISRS chez les patients avec fracture de hanche vs sans fracture de hanche (utilisateur actuel vs ancien vs jamais)
- Résultats:

OR selon la dernière prise d'ISRS	
OR utilisateurs ISRS ≤ 7 jours	2,17 (1,60;2,93)
OR utilisateurs > 8 jours	1,11 (0,96; 1,28)

OR selon la durée du traitement	
OR Utilisateur < 6 mois	3,85 (2,13; 6,94)
OR Utilisateur ≥ 6 mois	2,01 (1,37; 2,94)

OR selon la dose	
OR < 20 mg	1,97 (1,22; 3,19)
OR ≥ 20 mg	2,92 (1,92; 4,46)

Article 3: Cohorte

Use of Antidepressant Medications and Risk of Fracture in Older Women

- Étude publiée en 2010:
 - Compare le risque de fracture non vertébrale des patients qui utilisent les ISRS vs les non utilisateurs
- Résultats:

Association entre l'utilisation d'ISRS et le risque de fracture

# non vertébrale	1,30 (1,04-1,62)
# de hanche	1,01 (0,71-1,44)
# poignet	1,54 (1,01-2,36)

**Données ajustées pour la DMO et les ATCD de chute dans la dernière année

Article 4: Cohorte

Patterns of selective serotonin reuptake inhibitor use and risk of falls and fractures in community-dwelling elderly people: the Three-City cohort

- Étude publiée en 2016
 - Compare le risque de fracture chez les différents utilisateurs d'ISRS (prise en continu vs prise antérieure vs non utilisateur)
- Résultats:

Risque fracturaire à 4 ans	
Usage d'ISRS	1,61 (1,16-2,24)
Prise en continu	1,78 (1,15-2,78)
Prise antérieure	1,59 (0,84-2,99)

Article 5: Cohorte

Antidepressant use and 10-year incident fracture risk: the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMoS)

- Étude publiée en 2013
 - Compare le risque fracturaire chez les utilisateurs d'ISRS ou d'IRSN au moment de la fracture vs les non utilisateurs

- Résultats:

HR selon la définition de prise d'ISRS/IRSN	
Approche « best case scenario »	1,68 (1,32-2,15)
Approche « worst case scenario »	1,47 (1,09-1,99)
Approche prise récente vs ancienne prise	R: 1,61 (1,19-2,19) A: 1,42 (0,87-2,31)
OR pour une augmentation d'1 DQD	
Dose plus élevée	1,41 (1,04-1,88)

Article 1 et 2

	Article 1 C. Eom (2012)	Article 2 S. Hung (2016)
Forces	-Taille -Type de devis -Analyse par sous-groupes	-Taille -Pairage cas/témoins -Issu d'un registre d'assurance
Faiblesses	-Très grande hétérogénéité -Sx dépressifs non contrôlés -Pas de données physiques	-Sx dépressifs non contrôlés -Pas de données physiques
Qualité	Faible	Faible
Analyse principale	OR 1,69	OR 2,17
↑ Dose	↑↑ Risque	↑↑ Risque
Temporalité	R: ↑↑ Risque A: ↑ Risque	R: ↑↑ Risque A: ↑ Risque

Article 3,4 et 5

	Article 3 S. Diem (2010)	Article 4 I. Carrière (2016)	Article 5 C. Moura (2013)
Forces	-Taille -Durée du suivi <u>-Sx dépressifs contrôlés dans l'analyse</u> -Entrevues standardisés, rapprochées	-Taille -Durée du suivi <u>-Sx dépressifs contrôlés dans l'analyse</u> - Questionnaire standardisé	-Taille -Durée du suivi <u>-Sx dépressifs contrôlés dans l'analyse</u> -Multiples analyses de sensibilité - Plus d'info sur la temporalité
Faiblesses	-Beaucoup de pertes au suivi (49% sur 10 ans) -Temporalité mal contrôlée	-Temporalité mal contrôlée	- Beaucoup de pertes au suivi (40% sur 10 ans) -Temps entre les analyses -IRSN inclus dans l'analyse
Qualité	Moyenne	Bonne	Bonne
Analyse principale	HR 1,30	HR 1,61	HR 1,47
↑ Dose			↑↑ Risque
Temporalité		R: ↑↑ Risque A: ↑ Risque	R: ↑↑ Risque A: ↑ Risque

Discussion

- Problématique qui nécessite notre attention:
 - Utilisation d'ISRS très prévalente chez nos patients
 - Conséquences associées aux fractures importantes
 - Intervention facile à faire au bureau
- Forces du projet:
 - Plusieurs articles qui ont le même résultat
 - Lien qui a été démontré de façon scientifique a/n cellulaire
 - Études récentes
- Faiblesses du projet:
 - Méta-analyse très hétérogène
 - Facteur confondant par indication n'est jamais exclus dans les devis observationnels

Discussion

- Selon les résultats, la prise d'ISRS chez les patients de >50 ans augmente leur risque fracturaire de façon statistiquement significative.
- Lien qui semble plus fort en augmentant la dose d'ISRS ou lorsque la prise d'ISRS est récente.
 - « Accoutumance » des récepteurs? À cause des effets secondaires?
- Piste pour le futur:
 - Faire des études pour voir si l'arrêt des ISRS renverse la diminution de densité osseuse.

Conclusion - Que faire dans notre bureau?

- Aviser nos patients âgés du risque de fracture augmenté avec les ISRS et le prendre en considération dans nos prescriptions d'autres médicaments.
- Bon moment pour faire un counselling sur les autres facteurs de risque de fracture et essayer de les diminuer:
 - Diète, activités physiques, tabac et ROH
- Tenter de diminuer la dose d'ISRS des patients > 50 ans qui en prennent de façon chronique pour éventuellement les sevrer.
 - Attention, car le risque augmente si on doit les redébuter!

Références

- EOM, Chun-Sick et al. (2012). Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of fracture: A systematic review and meta-analysis. *Journal of bone and mineral research* [Format électronique] Vol. 27, No. 5, p. 1186-1195
- HUNG, Shih-Chang et al. (2016). Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of hip fracture in the elderly: A case-control study in Taiwan. *Journal of the American Medical Directors Association* [Format électronique] Vol. 18, p. 350-354
- DIEM, Susan J. et al. (2011). Use of antidepressant medications and risk of fracture in older women. *Springer Science+Business media* [Format électronique] Vol. 88, p. 476-484
- CARRIÈRE, Isabelle et al. (2016). Patterns of selective serotonin reuptake inhibitor use and risk of falls and fractures in community-dwelling elderly people: the Three-City cohort, *International osteoporosis foundation*, [Format électronique] Vol. 27, p. 3187-3195
- MOURA, C et al. (2014) Antidepressant use and 10-year incident fracture risk: the population-based Canadian multicenter osteoporosis study (CaMoS), *International osteoporosis foundation*, [Format électronique], Vol. 25, p. 1473-1481
- Organisation de coopération et de développement économiques, *Panorama de la santé 2017: Les indicateurs de l'OCDE* [Format électronique], consulté le 2018-04-15.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, Portrait de l'usage des antidépresseurs chez les adultes assurées par le régime public d'assurance médicaments du Québec, 2011 [Format électronique], consulté le 2018-04-15



Remerciements

Un merci particulier à Dre Valérie Charbonneau et Dr. Daniel Cousineau pour leur aide précieuse dans l'élaboration de ce projet.

Avez-vous des questions?

Je n'aurais pas dû
prendre de Celexa...

