

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 24 octobre 2019
Par M Touil Hichem**

**Antidépresseurs et Syndrome de Vasoconstriction
Cérébrale Réversible (SVCR) : analyse de la base
européenne de pharmacovigilance et de la littérature**

Membres du jury :

- Président :** Monsieur Thierry DINE, Professeur des Universités en
Pharmacie Clinique – Université de Lille
Praticien Hospitalier, CH Loos-Haubourdin
- Directeur de thèse :** Dr GAUTIER Sophie, Pharmacien, MCU-PH, CHRU Lille
- Membre extérieur :** Dr MOREAU Fanny, Pharmacien, PH, CHRU Lille



**Faculté de Pharmacie
de Lille**



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président : Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président : Damien CUNY
Vice-présidente Formation : Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche : Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales : François-Olivier SEYS

Directeur Général des Services : Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe : Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen : Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche : Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales : Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel : Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie : Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité : Christophe BOCHU
Responsable des Services : Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A Monsieur Thierry Dine, Professeur et Praticien hospitalier,

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse, et pour l'attention portée à mon travail. Veuillez trouver ici toute l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame Sophie Gautier, Maître de conférences et Praticien hospitalier,

Un grand merci d'avoir dirigé ce travail, pour votre soutien et supervision dans la rédaction de ma thèse. Je tiens également à vous adresser tous mes remerciements pour vos précieux conseils, votre gentillesse et votre disponibilité.

A Madame Fanny Moreau, Docteur en pharmacie,

Je vous remercie de participer à ce jury et vous témoigne toute ma reconnaissance.

A mes parents,

Un grand merci, pour votre amour et vos encouragements. C'est grâce à votre soutien et tout ce que vous m'avez donné que j'en suis là, aujourd'hui.

A mes frères Yacine, Mehdi, Wahab et Mohamed, merci pour votre soutien, votre amour, votre présence tout au long de mon parcours.

A ma future épouse, Anissa, un grand merci de m'avoir soutenu et merci d'être toujours présente à mes cotés

A mes chers amis, merci de m'avoir toujours encouragé et d'être présents dans ma vie.

TABLE DES MATIERES

Remerciements	8
Liste des abreviation	11
Glossaire	12
1. Introduction	14
2. Contexte scientifique	15
2.1 Le Syndrome de Vasoconstriction Cérébrale Réversible	15
2.1.1 Introduction	15
2.1.2 Historique	15
2.1.3 Clinique	16
2.1.4 Examens complémentaires	17
2.1.5 Physiopathologie	18
2.1.6 Traitement	19
2.2 Les antidépresseurs	19
2.2.1 Cibles des antidépresseurs	20
2.3 Sérotonine, Noradrénaline et vasoconstriction cérébrale	24
2.3.1 La sérotonine	24
2.3.2 La noradrénaline	27
2.4 Objectif du travail	31
3. Matériels et méthodes	32
3.1 La pharmacovigilance à l'échelle nationale et européenne	32
3.2 Les antidépresseurs étudiés	33
3.2.1 Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS)	33
3.2.2 Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNA)	34
3.2.3 Les antidépresseurs tricycliques (ATC) ou imipraminiques	35
3.3 Requête EudraVigilance	36
3.4 Analyse bibliographique	37
4. Résultats	38
4.1 Cas issus d'Eudravigilance	38
4.1.1 ISRS	39
4.1.2 IRSNA	40
4.1.3 Autres antidépresseurs	41
4.2 Cas issus de la littérature	41
5. Discussion	44

6. Conclusion	48
7. Bibliographie	49
8. Liste des figures	55
9. Liste des tableaux	56
10. Liste des annexes	57
11. Annexes	58

LISTE DES ABBREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARM	Angiographie par Résonance Magnétique
ATD	Antidépresseurs
ATC	Antidépresseurs Tricycliques
CCT	Céphalées en Coup de Tonnerre
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human use
CMDh	Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedure - human
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CTPV	Comité Technique de Pharmacovigilance
EM	Etats Membres
EMA	European Medicines Agency
GVP	Good Pharmacovigilance Practice (Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance)
HSA	Hémorragie sous-arachnoïdienne
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LLT	Low Level Term
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR	Periodic Safety Updated Report (Rapport périodique actualisé relatif à la sécurité)
PT	Preferred Term
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SNC	Système Nerveux Central
SVCR	Syndrome de Vasoconstriction Cérébrale Réversible
TDM	Tomodensitométrie
UE	Union Européenne

GLOSSAIRE

- **Bonnes pratiques de pharmacovigilance européennes (GVP-Good pharmacoVigilance Practices) :**

Ensemble de mesures élaborées pour faciliter la mise en application de la pharmacovigilance dans l'Union européenne (UE).

Elles s'appliquent :

- ✓ aux entreprises du médicament ;
- ✓ à l'EMA ;
- ✓ aux autorités compétentes des États membres de l'UE.

Elles couvrent tous les médicaments, qu'ils bénéficient d'une AMM européenne ou d'une AMM nationale.

- **Centre Régional de PharmacoVigilance (CRPV) :**

Structure de pharmacovigilance placée au sein d'un service ou d'un département de pharmacologie, de pharmacologie clinique ou de toxicologie clinique d'un centre hospitalier universitaire. Les CRPV participent à l'organisation officielle et décentralisée de la pharmacovigilance. Ils sont agréés par arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Cet arrêté détermine le territoire d'intervention du CRPV. Il existe à ce jour 31 CRPV répartis sur l'ensemble du territoire français. Par ailleurs, une convention conclue entre le directeur général de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé et les établissements de santé où sont agréés les CRPV fixe leurs modalités de fonctionnement.

- **Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) :**

Composé de 32 membres : 31 membres de droit représentés par les responsables de chaque CRPV ou leurs suppléants et le Directeur de la surveillance de l'ANSM ou son représentant. Il a pour missions de :

- ✓ rendre un avis sur les risques des médicaments et produits entrant dans le champ de compétence de la pharmacovigilance ;
- ✓ proposer, coordonner les enquêtes officielles, les suivis nationaux et les travaux demandés aux CRPV et d'évaluer les résultats de ces expertises ;
- ✓ colliger les cas marquants d'effets indésirables notifiés aux CRPV et de proposer, le cas échéant, des mesures d'investigations complémentaires et de suivi si un signal est évoqué ;
- ✓ assurer une veille bibliographique.

- **Eudravigilance :**

Il s'agit d'une base de données, située à l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), qui regroupe les rapports sur les effets indésirables concernant les médicaments autorisés dans l'UE et transmises de manière électronique par les autorités nationales compétentes, les titulaires d'AMM, les promoteurs d'essais cliniques, les professionnels de santé et les patients.

- **Procédure d'AMM nationale :**

Cette procédure permet d'obtenir une AMM dans un seul Etat membre. Elle est octroyée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour le marché français.

- **Procédure d'AMM centralisée :**

La procédure centralisée est une procédure européenne d'octroi d'une seule et même AMM à un titulaire pour un médicament qu'il peut alors commercialiser dans l'ensemble des états de l'UE. C'est la Commission Européenne qui délivre cette autorisation.

- **Procédure d'AMM décentralisée :**

La procédure décentralisée est une procédure d'octroi d'AMM d'un médicament qui conduit à une autorisation simultanée et commune délivrée par plusieurs Etats membres de l'UE. En France, cette autorisation est délivrée par l'ANSM.

- **Procédure d'AMM en reconnaissance mutuelle :**

La procédure de Reconnaissance Mutuelle est une procédure d'autorisation permettant la reconnaissance par des Etats de l'UE de l'AMM d'un médicament déjà octroyée par un autre Etat de cette même communauté. En France, cette autorisation est délivrée par l'ANSM.

- **Résumé des caractéristiques des produits (RCP) :**

Le RCP est un document destiné aux professionnels de santé. Il est fixé par les autorités lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou de l'enregistrement des médicaments à base de plantes, et est susceptible d'évoluer tout au long de la vie du médicament. Il précise :

1. la dénomination du médicament,
2. la composition qualitative et quantitative,
3. la forme pharmaceutique,
4. les données cliniques: 1. indications thérapeutiques, 2. posologie et mode d'administration, 3. contre-indications, 4. mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi, 5. interactions avec d'autres médicaments, 6. grossesse et allaitement, 7. effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines, 8. effets indésirables, 9. surdosage.
5. les propriétés pharmacologiques: 1. propriétés pharmacodynamiques, 2. propriétés pharmacocinétiques, 3. données de sécurité préclinique,
6. les données pharmaceutiques: liste de excipients, incompatibilité, durée de conservation, précaution particulière de conservation, nature et contenu de l'emballage extérieur, instruction pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination,
7. le titulaire de l'autorisation d'utilisation,
8. la présentation et le numéro d'identification administrative,
9. la date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation,
10. la date de mise à jour du texte.

1. INTRODUCTION

Le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR) est une entité clinico-radiologique qui est caractérisé par une céphalée aiguë typiquement en coup de tonnerre, isolée ou associée à d'autres signes neurologiques, et par une vasoconstriction segmentaire diffuse des artères cérébrales, réversible en 1 à 3 mois. Des complications comme des infarctus cérébraux, des hémorragies intracrâniennes ou un œdème cérébral peuvent survenir. Environ 50 % des cas de SVCR surviennent après une exposition à divers substances vasoactives sympathomimétiques ou sérotoninergiques. La littérature a clairement identifié les antidépresseurs (ATD) inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les ATD dit mixtes (IRSNA) comme étant une cause possible de survenue de SVCR (Ducros et al, Calabresse et al, Singhal et al, Noskin et al).

A ce jour, parmi tous les antidépresseurs commercialisés en France, seule la sertraline liste cet effet indésirable comme possible dans la rubrique 4.8 « effets indésirable » du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) avec une fréquence « rare ». Compte tenu des nombreuses publications dans la littérature qui citent les ISRS et IRSNA comme étant des agents vasoactifs le plus fréquemment incriminés dans la survenue du SVCR et de la plausibilité pharmacologique, il est vraisemblable que le SVCR soit un effet indésirable de classe observé avec tous les antidépresseurs à valence sérotoninergique.

2. CONTEXTE SCIENTIFIQUE

2.1 LE SYNDROME DE VASOCONSTRICTION CEREBRALE REVERSIBLE

2.1.1 INTRODUCTION

Le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR) est une entité clinico-radiologique qui associe des céphalées d'apparition brutale, inhabituelles, et une vasoconstriction segmentaire et diffuse des artères cérébrales, réversible en 1 à 3 mois [1,2]. Ce syndrome débute typiquement par une céphalée en « coup de tonnerre », c'est-à-dire d'installation très brutale atteignant son intensité maximale en moins d'une minute, qui récidive ensuite sur 1 à 2 semaines [3]. Les mécanismes hypothétiques impliquent une dérégulation aiguë et transitoire du tonus cérébral avec hyperactivité sympathique, soit idiopathique, soit favorisée par le post-partum ou la prise de substances vasoactives [1]. Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques ou hémorragiques sont les complications les plus fréquentes et peuvent survenir dans un deuxième temps après une phase de céphalées isolées [3,4]. Un diagnostic et une prise en charge précoce permettent de diminuer les complications [1].

2.1.2 HISTORIQUE

Pendant près de 30 ans, le SVCR a été désigné par diverses appellations. Les premiers cas décrits dans la littérature remontent aux années 1960 [5]. C'est en 1987 que les Dr Marie Fleming et Gregory Call publient la première série dans la littérature anglophone, relatant le cas de 4 patients de Boston et reprenant 15 autres cas déjà rapportés, qu'ils regroupent sous le terme de vasoconstriction cérébrale segmentaire réversible [6]. Le nom de SVCR a été proposé par Calabrese en 2007 pour regrouper les cas similaires rapportés depuis les années 1960 sous diverses dénominations [7]. Plusieurs autres appellations ont été utilisées pour décrire ce syndrome telles que : Syndrome de Call-Fleming, céphalée en coup de tonnerre avec vasospasme réversible, angiopathie bénigne du système nerveux central, vascularite cérébrale isolée bénigne, vasospasme migraineux, angiopathie du post-partum, angiopathie cérébrale aiguë réversible, angiopathie cérébrale toxique... [1,8]. Ces appellations, dont certaines perdurent, illustrent les difficultés du diagnostic différentiel du SVCR. Les formes sévères ont longtemps été considérées comme des angéites du SNC en raison d'une similitude des aspects angiographiques [9,10]. Au cours des 10 dernières années, le SVCR a été progressivement reconnu comme une affection indépendante des artères cérébrales, sans inflammation,

responsable principalement des céphalées sévères, qui sont secondaires, symptomatiques de l'effet vasculaire sous-jacent [1].

2.1.3 CLINIQUE

Sur le plan clinique, la céphalée est le symptôme le plus fréquent et le plus précoce du SVCR. Elle reste souvent isolée [1]. Typiquement, elle est définie par l'International Headache Society (IHS) comme une céphalée sévère, d'installation très brutale, avec une intensité maximale en moins d'une minute [11] (Cf. Annexe 1 : Critères diagnostiques des CCT attribués à un SVCR selon l'IHS). La localisation de la douleur est généralement bilatérale, à point de départ postérieur puis diffuse, elle est le plus souvent décrite comme « la pire céphalée jamais ressentie », parfois intolérable avec cris et agitation, souvent accompagnée de nausées, vomissements, phonophobie et photophobie avec une durée extrêmement variable (de quelques minutes à plusieurs jours). Les accès céphalalgiques se répètent typiquement en salve (en moyenne 4) sur une à quatre semaines, avec ou sans fond douloureux intercurrent. Au moins un facteur déclenchant est rapporté chez plus de 80 % des patients (activité sexuelle, effort physique, défécation, miction, toux, éternuement, manœuvre de Valsalva, bain ou douche, mouvement brusque de la tête). D'autres types de céphalées (modérées, progressives) peuvent s'observer mais l'absence de céphalées d'apparition brutale doit faire remettre en question l'hypothèse d'un SVCR [1,8].

Dans les travaux de Ducros et al. [12] et de Chen et al [13], les céphalées sont l'unique symptôme dans plus des trois quarts des cas. Des déficits neurologiques transitoires ou persistants peuvent s'observer retrouvés chez 43 % des patients de la série rétrospective de Singhal et al [4]. Les déficits persistants peuvent témoigner d'un accident vasculaire cérébral (ischémique ou hémorragique) ou d'un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES). Des crises comitiales sont également possibles [8].

Dans la grande majorité des cas, les accès céphalalgiques restent isolés et régressent en quelques jours (8 jours en moyenne). Cependant dans quelques cas l'évolution sera compliquée, par la survenue d'un accident vasculaire, parfois grave voire fatal, ou par la répétition anormalement prolongée des accès céphalalgiques (jusqu'à quatre semaines). Les récurrences ultérieures sont rares.

Le diagnostic ne sera définitivement affirmé rétrospectivement, que par la mise en évidence de la réversibilité des lésions artérielles, en un à trois mois (Figure 1) [1, 2, 5, 8].

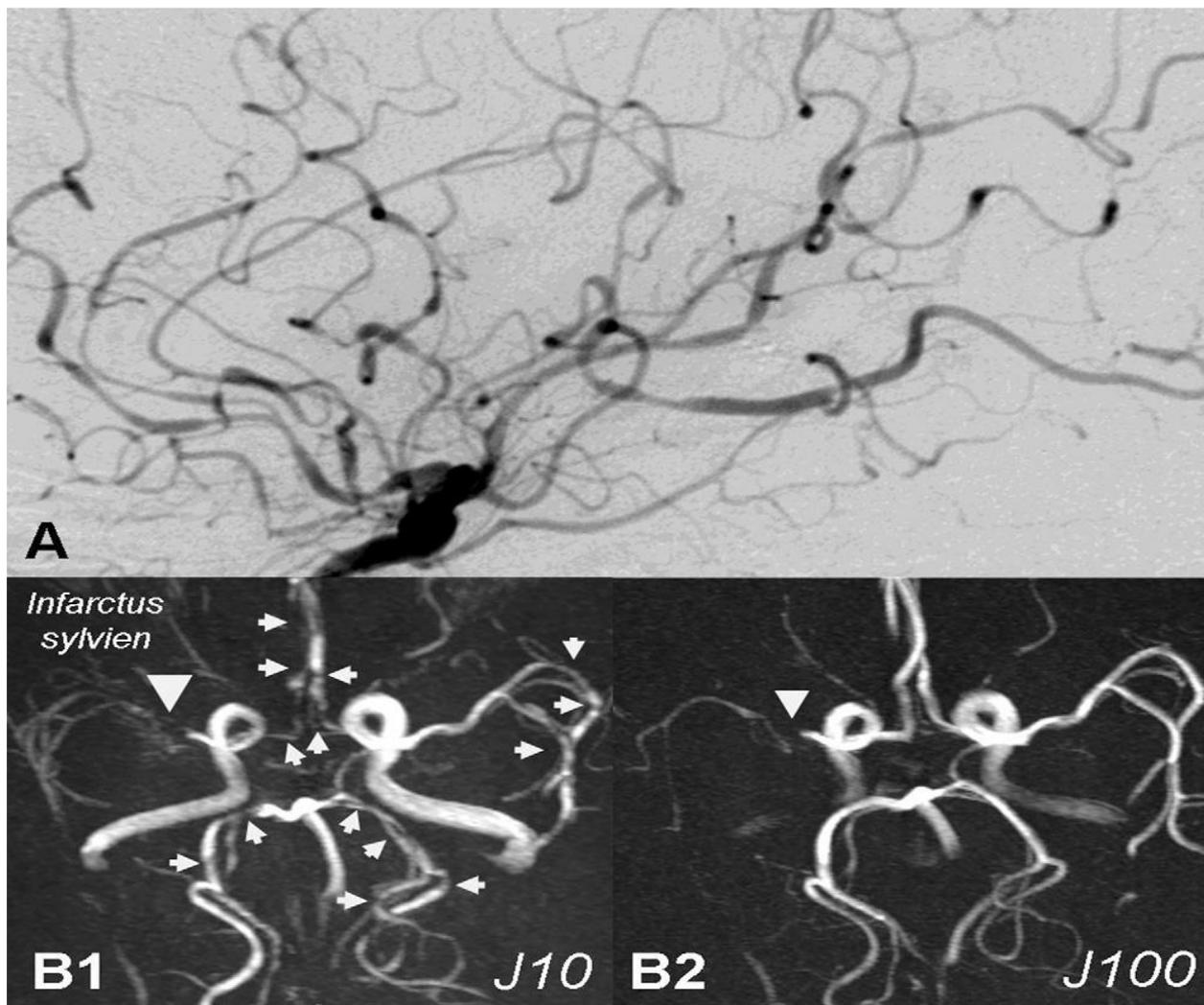


Figure 1 - Imagerie vasculaire du syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible.

A. Artériographie conventionnelle (carotide interne gauche de profil) : multiples alternances de sténoses et d'ectasies artérielles. B. Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible compliqué d'un infarctus sylvien gauche) : angio-IRM cérébrale (temps de vol 3D du polygone de Willis) montrant de multiples sténoses artérielles (flèches, B1), régressant trois mois plus tard (B2), alors que persiste la sténose sylvienne gauche responsable de l'infarctus (pointe) [8].

2.1.4 EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Les explorations complémentaires réalisées lors d'une suspicion de SVCR ont un triple objectif : confirmer le diagnostic en montrant l'aspect de vasoconstriction segmentaire et diffuse, éliminer les diagnostics différentiels et déterminer l'étendue des lésions [1].

- Imagerie cérébrale

La tomodensitométrie (TDM) cérébrale est normale dans plus de 80 % des cas. Dans 20 % des cas elle met en évidence un saignement intracrânien. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale est anormale dans un tiers des cas, et l'anomalie la plus fréquemment rencontrée, concernant 30 % des patients, est l'hémorragie sous-arachnoïdienne corticale (HSAc). Il peut aussi s'observer des hémorragies intracérébrales (12–20 %), qui peuvent être lobaires ou profondes, et parfois multifocales. Ces complications hémorragiques surviennent le

plus souvent dans la semaine suivant le début des céphalées. Les infarctus cérébraux sont plus rares et généralement plus tardifs, à la deuxième et troisième semaine, ils sont le plus souvent de topographie jonctionnelle et parfois multiples. Ils peuvent survenir après la disparition des accès céphalalgiques. Dans 10 % des cas, le SVCR se complique d'un Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES), traduisant un œdème vasogénique transitoire [1,8].

- Angiographie

L'angiographie cérébrale est indispensable au diagnostic, en démontrant la vasoconstriction cérébrale segmentaire puis sa réversibilité dans les 12 semaines après le début. Elle met en évidence des sténoses et des ectasies fusiformes segmentaires multifocales, décrits comme un aspect de « chapelet de saucisses » [1]. L'ensemble de l'arbre artériel peut être touché, les lésions pouvant même atteindre le siphon carotidien ou le tronc basilaire. L'artériographie conventionnelle est l'examen le plus sensible pour détecter ces anomalies mais elle n'est pas nécessaire au diagnostic, ce d'autant qu'elle pourrait favoriser les complications vasculaires. En effet, 9 % des patients de la série de Ducros et al. [3] ont développé un déficit neurologique au décours de ce geste. L'imagerie non invasive doit donc être privilégiée. L'angio-IRM initiale est prise en défaut dans 20 % des cas, en particulier lorsqu'elle est réalisée dans les quatre à cinq premiers jours, elle doit alors être renouvelée quelques jours plus tard. Le Doppler transcrânien peut également être utilisé, mais il semble cependant moins sensible que l'angio-IRM. Il montre une augmentation des vitesses intracrâniennes pouvant apparaître plusieurs jours après le début des céphalées, avec une valeur maximale obtenue en moyenne après 22 jours [1, 8, 14].

2.1.5 PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes du SVCR sont largement méconnus. L'hypothèse d'un dérèglement aiguë du tonus vasculaire cérébral favorisé par une hyperactivité sympathique, une dysfonction endothéliale ou un stress oxydatif, avec vasoconstriction est proposée [1, 2, 8]. Une stimulation des récepteurs sympathiques situés à la partie proximale des artères intracrâniennes, par des toxiques exogènes (médicaments vasoactifs sympathomimétiques ou sérotoninergiques : antidépresseurs, triptans, décongestionnants nasaux ; drogues illicites : cannabis, cocaïne, ecstasy...), des catécholamines endogènes ou une dysrégulation du système nerveux autonome, pourrait ainsi provoquer une vasoconstriction à l'origine des céphalées [1, 2, 15]. La susceptibilité au SVCR serait en partie endogène, comme le suggère la prépondérance féminine, et pourrait être en partie génétique [1]. La persistance de la vasoconstriction de nombreuses semaines après la régression des céphalées suggère l'implication d'autres mécanismes [8].

Il a été récemment rapporté que la gravité du SVCR était corrélée à la présence d'un polymorphisme génétique du brain-derived neurotrophic factor (BDNF), une neurotrophine également impliquée dans l'angiogenèse et le contrôle du tonus vasculaire [16].

2.1.6 TRAITEMENT

La recherche et l'éviction totale et définitive d'une substance déclenchante est fondamentale. L'usage ultérieur de produits à risque (médicaments vasoactifs, cannabis, etc.) doit être fortement déconseillé voir contre-indiqué. Aucun traitement curatif du vasospasme artériel intracrânien n'a été évalué. Les inhibiteurs calciques sont souvent prescrits, par voie injectable ou orale, par analogie avec leur effet sur la prévention du vasospasme liée aux hémorragies méningées. Leur utilisation doit être prudente pour éviter la survenue d'hypotension artérielle systémique et d'hypoperfusion cérébrale avec le risque de survenue d'infarctus cérébraux par bas débit. L'intérêt du traitement antiplaquettaire dans les infarctus cérébraux sans hémorragie est très incertain. Le traitement antalgique est important, basé sur des antalgiques adaptés à l'intensité de la douleur, ainsi que le repos. Ce dernier peut probablement limiter la survenue de nouveaux accès céphalalgiques, très souvent déclenchés par les efforts. À ce titre, il ne faut pas négliger d'éviter toutes activités pouvant favoriser la survenue des céphalées comme l'activité sexuelle, l'effort physique, la toux, etc. [1, 2, 8].

2.2 LES ANTIDEPRESSEURS

Les antidépresseurs ou thymoanaleptiques sont des médicaments psychotropes capables, moyennant un délai de quelques semaines, à corriger l'humeur dépressive, voire parfois à l'inverser. Ils font partie du groupe des psychoanaleptiques ou stimulants psychiques [17].

Concernant leur mécanisme d'action, les antidépresseurs agissent sur les systèmes monoaminergiques (sérotonine, dopamine, noradrénaline). Ainsi, par des mécanismes biochimiques différents, ils augmentent les taux intra-synaptiques des monoamines. De ce mécanisme d'action découle une des grandes hypothèses étiologiques et pathogéniques de la dépression, qui suppose que ce trouble pourrait être provoqué par un déséquilibre et un hypofonctionnement des voies de neurotransmission monoaminergique. Les antidépresseurs peuvent être classés selon plusieurs critères en fonction de : la structure chimique, les cibles biochimiques des molécules ou le spectre d'action clinique thérapeutique [18].

2.2.1 CIBLES DES ANTIDEPRESSEURS

Historiquement, les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la mono-amine oxydase (IMAO) sont les deux classes thérapeutiques d'antidépresseurs les plus anciennes. Découvertes par hasard à la fin des années 1950, ces molécules sont encore utilisées, mais non en première intention du fait de leur profil de tolérance moins bon que celui des antidépresseurs plus récents. Par la suite ont été développés les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) et d'autres types de molécules agissant par des mécanismes divers [18].

Ci-dessous, un schéma récapitulatif des mécanismes d'action des différentes classes d'ATD (Figure 2) [19] :

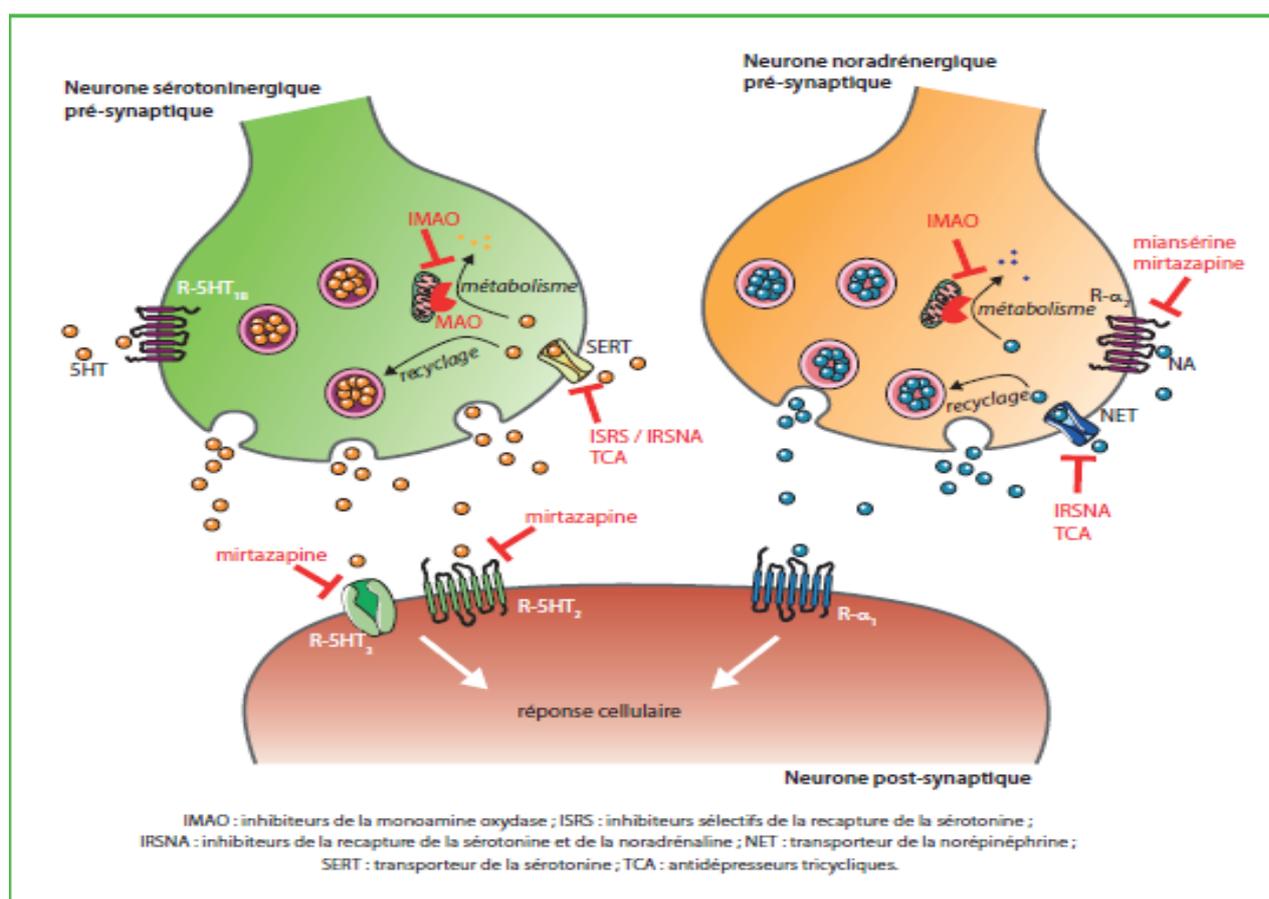


Figure 2 - Cibles pharmacologiques des antidépresseurs [19]

2.2.1.1 ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES OU IMPRAMINIQUES (ATC)

Ces médicaments constituent une famille homogène, aux propriétés structurales proches de celles des phénothiazines (l'imipramine diffère de la chlorpromazine par la substitution d'un pont éthylène au soufre du cycle médian de la phénothiazine). Les antidépresseurs tricycliques

sont nommés ainsi en raison de leur structure, qui comprend trois anneaux. Leur action est de bloquer la recapture de la noradrénaline dans le neurone présynaptique, augmentant ainsi la concentration de noradrénaline dans la fente synaptique. Pour la plupart, ils bloquent également la recapture de la sérotonine. Par ailleurs, certains possèdent également des propriétés complémentaires et sont des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT_{2A} et 5HT_{2C}.

Il s'agit de traitements efficaces, mais au profil de tolérance médiocre, notamment en raison de leurs effets cardiovasculaires et de leur potentielle toxicité à forte dose.

Les molécules faisant partie de cette classe sont les suivantes :

- les dérivés de l'imino-dibenzyle :
 - imipramine (Tofranil®),
 - clomipramine (Anafranil®),
 - trimipramine (Surmontil®).
- les dérivés du dibenzocycloheptadiène : amitriptyline (Laroxyl®) ;
- les dérivés du dibenzoxépine : doxépine (Quitaxon®) ;
- les dérivés du dibenzothiépine : dosulépine (Prothiaden®) ;
- les dérivés du dibenzoxazépine : amoxapine (Défanyl®) ;
- les dérivés du dibenzothiazépine : tianeptine (Stablon®) [18-21].

2.2.1.2 INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXYDASE (IMAO)

Les IMAO sont des molécules qui inhibent la dégradation des monoamines, augmentant ainsi la concentration des trois monoamines (sérotonine, noradrénaline, dopamine). Ils ne constituent pas une famille homogène sur le plan chimique.

Il en existe différents types en fonction du fait qu'ils exercent une action d'inhibition enzymatique réversible ou irréversible, et en fonction de leur cible enzymatique. Il existe en effet deux types de monoamine oxydase (MAO) : la MAO-A et la MAO-B.

Les IMAO suivants : iproniazide, phénelzine, sélégiline, tranylcypromine et isocarboxazid sont des inhibiteurs enzymatiques irréversibles, l'activité enzymatique n'est donc restaurée qu'après synthèse de nouvelles enzymes, soit 2 à 3 semaines après arrêt du traitement.

D'autres IMAO ont une activité rapidement réversible à l'arrêt du traitement. Ce sont la toloxatone et le moclobémide.

À l'heure actuelle, seules 4 molécules sont encore disponibles en France. La phénelzine (Nardil®) et la sélégiline (Emsam®) sont disponibles sous forme d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Le moclobémide et l'iproniazide ont une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

La phénelzine et l'iproniazide sont des inhibiteurs irréversibles et non sélectifs (agissant sur les deux MAO). La sélégiline est un inhibiteur irréversible de la MAO-B. Elle perd cependant de sa sélectivité pour des doses supérieures à 6 mg/j. Le moclobémide est un inhibiteur sélectif et réversible de la MAO-A.

Ces traitements sont efficaces mais ne sont quasiment plus prescrits en France car ils nécessitent un régime alimentaire adapté (la consommation d'aliments riches en tyramine pouvant entraîner des crises hypertensives du fait de l'inhibition de la MAO, enzyme dégradant la tyramine). Ils ont fait partie des premiers antidépresseurs utilisés tout comme les imipraminiques [18-21].

2.2.1.3 INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE (ISRS)

Les ISRS inhibent la recapture de la sérotonine dans le neurone présynaptique, augmentant ainsi la concentration de sérotonine dans la fente synaptique. Cette classe de médicaments, homogène sur le plan pharmacodynamique, est plus hétérogène sur le plan de la structure chimique.

Il s'agit des antidépresseurs le plus couramment prescrits, car leur tolérance est excellente.

Ils comprennent les molécules suivantes :

- citalopram (Seropram®), du groupe du phénylphtalane ;
- escitalopram (Seroplex®), énantiomère du citalopram ;
- fluoxétine (Prozac®), qui provient de la phénoxypropylamine ;
- fluvoxamine (Floxyfral®), dérivé d'arakylcétone ;
- paroxétine (Deroxat®), dérivé de la phénylpipéridine ;
- sertraline (Zoloft®), dérivé de la naphtylamine [18-21].

2.2.1.4 INHIBITEURS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE ET DE LA NORADRENALINE (IRSNA)

Les IRSNA inhibent la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline dans le neurone présynaptique, augmentant la concentration de ces deux monoamines.

Ils sont couramment utilisés et leur profil de tolérance est proche de celui des ISRS.

Ils comprennent :

- la venlafaxine (Effexor®), dérivé de la phényléthylamine ;
- la desvenlafaxine (Pristiq®), métabolite actif de la venlafaxine ;
- la duloxétine (Cymbalta®), dérivé de la propanamine ;
- le milnacipran (Ixel®), dérivé du cyclopropane [18-21].

2.2.1.5 AUTRES ANTIDEPRESSEURS

Ces molécules ont des structures chimiques très hétérogènes [18].

- a. **La mirtazapine (Norset®) et la miansérine (Athymil®)** sont des antagonistes des récepteurs adrénergiques alpha-2, stimulant par ce mécanisme le relargage des monoamines : sérotonine et noradrénaline. Ces molécules possèdent aussi des propriétés antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A, 5HT2C et 5HT3. L'antagonisme de 5HT2C a des propriétés antidépressives, tout comme l'antagonisme de 5HT3, qui stimule le relargage des trois monoamines (sérotonine, noradrénaline, dopamine).
- b. **La trazodone** est une molécule à la fois antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A et 5HT2C, et elle bloque la recapture de la sérotonine.
En France, elle est disponible sous forme d'ATU.
- c. **L'agomélatine (Valdoxan®)** est un antidépresseur agoniste des récepteurs mélatoninergiques MT1 et MT2, et antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT2C.
- d. **La reboxétine** est une molécule commercialisée ailleurs en Europe, mais pas en France ni aux États-Unis.
- e. **La maprotiline (Ludiomil®)** est une substance tétracyclique dont les propriétés sont proches de celles des tricycliques. Il s'agit d'un inhibiteur de recapture de la sérotonine et la noradrénaline, avec un effet global majoritairement noradrénergique.
- f. **Bupropion** : *Classe pharmacothérapeutique - Autres antidépresseurs, code ATC : N06AX12.*

Le bupropion (Zyban®) est un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine. Il est utilisé comme antidépresseur dans de nombreux pays. En France, il bénéficie uniquement d'une AMM pour le sevrage tabagique et n'a pas l'AMM dans la dépression.

- g. **Vortioxétine** : *Classe pharmacothérapeutique - Psychoanaleptiques, autres antidépresseurs, code ATC : N06AX26.*

La vortioxétine (Brintellix®) agit principalement par la modulation de l'activité du récepteur sérotoninergique (antagoniste des récepteurs 5-HT3, 5-HT7 et 5-HT1D, agoniste partiel du récepteur 5-HT1B et agoniste du récepteur 5-HT1A) et l'inhibition du transporteur de la sérotonine (5-HT). Ces propriétés permettraient une modulation de la neurotransmission au niveau du système sérotoninergique, mais également au niveau d'autres neurotransmetteurs (noradrénaline, dopamine, histamine, acétylcholine, glutamate et acide gamma-amino-butérique [GABA]).

2.3 SEROTONINE, NORADRENALINE ET VASOCONSTRICTION CEREBRALE

2.3.1 LA SEROTONINE

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est une indolamine de la famille des monoamines. Elle est initialement identifiée au niveau périphérique et aussi présente dans le SNC. La 5-HT est synthétisée à la périphérie dans les cellules entérochromaffines de l'intestin et dans le cerveau au niveau des noyaux du raphé à partir d'un précurseur, le L-tryptophane, acide aminé essentiel apporté par l'alimentation. L-tryptophane est hydroxylée 5 pour donner le 5-hydroxy-tryptophane (5-HTP) puis ensuite décarboxylée en 5-HT. Elle est majoritairement présente dans l'organisme en qualité d'hormone locale (autacoïde) et dans une moindre mesure comme neurotransmetteur. Plus de 98 % de la 5-HT corporelle est présente à la périphérie. Elle est très abondante dans les cellules entérochromaffines de l'intestin et dans les plaquettes. Très vite, la démonstration de l'hétérogénéité de la distribution de la 5-HT au niveau cérébral a conduit à suggérer que cette amine y jouait le rôle de neuromédiateur [22-24].

En 1953, Twarog et Page ont démontré que cette amine est aussi un neurotransmetteur présent dans le cerveau des mammifères et Woolley, en 1963, a fait l'hypothèse que cette amine serait impliquée dans certaines maladies mentales. Copen a proposé d'ailleurs que la sérotonine joue un rôle dans la dépression [22]. Il est clairement établi que la 5-HT exerce des effets aussi diversifiés tels que la régulation des comportements alimentaires, la thermorégulation, l'activité sexuelle, l'anxiété, la dépression, la motilité intestinale et plus généralement celle des muscles lisses (bronches, utérus) et enfin, dans la régulation de l'activité nerveuse sympathique et parasympathique des vaisseaux du cœur [22-25].

La 5-HT ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique (BHE). Ainsi, la production centrale de 5-HT est effectuée par les corps cellulaires des neurones du raphé. Les neurones sérotoninergiques sont localisés principalement au niveau des noyaux du raphé et du tronc cérébral. Le système sérotoninergique reste, après le système glutamatergique, le réseau neurochimique le plus complexe. En effet, les projections partant des noyaux du raphé permettent l'innervation de pratiquement toutes les parties du SNC [22, 24].

Concernant les effets cérébrovasculaires de la sérotonine, elle provoque une vasoconstriction des artères cérébrales via l'innervation extrinsèque des vaisseaux cérébraux et une vasoconstriction des artérioles intra-cérébrales via l'innervation intrinsèque des vaisseaux cérébraux [27]. D'ailleurs, l'action vasoconstrictrice de la sérotonine sur les vaisseaux est recherchée dans le traitement de la migraine [22]. Il est admis également que la sérotonine est un puissant agent vasomoteur du système vasculaire intracrânien [26].

2.3.1.1 LES RECEPTEURS SEROTONINERGIQUES

L'action physiologique de la 5-HT est portée par une quinzaine de sous-types de récepteurs sérotoninergiques définis en fonction des analogies de structure de gènes. Hormis le récepteur 5-HT₃ qui appartient à la super-famille des récepteurs ionotropiques, les autres types de récepteurs font partie de la super-famille des récepteurs métabotropiques constitués de 7 domaines transmembranaires et couplés aux protéines G. Les récepteurs sérotoninergiques sont classés en sept familles : 5-HT 1 (1A, 1B/1D, 1E, 1F) ; 5-HT 2 (2A, 2B, 2C) ; 5-HT 3, 5-HT 4, 5-HT 5 (5A, 5B), 5-HT 6 et 5-HT 7 (voir Figure 3) [22].

La famille des récepteurs 5-HT 1 et 5-HT 5 est couplée à une protéine G inhibitrice (Gi) de l'adénylate cyclase dont la stimulation entraîne une réduction de la production intracellulaire d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) tandis que les sous-types de récepteurs 5-HT 4, 5-HT 6, 5-HT 7 ou 5-HT 2 sont respectivement couplés à une protéine G stimulatrice (Gs), capable d'activer l'adénylate cyclase et donc une augmentation des taux intracellulaire d'AMPc, ou Gq/11, activant la phospholipase C (PLC) et provoquant une augmentation de la concentration intracellulaire d'inositol triphosphate (IP3) et de diacyl glycérol (DAG). Si tous les récepteurs sérotoninergiques sont présents sur les neurones postsynaptiques, les sous-types 5-HT 1A et 5-HT 1B/D sont aussi localisés sur la membrane des corps cellulaires ou au niveau terminal des neurones sérotoninergiques présynaptiques. Ces auto-récepteurs somatodendritiques ou terminaux exercent un rétrocontrôle inhibiteur sur l'activité électrique des neurones sérotoninergiques, ce qui a pour conséquence de diminuer la synthèse et la libération de 5-HT dans les terminaisons neuronales (Figure 3) [22, 25].

Ci-dessous, on va aborder essentiellement les récepteurs qui sont impliqués dans la vasoconstriction des artères cérébrales.

2.3.1.2 LE RECEPTEUR 5-HT_{1B}

Le récepteur 5-HT_{1B} humain est composé de 390 acides aminés et codé par un gène porté sur le chromosome 6 (6q13). Il est exprimé dans différentes régions du système nerveux central et notamment dans le cerveau des mammifères (hypothalamus, noyau suprachiasmatique), dans le ganglion trigéminal et les artères cérébrales corticales (cellules musculaires lisses et cellules endothéliales). En périphérie, ce récepteur est présent dans le tissu prostatique, la rate, le thymus et dans le cœur (artères coronaires, oreillettes, ventricules et épicarde). Sur le plan physiologique, sa stimulation entraîne une diminution de la libération de 5-HT suivie d'une recapture via son transporteur (SERT) dans les neurones sérotoninergiques mais également une inhibition de la libération du GABA, du glutamate, de la dopamine et de l'acétylcholine. Ils

agissent aussi en favorisant une vasoconstriction des artères coronaires et cérébrales. Sur le plan thérapeutique, les agonistes du récepteur 5-HT_{1B} sont utilisés dans le traitement de certains désordres neuropsychiatriques et pour la prise en charge de la migraine. La dihydroergotamine qui est un agoniste entier du récepteur avait été développée comme traitement de fond de la migraine et pour la prise en charge de l'hypotension secondaire aux neuroleptiques. Le sumatriptan agit comme agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1B} [25].

2.3.1.3 LE RECEPTEUR 5-HT_{1D}

Le récepteur 5-HT_{1D} humain est constitué de 377 acides aminés et codé par le chromosome. Il est présent dans le système nerveux central de façon moins dense que le récepteur 5-HT_{1B}, dans la région du raphé, le ganglion trigéminal, le globus pallidus, le cortex frontal et le putamen. Le récepteur 5-HT_{1D} est également exprimé dans les racines nerveuses ventrales et dorsales de la moelle épinière, faiblement dans le cœur et dans la prostate. Sur le plan physiologique, les récepteurs 5-HT_{1D} agissent en inhibant la libération de 5-HT et de glutamate dans le SNC et favorisent la libération de la somatotropine (hormone de croissance) dans l'antéhypophyse. La plupart des ligands du récepteur 5-HT_{1D} partagent une affinité relativement forte avec d'autres récepteurs sérotoninergiques et en particulier les récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1F} à l'exemple du sumatriptan. Les agonistes de ce récepteur sont utilisés dans la prise en charge de la migraine. En effet, le sumatriptan est un agoniste des récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} extra-cérébraux (mais intracrâniens). Il ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. C'est en stimulant ces récepteurs que ce principe actif provoque la vasoconstriction de certains vaisseaux dans la dure-mère à l'origine de son action antimigraineuse [23, 25].

Les récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} sont reconnus comme une cible clé des médicaments antimigraineux. Ceux-ci sont localisés au niveau des cellules musculaires lisses des artères méningées (dure-mère) moyennes et des artères cérébrales [26].

2.3.1.4 LE TRANSPORTEUR DE LA 5-HT (SERT)

La quantité disponible de 5-HT endogène est modulée par un transporteur membranaire sélectif de la 5-HT, le SERT, capable de re-capter 80 % du neurotransmetteur libéré. Le SERT est constitué de 12 segments transmembranaires dont certains sont primordiaux pour la liaison des substrats exogènes ou pour son activité. Le transport de la 5-HT est un processus actif faisant intervenir une pompe Na⁺ / K⁺ + ATPase. Il requiert la formation d'un complexe quaternaire nécessitant un co-transport de sodium et de chlore préalablement à la fixation de la 5-HT sur le

transporteur. Une fois ce complexe formé, un changement de conformation du transporteur permet à la 5-HT, au sodium et au chlore d'être transloqués de l'extérieur vers l'intérieur du neurone. Il s'avère que l'ion chlore facilite la fixation de la 5-HT tandis que l'ion sodium permet la translocation de la 5-HT fixée. Après la dissociation de la 5-HT, du sodium et du chlore du transporteur, le potassium intracellulaire est transloqué à son tour de l'intérieur du neurone vers l'extérieur où il se dissocie du transporteur [22].

Dans le SNC, il est exprimé par les neurones sérotoninergiques présynaptique (Figure 3). En périphérie, on le trouve sur la membrane des plaquettes sanguines où il permet l'internalisation de la 5-HT et son stockage dans les granules denses d'où elle sera mobilisée lors des processus d'hémostase. Il est également exprimé dans le cœur, les poumons et les intestins. Dans ces organes, il est porté généralement par les cellules épithéliales, les fibroblastes, les neurones du système nerveux périphériques et les cellules musculaires lisses. Certains ligands agissent en bloquant SERT. Ils appartiennent à la famille des inhibiteurs de la recapture (sélectifs ou non) de la 5-HT (ISRS, IRSNA) : fluoxétine, paroxétine, citalopram, etc. Ces ligands ont été développés pour la prise en charge de la dépression ou comme psychostimulants [25].

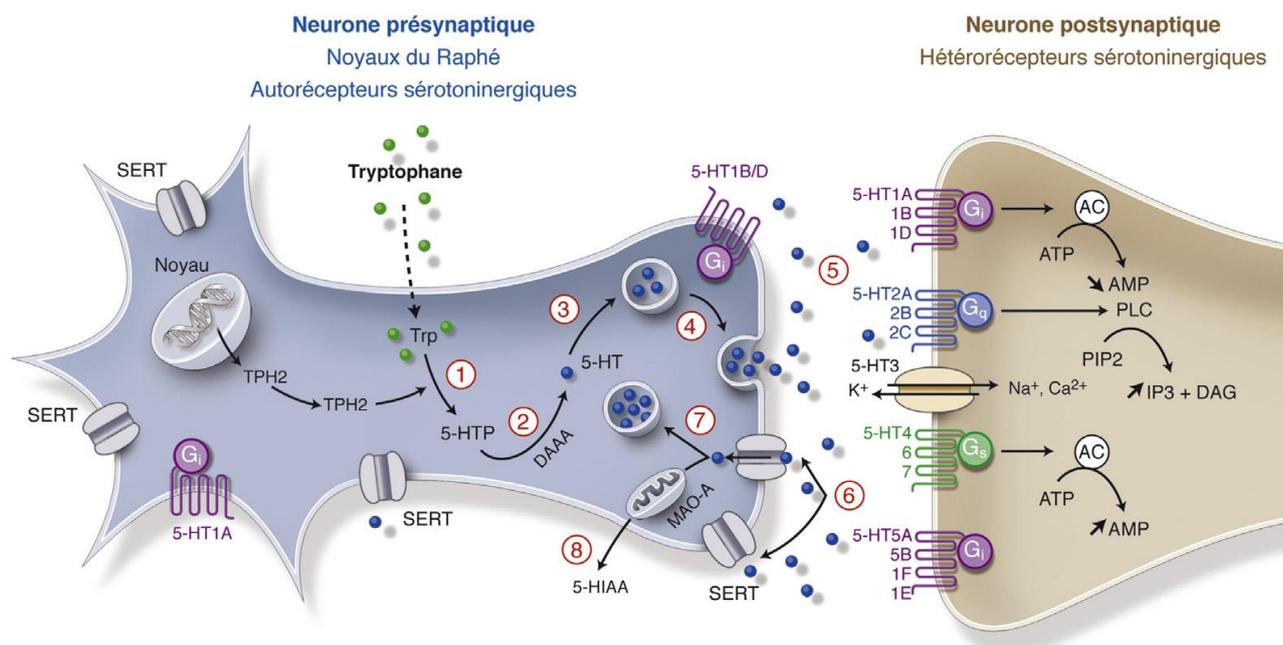


Figure 3 - Localisation des différents types de récepteurs centraux de la 5-HT par rapport aux neurones sérotoninergiques [22]

2.3.2 LA NORADRENALINE

La noradrénaline (NA) est un neuromédiateur des systèmes noradrénergiques centraux, des synapses périphériques du système nerveux orthosympathique où le second neurone est de type noradrénergique, et des interneurons noradrénergiques des synapses ganglionnaires végétatives [28]. Il s'agit d'une catécholamine naturelle, comme l'adrénaline et la dopamine,

ayant une action principalement sur les récepteurs alpha-adrénergiques, et plus modérée sur les récepteurs bêta 1. Le principal effet de la noradrénaline est une augmentation des résistances vasculaires périphériques, aussi bien veineuse qu'artérielle [29]. Elle provoque une vasoconstriction généralisée, à l'exception des coronaires qu'elle dilate de façon indirecte par augmentation de la consommation d'oxygène (RCP- Noradrénaline, rubrique 5.1). L'administration de noradrénaline exogène induit des effets dose dépendants. À faible dose, l'effet bêta 1 prédomine d'où une augmentation du débit cardiaque alors que de fortes doses stimulent les récepteurs alpha 1, ce qui entraîne une intense vasoconstriction des territoires artériels et veineux [30].

2.3.2.1 BIOSYNTHESE

Les enzymes de la biosynthèse de la noradrénaline sont localisées dans les neurones noradrénergiques. Le précurseur de la noradrénaline est la tyrosine, acide aminé véhiculé par le sang et concentré dans le tissu nerveux contre un gradient de concentration par un mécanisme de transport actif. Une succession de réactions chimiques dont le siège est le neurone noradrénergique aboutit à la synthèse de noradrénaline [28].

2.3.2.2 LES RECEPTEURS NORADRENERGIQUES

Les récepteurs noradrénergiques comportent deux classes : α et β . Chaque classe de récepteurs se subdivise en sous-groupes : α -1 et α -2 ; β -1, β -2 et β -3. Ce sont des récepteurs couplés à la protéine G effectrices (Figure 4) [28, 29].

2.3.2.3 ACTION SUR LES RECEPTEURS A ET B ADRENERGIQUES

Les récepteurs α sont répartis en 2 sous-groupes : α -1 couplé à la protéine Gq et α -2 couplé à la protéine Gi [29].

La noradrénaline a une sensibilité supérieure pour les récepteurs α 1 qu' α 2. Les récepteurs α 1 activent la protéine Gq, qui augmente le calcium intracellulaire via la phospholipase C suite à une cascade de réactions chimiques intracellulaires. Il en résulte une contraction musculaire. Tandis que la stimulation des récepteurs alpha 2 induit une vasodilatation via l'inhibition de l'adénylate cyclase. Au total, les récepteurs α sont surtout présents dans les vaisseaux, dans le système nerveux central et dans divers organes : cœur, rein. Leur stimulation entraîne une vasoconstriction, leur blocage une vasodilatation [28-30].

Les récepteurs bêta, couplés à la protéine Gs, sont différents d'un point de vue pharmacologique et moins sensibles à la noradrénaline. Ces récepteurs activent la protéine Gs et augmentent ainsi

la concentration en AMPc via l'activation de l'adénylate cyclase. Une chaîne de réactions s'en suit ce qui produit la relaxation musculaire. [28-30].

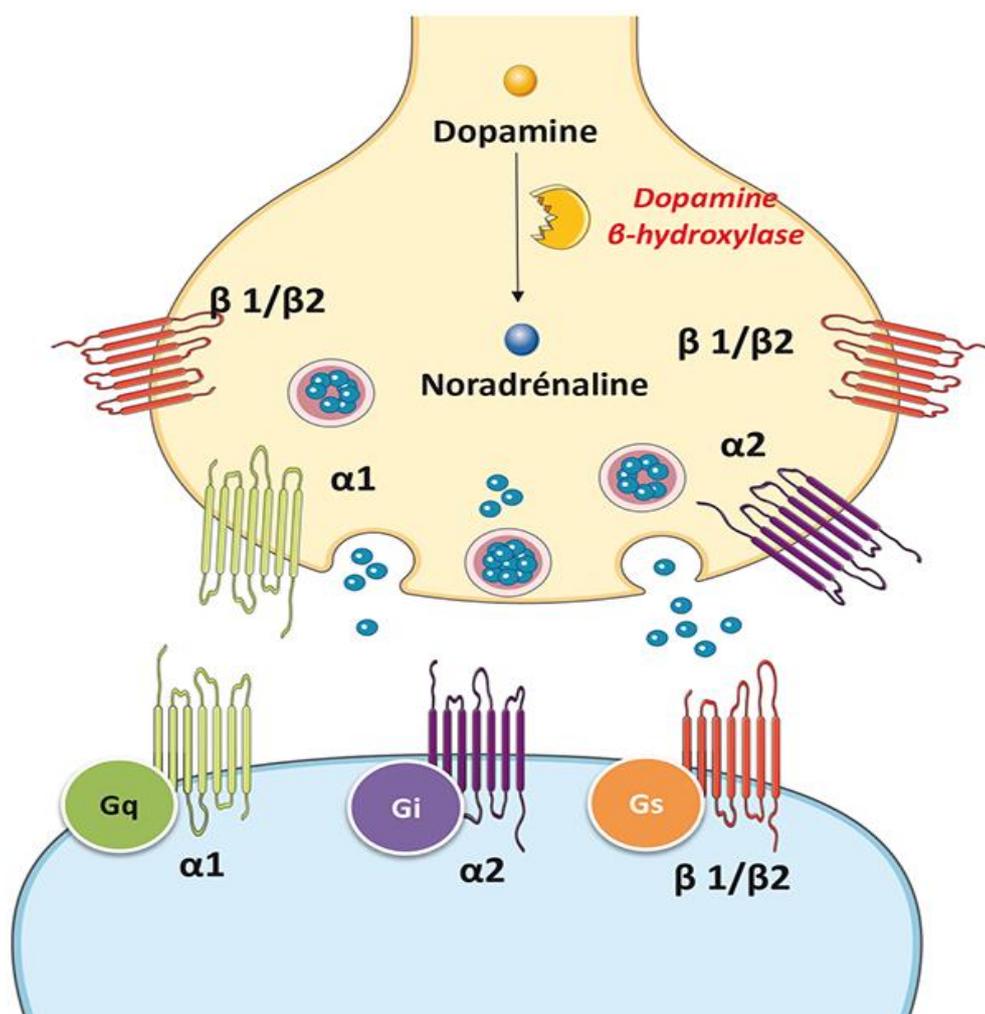


Figure 4 - Répartition synaptique des récepteurs noradrénergiques

Source : Pharmacologie du système noradrénergique. Elsevier. 2019.

Parmi les effets de la NA, il a été démontré, *in vitro*, que l'application de noradrénaline sur artères isolées entraîne une vasoconstriction, atténuée par les α-bloquants, des artères de gros calibre (basilaire, cérébrale moyenne et vertébrale) humaines, mais pas des artérioles cérébrales chez le rat. L'absence de vasoconstriction des artérioles peut d'abord s'expliquer par une innervation sympathique plus faible que celle des artères cérébrales. En fait, il a été démontré qu'au niveau des artérioles cérébrales, la noradrénaline a un effet vasodilatateur médié par le NO qui contrebalance son effet vasoconstricteur propre [31].

In vivo, Olesen (1972) a étudié l'effet de perfusions intra-carotidiennes de noradrénaline chez des patients devant subir une angiographie cérébrale. Il n'a pas observé de vasoconstriction des artères cérébrales, alors qu'il y avait une vasoconstriction des branches de la carotide externe [31].

Pour conclure sur les effets de la sérotonine et de la noradrénaline sur les vaisseaux cérébraux, on retrouve, dans une étude qui a été menée pour comprendre le mécanisme de vasospasme cérébral dans l'hémorragie sous-arachnoïdienne, que la sérotonine est considérée comme un puissant vasoconstricteur au niveau de la circulation cérébrale, avec une action moindre sur les vaisseaux périphériques. L'auteur évoque également le rôle de la noradrénaline dans la vasoconstriction cérébrale. Bien que le système cérébrovasculaire soit doté d'une riche innervation adrénergique, étrangement, les vaisseaux cérébraux étaient beaucoup moins sensibles à la noradrénaline que les artères périphériques. En effet, il a été observé, chez le rat, que les antagonistes adrénergiques étaient inefficaces pour inhiber le vasospasme ce qui suggère que le système adrénergique central ne joue probablement pas un rôle mécanistique majeur dans la survenue de vasospasme [32].

2.4 OBJECTIF DU TRAVAIL

L'objectif de ce travail est d'étudier le lien entre la survenue de SVCR et la prise d'antidépresseurs. Pour ce faire, une analyse des cas de SVCR rapportés avec les antidépresseurs a été effectuée dans la base de données de Pharmacovigilance Eudravigilance et dans la littérature scientifique.

Dans la littérature, il est rapporté qu'environ 50 à 60 % des cas de SVCR surviennent après la prise de médicaments vasoactifs sympathomimétiques ou sérotoninergiques. Cette plausibilité pharmacologique nous a donc mené à nous intéresser essentiellement aux trois classes d'antidépresseurs à valence 5-HT ou 5-HT et NA, à savoir les ISRS, IRSNA et antidépresseurs tricycliques.

Tout d'abord, on a analysé tous les cas de SVCR rapportés avec les ATD à partir de la requête Eudravigilance. Puis, une recherche dans la littérature scientifique a été réalisée pour identifier les cas de SVCR en lien avec l'utilisation des ATD. Sur la base des données recueillies et jugées pertinentes, une action réglementaire pourrait être proposée, consistant par exemple par le moyen d'une variation de type II (Cf. Annexe 2 - Modification d'AMM type II), à ajouter l'effet indésirable « SVCR » dans la rubrique 4.8 « Effets indésirables » du RCP et de la notice correspondante pour la classe des antidépresseurs ISRS, IRSNA et ATC. La mise à jour du RCP a pour but d'informer les professionnels de santé sur le risque potentiel de survenue de cet effet indésirable et entreprendre les mesures nécessaires afin de prévenir ce risque. Le traitement de ce syndrome consiste en premier lieu d'arrêter le médicament susceptible d'avoir déclenché le SVCR. Une prise en charge précoce dès l'apparition des premières céphalées peut probablement éviter les complications associées à ce syndrome.

3. MATERIELS ET METHODES

3.1 LA PHARMACOVIGILANCE A L'ECHELLE NATIONALE ET EUROPEENNE

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré. Elle constitue une garantie qui s'exerce tout au long de la vie d'un médicament. Elle repose sur :

- Le signalement des effets indésirables par les professionnels de santé et les industriels
- Le recueil, l'exploitation et l'évaluation de toute information concernant le risque d'effets indésirables
- La réalisation d'études ou de travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments
- La mise en place d'actions nécessaires à l'exercice de la pharmacovigilance.
- La prise de mesures correctives ou préventives

L'analyse du risque médicamenteux au cœur des trois premières phases des essais cliniques est assez limitée, en raison du nombre de patients exposés et de leur sélection. Il est donc nécessaire de confirmer l'évaluation des risques une fois le médicament commercialisé. En effet, un médicament ayant obtenu son AMM est utilisé par une plus grande population de patients qui peut notamment présenter des « facteurs de risque », des caractéristiques qui augmentent la probabilité de développer un effet indésirable. Dans cet environnement, de nouveaux effets liés au médicament peuvent donc survenir. L'intérêt de la pharmacovigilance réside notamment dans l'analyse de ces effets.

La pharmacovigilance s'appuie sur une base réglementaire nationale et européenne : lois, décrets, directives, bonnes pratiques de pharmacovigilance publiées par arrêté. Le système de pharmacovigilance français comprend :

- Un échelon national représenté par l'ANSM
- Un échelon régional avec le réseau des 31 CRPV
- Les professionnels de santé, les patients et/ou associations de patients et les entreprises du médicament qui sont également des acteurs importants du système de pharmacovigilance [33].

Au niveau européen, l'EMA est l'autorité compétente de la Commission européenne (CE) dans le domaine de la pharmacovigilance des médicaments autorisés dans l'Union européenne (UE). La pharmacovigilance européenne s'appuie sur les systèmes de pharmacovigilance de chacun des États-membres qui surveillent la sécurité des médicaments au sein de l'UE. Chacune des agences nationales du médicament contribue au recueil et de la validation des cas puis de leur transmission au sein de la base européenne de pharmacovigilance - Eudravigilance. Ces agences

communiquent régulièrement entre elles afin d'échanger ou de compléter des informations qui sont ensuite colligées dans une base de données EPITT (European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool) gérée au niveau de l'EMA. Un groupe de coordination (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedure - human - CMDh) et deux comités de l'EMA (Committee for Medicinal Products for Human use - CHMP et Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) sont chargés de rendre les avis et les décisions qui s'appliqueront à tous les états membres et aux titulaires des AMM des produits commercialisés dans l'UE.

Le PRAC est un comité scientifique mis en place en juillet 2012 au sein de l'EMA. Il est chargé d'évaluer tous les aspects de sécurité et de gestion des risques des médicaments à usage humain. Sa mission principale est d'élaborer des avis et recommandations sur les questions relatives à la pharmacovigilance d'un médicament. Le PRAC traite des questions portant sur :

- Les signaux de pharmacovigilance
- Les rapports périodiques de l'évaluation du rapport bénéfice/risque soumis par les laboratoires (PSUR/PBRER/PSUSA)
- Les plans de gestion des risques (PGR)
- Les procédures d'arbitrage d'une réévaluation du bénéfice/risque
- Les études de sécurité après autorisation de mise sur le marché [34].

3.2 LES ANTIDEPRESSEURS ETUDIÉS

3.2.1 INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE (ISRS)

Classe ATC : N06AB

Les ISRS sont des antidépresseurs de seconde génération. Comme leur nom l'indique, ils inhibent la recapture de la sérotonine (5-HT) consécutive au blocage sélectif et de haute affinité du transporteur SERT. De ce fait, le taux de 5-HT augmente dans la fente synaptique, ce qui amplifie l'action de la sérotonine sur tous les récepteurs. L'activation des récepteurs post-synaptiques de la 5-HT qui en résulte serait responsable des effets antidépresseurs de ces médicaments. Ils constituent un traitement de première intention de l'épisode dépressif caractérisé d'intensité modérée ou sévère. L'indication principale de ces antidépresseurs reste « les épisodes dépressifs majeurs, c'est-à-dire caractérisés ». Certains sont également indiqués dans les troubles obsessionnels compulsifs (TOC), le trouble anxiété sociale, le trouble anxiété généralisée, la prévention des attaques de panique... Il n'existe pas de différences établies entre les différentes spécialités. Les effets secondaires indésirables les plus fréquents sont : les nausées, les vomissements, la diarrhée, l'hypersudation, les céphalées, l'agitation, l'insomnie,

la somnolence, les vertiges, les tremblements, l'asthénie et les symptômes sexuels (diminution de la libido...). En cas de surdosage, des troubles cardiaques à type de tachycardie ou de troubles du rythme ou de la repolarisation peuvent être observés avec les ISRS. Le risque de syndrome sérotoninergique est également présent [19, 20, 35].

Six ISRS sont actuellement disponibles et commercialisés en France. C'est en 1984 que le premier ISRS a obtenu son AMM en France : la fluvoxamine (Floxyfral®) dont Mylan Medical est le titulaire d'AMM du princeps. Par la suite, 5 autres ISRS ont obtenu leur AMM en France dans l'ordre suivant : Fluoxétine (Prozac®, 1988, Lilly), Paroxétine (Deroxat®, 1992, GSK), Citalopram (Seropram®, 1994, Lundbeck), Sertraline (Zoloft®, 1996, Pfizer) et Escitalopram (Seroplex®, 2002, Lundbeck) [35, 36].

Le type de procédure par laquelle ces médicaments ont été enregistrés est :

- Procédure Nationale pour le citalopram et la sertraline ;
- Procédure Reconnaissance Mutuelle pour la fuvoxamine, fluoxétine, paroxetine et escitalopram [36].

A l'heure actuelle, seule la sertraline (Zoloft®) liste le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible dans la rubrique 4.8 du RCP comme effet indésirable avec une fréquence « Rare » ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) dans le SOC « Affection du système nerveux » : spasmes cérébro-vasculaires (y compris syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible et un syndrome de Call-Fleming).

3.2.2 INHIBITEURS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE ET DE LA NORADRENALINE (IRSNA)

Classe ATC : N06AX

Les IRSNA sont des antidépresseurs de troisième génération. Ils sont appelés également “dual-action” antidépresseurs car ils agissent à la fois sur les voies noradrénergiques (blocage du transporteur NET) et sérotoninergiques (blocage de SERT). Le mode d'action de cette classe est sensiblement le même que les ISRS, avec l'action sur la noradrénaline en plus. Ils constituent également un traitement de première intention de l'épisode dépressif caractérisé d'intensité modérée ou sévère. Les indications principales sont : le traitement des épisodes dépressifs majeurs de l'adulte, prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire, anxiété généralisée évoluant depuis au moins 6 mois, phobie sociale... Les effets indésirables les plus fréquents sont les mêmes que ceux des ISRS : troubles digestifs, sexuels, sédation, hémorragie et hyponatrémie (qui semble plus fréquente avec la duloxétine) auxquels s'ajoutent des troubles cardiaques (HTA, tachycardies, troubles du rythme).

La duloxétine a en outre des risques particuliers : hépatotoxicité, suicide, hyperglycémie, syndrome de Steven-Johnson et hémorragies gastro-intestinales [19, 20, 35].

Trois IRSNA sont actuellement disponibles et commercialisés en France : Le milnacipran (Ixel®) est le premier IRSNA à avoir obtenu son AMM en France le 06/12/1996, dont Pierre-Fabre est le titulaire d'AMM du princeps, suivi par la venlafaxine (Effexor LP®, 1998, Pfizer) et la duloxétine (Cymbalta®, 2004, Eli Lilly). L'AMM d'Ixel® et Effexor LP® est enregistrée par la procédure de reconnaissance mutuelle alors que Cymbalta® a une AMM centralisée. Aucun ne mentionne la survenue de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible dans son RCP [35,36].

3.2.3 LES ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES (ATC) OU IMPRAMINIQUES

Classe ATC : N06AA

Les ATC représentent la famille thérapeutique « historiquement » utilisée dans la dépression. Le premier ATC, l'imipramine, a été découvert et commercialisé en France en 1958. Depuis, de nombreux analogues ont été développés, avec une sélectivité plus ou moins marquée pour les transporteurs NET et SERT :

- non sélectifs NET/SERT (imipramine, amitriptyline, clomipramine, trimipramine, dosulépine, doxépine, amoxapine) ;
- sélectif NET (maprotiline) [19].

Les ATC présentent d'autres effets pharmacologiques pouvant expliquer certains de leurs effets indésirables :

- anticholinergique périphérique et central M1 (effets atropiniques) ;
- antihistaminique H 1 (effet sédatif) ;
- bloqueur adrénergique alpha (effet central sédatif)
- bloqueur 5HT2 post-synaptique (effet anxiolytique) [19].

Ils sont indiqués dans le traitement de l'épisode dépressif caractérisé d'intensité modérée ou sévère, en deuxième ou troisième intention, c'est-à-dire uniquement en cas d'échec d'un traitement par ISRS, IRSNA ou par un médicament de la classe des « autres antidépresseurs ».

Les effets secondaires liés à cette classe sont cholinergiques (sécheresse buccale, rétention urinaire) et cardiologiques (troubles du rythme) [35].

Ces médicaments sont contre-indiqués en cas de glaucome à angle fermé, d'obstacle prostatique et d'infarctus du myocarde récent, ainsi qu'en association aux IMAO non sélectifs et sélectifs [35].

Au total, 8 ATC sont actuellement disponibles et commercialisés en France : maprotiline (Ludiomil®, 1977, Amdipharm), amoxapine (Défanyl®, 1979, Eisai Sas), clomipramine (Anafranil®, 1981, Alfasigma France), dosulépine (Prothiaden®, 1981, Teofarma), amitriptyline (Laroxyl®, 1986, Teofarma), imipramine (Tofranil®, 1988, Amdipharm), trimipramine (Surmontil®, 1989, Sanofi) et doxépine (Quitaxon®, 1990, Provepharm). Ces médicaments sont tous enregistrés par une procédure d'AMM Nationale. Aucun ne mentionne la survenue de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible dans son RCP [35, 36].

3.3 REQUETE EUDRAVIGILANCE

Une requête a été effectuée dans Eudravigilance afin de retrouver les cas de SVCR identifiés avec les antidépresseurs. Dans un premier temps, nous avons lancé cette requête pour extraire tous les cas de SVCR rapportés, avec les critères suivant :

- Date : aucune restriction ;
- Substance : aucune restriction ;
- Imputabilité OMS : suspect/interaction ;
- PT : Reversible cerebral vasoconstriction syndrome.

Par la suite, à partir du fichier « line-listing » des cas extraits d'Eudravigilance, j'ai sélectionné les cas rapportés avec les antidépresseurs en analysant, au cas par cas, la liste des médicaments enregistrés.

Il faut noter que les données collectées et enregistrées dans la base Eudravigilance proviennent de deux sources : notification spontanée et littérature. Les cas présentés pour la base Eudravigilance dans mon travail s'appuient sur les notifications spontanées et les cas issus de la littérature. Ces derniers ne seront pas repris ensuite dans l'analyse de la littérature.

Rappel sur l'historique du PT "Syndrome de Vasoconstriction Cérébrale Réversible"

Le terme médical SVCR est un terme assez récent puisque sa première introduction, en tant que LLT, dans le dictionnaire MedDRA (Cf. Annexe 3 : Le dictionnaire MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) a été effective dans la version 16 de MedDRA (Mars

2013) sous le PT « Vasoconstriction Cérébrale ». Le PT « SVCR » n'apparaît, quant à lui, qu'après la publication officielle de la version 18 de MedDRA (Mars 2015).

En ce qui concerne le terme « Syndrome de Call-Fleming », il apparaît bien avant le terme SCVR. En effet, la version 10 de MedDRA (Mars 2007) enregistre déjà l'appellation « Syndrome de Call- Fleming » en LLT sous le PT « Spasme Cérébrovasculaire ».

De ce fait, ce syndrome était codé d'une manière différente dans les bases de données de pharmacovigilance avant l'introduction officielle du PT. Il est très probable que des cas SVCR soient enregistrés avec d'autres terminologies médicales et donc susceptibles d'être « cachés » dans la base de données et non codés « SCVR » ou « Syndrome de Call-Fleming ».

3.4 ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

Une recherche de la littérature scientifique internationale a été effectuée afin de retrouver des cas de SVCR en relation avec les antidépresseurs. De nombreuses bases de données médicales scientifiques ont été consultées pour cette analyse. Parmi ces bases, on peut citer : PubMed, Science Direct, EM-Premium, Springer Link, Reactions, Web Of Science, etc.

Les mots clés suivants ont été utilisés : « Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome », « RCVS », and « ANTIDEPRESSANTS », « SSRI », « SNRI », « MAOI », « tricyclic antidepressant » « sertraline », « fluoxetine », « paroxetine », « (es)citalopram », « duloxetine », « venlafaxine », « milnacipran », « amitriptyline », « bupropion », « vortioxetine ».

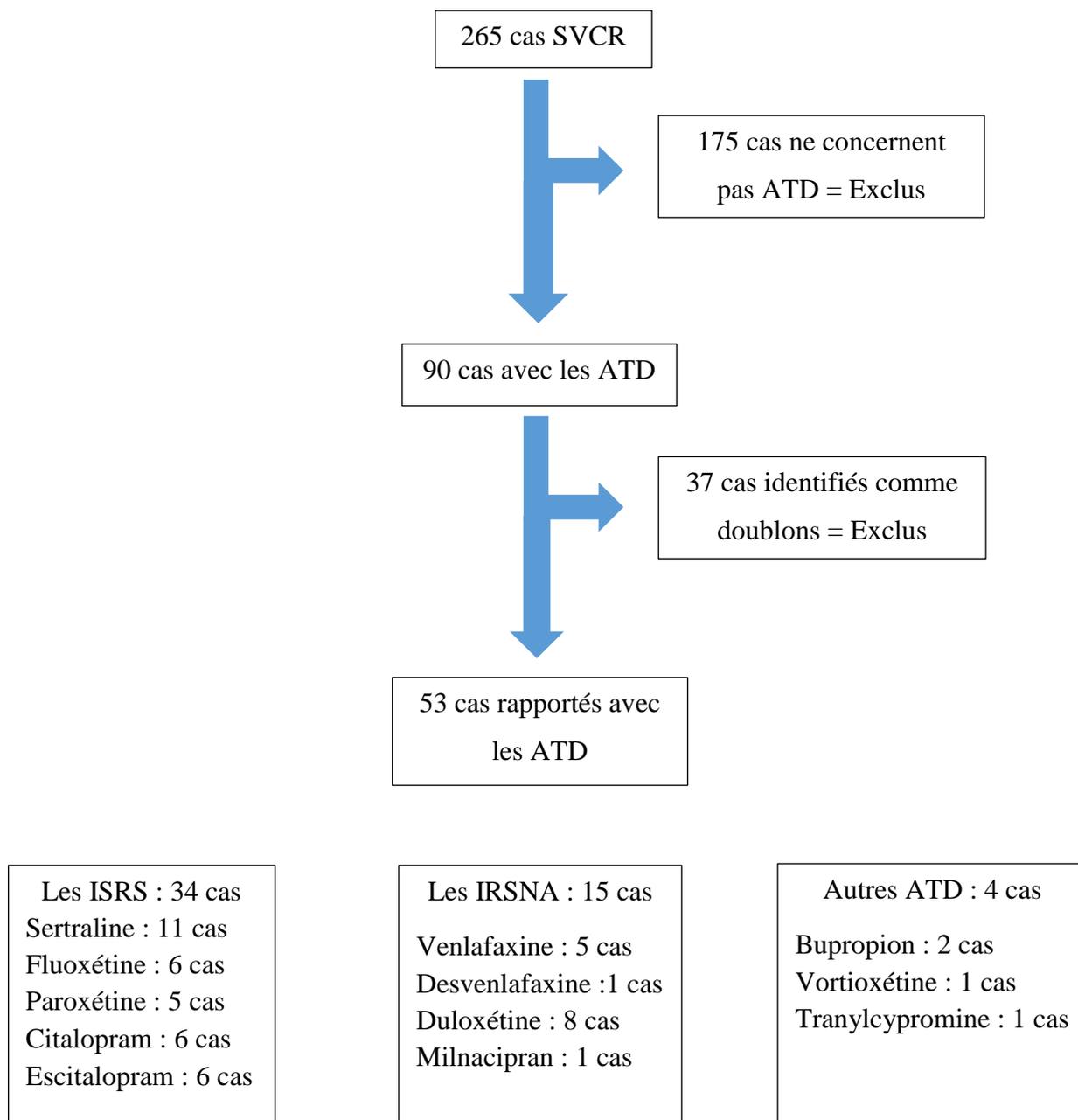
Les résultats de cette analyse ne reprennent pas les cas SVCR qui sont déjà retrouvés dans la base Eudravigilance et issus de la littérature.

4. RESULTATS

4.1 CAS ISSUS D'EUDRAVIGILANCE

Une requête dans Eudravigilance a été réalisée le 24 octobre 2018 avec les critères décrits précédemment. Celle-ci a mené aux résultats suivants :

Au total, 265 cas de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible ont été retrouvés, doublons inclus.



Parmi ces 53 cas, 27 cas sont issus de la littérature et 26 de la notification spontanée.

Concernant les antidépresseurs tricycliques, seulement 1 cas était rapporté avec l'amitriptyline, et était en co-suspect avec la duloxétine. L'analyse des cas n'a pas permis de retrouver davantage de cas sous ATC.

Pour l'analyse par molécule, quelques cas ont été exclus de l'analyse par manque de données dans le narratif pour permettre l'évaluation, notamment sur la chronologie des événements, ou sur l'imagerie cérébrale suggérant ou confirmant un SVCR.

Ci-dessous, les tableaux récapitulatifs des cas retrouvés dans Eudravigilance par classe d'ATD :

4.1.1 ISRS

ISRS	Nbre cas: n=34	Cas exclus	Age/Sexe	Facteurs confondants	Co-Suspect	Délai apparition	Evolution
Sertraline [37-42]	11	3	8 F, 16 à 58 ans	Triptan, oxymétazoline, cannabis, amphétamine	Cabergoline, fingolimod, sumatriptan, oxymétazoline, trazodone, dextrométhorphan, méthadone, naratriptan, quétiapine, venlafaxine, DHE	3 mois à plusieurs années	Arrêt de traitement dans 4 cas et D+ dans 3 cas
Fluoxétine [43-45]	6	0	5 F et 1 H, 33 à 57 ans	Post-partum, bupropion, dérivé amphétaminique	Etanercept, aripiprazole, sibutramine	20 jours à plusieurs années	Arrêt de traitement dans 5 cas avec un D+ dans 4 cas
Paroxétine [46-48]	5	1	4 F, 41 à 66 ans	Cannabis, toxicomanie	Mirtazapine Nicopass	NR	Arrêt de traitement dans 3 cas avec un D+ dans 2 cas
Citalopram [49-52]	6	2	4 F, 36 à 57 ans	Oxymétazoline, dérivé ergoté, IRSNA, mirtazapine, bupropion	Buprénorphine, mirtazapine, bupropion, DHE, duloxétine, oxymétazoline	NR	Arrêt de traitement avec un D+ dans 2 cas

ISRS	Nbre cas: n=34	Cas exclus	Age/Sexe	Facteurs confondants	Co-Suspect	Délai apparition	Evolution
Escitalopram [49, 53-55]	6	0	6 F, 45 à 78 ans	Cannabis, dérivé ergoté, trazodone	Epinéphrine, bevacizumab, estradiol	8 mois dans 1 cas	Arrêt de traitement dans 4 cas avec un D+ dans 3 cas.

NR : Non Rapporté ; DHE : Dihydroergotamine ; D+ : Déchallenge positif

Tableau 1 - Tableau récapitulatif des cas de SVCR sous ISRS

4.1.2 IRSNA

IRSNA	Nbre cas: n=15	Cas exclu	Age/Sexe	Facteurs confondants	Co-Suspect	Délai apparition	Evolution
Venlafaxine [46, 56, 57]	6	2	4 F, 20 à 55 ans	NA	NA	13 jours à plusieurs années	Arrêt de traitement avec D+ dans 4 cas
Duloxétine	8	3	3 F et 2 H, 36 à 67 ans	Trazodone	Alprostadil	2 semaines à 2 ans et 5 mois	Arrêt de traitement dans 4 cas avec D+ dans 3 cas
Milnacipran	1	0	F, 66 ans	NA	Depamide	3 ans	Arrêté, évolution inconnue

NA : Non Applicable ; D+ : Déchallenge positif

Tableau 2 - Tableau récapitulatif des cas de SVCR sous IRSNA

4.1.3 AUTRES ANTIDEPRESSEURS

Autres ATD	Nbre cas: n=4	Cas exclu	Age/Sexe	Facteurs confondants	Co-Suspect	Délai apparition	Evolution
Bupropion	2	0	2 F, 42 ans, inconnu	NA	NA	NA	Arrêt de traitement avec D+ dans 2 cas
Vortioxétine	1	0	H, 40 ans	Venlafaxine, cannabis	NA	5 jours	Arrêt de traitement avec D+
Tranlycypromine [58]	1	0	H, 26 ans	NA	Khat	NA	Arrêt de traitement avec D+

NA : Non Applicable ; D+ : Déchallenge positif

Tableau 3 - Tableau récapitulatif des cas de SVCR sous autres antidépresseurs

4.2 CAS ISSUS DE LA LITTÉRATURE

La revue de la littérature retrouve un nombre important d'articles qui rapportent les causes de SVCR secondaires, causés principalement par les substances vasoactives d'une part, et le post-partum d'autre part. De nombreux articles scientifiques décrivent les substances vasoactives comme étant une cause évidente de survenue de SVCR [1-5, 7-9, 12]. Dans une série monocentrique française (89 cas de SVCR), l'utilisation des agents vasoactifs est en cause dans plus de 50 % des cas [3, 12]. Parmi ces substances vasoactives incriminées, on retrouve principalement les médicaments sérotoninergiques et adrénergiques comme les ISRS, les IRSNA, les décongestionnants nasaux, les dérivés de l'ergot, les patchs nicotiniques et les antimigraineux [3, 8, 12].

La recherche bibliographique retrouve majoritairement les ISRS (sertraline, fluoxétine, paroxétine, citalopram et escitalopram) parmi les médicaments les plus suspectés dans la survenue de SVCR. En effet, ils sont décrits par les auteurs comme cause évidente dans le déclenchement de SVCR dans de nombreuses publications. Une étude prospective comparative entre l'angéite primaire du SNC (PACNS) et le SVCR a été réalisée [59]. Ils ont inclus 173 patients ayant eu un SVCR, dont 89 patients issus de la série monocentrique française. Parmi ces patients, 121 (70 %) ont été identifiés comme cause secondaires et 85 (49 %) cas de SCVR dûs à l'exposition à une ou plusieurs molécules vasoactives. On retrouve dans cette étude que les ISRS ont été impliqués dans 23 (13 %) cas et les IRSNA dans 3 cas (2%) [59]. D'ailleurs, une étude similaire américaine retrouve également de nombreux cas associés à une exposition aux ATD sérotoninergiques [60]. Sur les 162 cas de SVCR, les ATD sérotoninergiques ont été impliqué dans 56 cas (35 %) [60-62]. La majorité des cas de SVCR sous ATD sérotoninergiques

concernaient des femmes (52 cas) dont 3 patientes en post-partum et 4 hommes [62]. Parmi ces cas, 14 (61%) été associé à des complications (n=23) et 42 (30%) ne présentaient pas d'aggravation (n=139) [61]. L'auteur évoque le rôle des antidépresseurs sérotoninergiques dans le déclenchement de ce syndrome et l'aggravation des vasospasmes, et affirme l'importance d'arrêter ces médicaments durant la prise en charge des patients [61].

Dans une étude américaine d'épidémiologie de SVCR, 40 cas ont été identifiés et évalués [63]. Dans 24 cas (60 %), le SVCR était secondaire dont 18 suite à une exposition aux molécules vasoactives. On retrouve les ISRS impliqués dans 7 cas de SVCR compliqués par une HSA (citalopram dans 3 cas, fluoxétine dans 2 cas, escitalopram dans 1 cas et sertraline dans 1 cas). On note que la plupart de ces cas étaient associés à d'autres molécules vasoactives (triptan, amphétaminique, trazodone, cannabis, cocaïne et ecstasy) [63].

Dans une autre série de cas de 15 patients de SVCR, 6 d'entre eux était potentiellement associés à la prise d'ISRS/IRSNA [64].

Ci-dessous, un résumé des cas de SVCR sous ATD issus de différentes séries de cas.

Séries de cas de SVCR	Nombre de cas sous ATD
De Boysson et al N=173 ; [59]	23 cas sous ISRS 3 cas sous IRSNA
Singhal et al, Topcuoglu et al N=162 ; [60-62]	56 cas sous antidépresseurs sérotoninergiques
Judd J, et al N=40 ; [63]	Tableau 1 de l'article : 7 cas sous ISRS Citalopram (3 cas) ; Fluoxétine (2 cas) ; Sertraline et Escitalopram (1 cas)
Levin J.H et al N=15 ; [64]	6 cas sous ISRS/IRSNA sans être dissociés

Tableau 4 - Tableau récapitulatif des cas de SVCR issus de la littérature

Des cases-report ont également été retrouvées avec les antidépresseurs. Au total, 27 cas ont été retrouvés [40, 65-88].

Ci-dessous, un tableau récapitulatif de ces cas :

ATD	Nbre de cas n=27	Age/sexe	Facteurs confondants	Délai d'apparition	Evolution
Sertraline [65-67]	3	3 F, 31 à 62 ans	sumatriptan, pseudoéphedrine, bupropion,	Quelques semaines dans 1 cas	Arrêt avec D+ dans 3 cas
Fluoxétine [68-72]	5	5 F, 41 à 58 ans	Eletriptan, cannabis	NR	Arrêt dans 3 cas et D+ dans 2 cas.
Paroxétine [40, 73]	2	2F, 32 et 45 ans	Triptan, pseudoéphedrine, dextrométhorphane et cannabis	4 mois dans 1 cas	Favorable dans 2 cas dont 1 D+
Citalopram/ Escitalopram [74-79]	6	5 F, 28 à 65 ans	Cannabis	7 jours à plusieurs années	Arrêt avec D+ dans 5 cas, 1 décès
Venlafaxine [80-82]	3	3 F, 49 à 57 ans	Zolmitriptan, paroxétine	NR	Favorable dans 2 cas dont 1 D+
IMAO [83-85]	4	3 F, 22 à 55 ans ; 1 H, 56 ans	Escitalopram, mirtazapine, venlafaxine	3 semaines à 2 mois	Favorable dans 3 cas dont 2 D+
ISRS [86, 87]	2	2 F, 40 et 57 ans	Sumatriptan	NR	Favorable dans 2 cas dont 1 D+
ATD sérotoninergique [88]	2	2 F, 56 et 62 ans	Cannabis	NR	Favorable dans 1 cas, séquelle dans 1 cas. Arrêt inconnu

NR : Non Rapporté ; D+ : Déchallenge positif ;

Tableau 5 - Tableau récapitulatif des « case-report » de SVCR issus de la littérature

5. DISCUSSION

La requête sur Eudravigilance ainsi que la revue de la littérature ont permis de retrouver de nombreux cas de SVCR pour lesquels la responsabilité de la prise d'antidépresseurs est évoquée. Comme vu précédemment, le terme médical « SVCR » n'a été défini que récemment puisqu'il a été introduit dans le dictionnaire médical MedDRA en mars 2013 en tant que LLT et en mars 2015 en tant que PT. De ce fait, il est très probable que de nombreux cas de « SVCR » soient enregistrés dans les bases de données de pharmacovigilance en utilisant d'autres termes médicaux en se référant seulement à la symptomatologie du syndrome. Ce fait est confirmé car on constate que les cas issus de la notification spontanée de la requête Eudravigilance ne sont rapportés que depuis quelques années (le cas le plus ancien était rapporté en 2015). Il est très probable que le nombre de cas soit bien sous-estimé par rapport à la réalité. Par ailleurs, le diagnostic de SVCR reste parfois compliqué surtout lorsque l'angiographie initiale est normale, ce qui est le cas dans près de 20 % des cas ultérieurement prouvés [2]. En théorie, un SVCR ne peut être diagnostiqué qu'après démonstration de la réversibilité de la vasoconstriction par une angiographie de contrôle à 12 semaines, mais certaines caractéristiques typiques incluant les CCT récurrentes provoquées, le terrain (post-partum, vasoconstricteurs), l'HSA corticale et/ou le PRES et l'exclusion d'autres causes permettent généralement le diagnostic dès la phase aiguë [2]. Ainsi, le SVCR est considéré comme rare mais est probablement sous-diagnostiqué [8].

Concernant les cas retrouvés dans Eudravigilance, au total, 53 cas ont été retrouvés dont 27 cas sont issus de la littérature et 26 issus de la notification spontanée. Onze cas ont été exclus de l'analyse car ils n'étaient pas assez documentés pour juger le rôle de l'antidépresseur dans la survenue de SVCR. On constate que parfois l'ATD n'est pas suspecté et est considéré comme médicament concomitant alors que son rôle ne peut pas être totalement exclu et doit être pris en compte. Ces cas sont souvent non documentés au niveau de la chronologie de prise de l'ATD. Les ISRS ont été considérés comme « suspects » dans plus de la moitié des cas, avec une prédominance de cas pour la sertraline. La 2ème classe d'ATD la plus impliquée était celle des IRSNA (un quart des cas), avec en tête la duloxétine et la venlafaxine. Enfin, concernant les ATD tricycliques, l'amitriptyline est retrouvée dans 1 cas, comme co-suspect avec la duloxétine, mais la survenue de SVCR était jugée comme liée à la prise de duloxétine. Paradoxalement, dans 2 cas, l'amitriptyline était utilisée pour traiter les céphalées en coup de tonnerre avec une évolution favorable. Dans 1 cas, le psychiatre a même conseillé l'utilisation des ATC comme alternative suite à l'arrêt des ATD jugé comme agent causatif.

La majorité des cas concernait des femmes (37 cas, 88 %), ce qui confirme la prédominance féminine de ce syndrome.

Il est clair que le rôle des ISRS dans la survenue de ce syndrome est à évoquer. En effet, lorsque l'on analyse les cas les plus pertinents, c'est-à-dire, les mieux documentés au niveau de la chronologie de prise de ces médicaments et les événements associés, en excluant les autres causes évidentes, et si on s'appuie sur les données pharmacologiques, on constate que l'imputabilité est plausible ou vraisemblable. Par exemple, pour les cas Eudravigilance, la fluoxétine était l'élément déclencheur de SVCR dans au moins 2 cas (cas n°[1](#) et [6](#)) et aurait joué un rôle dans la précipitation de ce syndrome (cas n°[2](#) et [3](#)). Si on suit le même raisonnement, la paroxétine était également l'élément déclencheur de SVCR dans au moins 1 cas (cas [3](#)) et a précipité sa survenue dans 2 cas lorsqu'elle était associée à la consommation concomitante de drogues illicites comme le cannabis (cas n°[1](#) et [2](#)). Quant aux cas rapportés avec le citalopram, 1 seul cas semble être pertinent et était probablement lié à la prise de ce médicament (cas n°[2](#)). En effet, même s'il était associé à d'autres ATD (bupropion et mirtazapine n'étaient pas suspectés), le déclenchement des événements était possiblement lié à l'augmentation récente de la posologie de citalopram. Pour les autres cas, il était difficile d'établir un lien de causalité fort car le plus souvent ils étaient soit moins bien documentés soit associés à d'autres agents causatifs comme l'oxymétazoline ou la dihydroergotamine. Enfin, concernant les cas d'escitalopram, le diagnostic était souvent non confirmé par l'ARM de contrôle mais suspecté. Dans au moins 3 cas (cas n°[3](#), [5](#) et [6](#)), son rôle ne peut pas être exclu.

Concernant les cas rapportés avec les IRSNA, on identifie au moins 3 cas de SVCR en lien avec la prise de duloxétine (cas n°[3](#), [4](#) et [5](#)). En effet, la chronologie était suggestive dans le déclenchement des CCT (de 2 semaines à 5 mois). Dans un cas, le neurologue estime que le SVCR était lié à la prise de duloxétine, débuté avec la dose maximale. D'une manière générale, le traitement a été arrêté et suivi d'une évolution favorable (déchallenge positif). Pour les 2 autres cas, il était difficile de conclure sur l'imputabilité de duloxétine dans la survenue d'un probable SVCR, mais son rôle ne peut pas être totalement exclu. En ce qui concerne la venlafaxine ([cf annexe 4 - venlafaxine](#)), l'analyse des cas rapportés était plus pertinente. En effet, la venlafaxine était le seul traitement suspecté. Le diagnostic de SVCR était établi. Le traitement était arrêté avec un déchallenge positif. Enfin, un seul cas était rapporté avec le milnacipran. Le facteur déclencheur était un choc émotionnel que la patiente a subi. Elle était sous Ixel® depuis 3 ans. L'évolution n'est pas rapportée après l'arrêt du traitement et le diagnostic n'est pas confirmé par l'angiographie de contrôle. Il est donc difficile de conclure sur l'existence d'un lien de cause à effet. Cependant, son rôle dans la précipitation des événements n'est pas exclu, s'agissant du seul médicament sérotoninergique.

Concernant les cas issus de la littérature, au total 122 cas ont été retrouvés dont 64 pour lesquels la classe d'ATD n'était pas précisée (antidépresseurs sérotoninergiques = 58 ; ISRS/IRSNA = 6). Sur les 58 cas restant, la majorité des cas était rapporté sous ISRS avec 48 cas, puis les

IRSNA en moindre proportion avec 6 cas. Enfin, 4 cas concernaient les IMAO. Comme dans la requête d'Eudravigilance, on ne retrouve pas de cas de SVCR sous ATC.

La plupart de ces cas ont été identifiés dans des séries de cas de SVCR (n= 95) et les auteurs ont mis en évidence les antidépresseurs sérotoninergiques (ISRS/IRSNA) comme cause secondaire de SVCR [59-64].

On retrouve également des « case report » de SVCR en lien avec l'utilisation d'ATD (n=27). Au total, les ISRS ont été les plus rapportés avec 18 cas avec une prédominance féminine (17 cas). Les différents ISRS étaient la fluoxétine (n = 5), la sertraline (n = 3), le citalopram (n = 4), l'escitalopram (n = 2), la paroxétine (n = 2) et inconnue (n = 2). Dans la moitié des cas, on constate une utilisation d'autres facteurs aggravant comme les triptans, pseudoéphedrine, cannabis, amphétamine ou bupropion. Le traitement était généralement arrêté avec une évolution favorable et une résolution des sténoses, ce qui suggère que le déclenchement ou l'aggravation du syndrome est possiblement lié à la prise d'ISRS. En effet, lorsqu'on analyse ces cas, on constate que les ISRS auraient joué un rôle dans le déclenchement de SVCR [40, 67, 70, 72, 73, 75, 77, 79, 87, 88] ou dans son aggravation [66, 69, 74]. Seulement 3 cas de SVCR ont été retrouvés avec les IRSNA (venlafaxine) et concernaient des femmes. Dans 2 cas, on retrouve une utilisation concomitante de zolmitriptan et paroxétine [81, 82]. Dans 1 cas, la venlafaxine était le seul médicament suspecté. Le traitement est arrêté avec un déchallenge positif [80]. Concernant les 2 autres cas, le rôle de venlafaxine dans la survenue de SVCR ne peut pas être totalement exclu. Enfin, les IMAO étaient également associés à la survenue de SVCR dans 4 « case-report ». La phénelzine était impliquée dans 3 cas et le tranlycypromine dans 1 cas. Dans 3 cas, l'IMAO était le seul médicament suspecté avec absence de facteurs confondants [84, 85]. La chronologie était compatible avec la prise des ATD. Dans 2 cas, le traitement est arrêté avec un déchallenge positif [83, 84].

Sur le plan sémiologique, en vue de la plausibilité pharmacologique (mécanisme d'action des ATD ISRS et IRSNA) et en l'absence de cause non médicamenteuse, on estime que la sémiologie est vraisemblable.

A notre connaissance, seule la Nouvelle-Zélande a inclus le SVCR comme un effet indésirable possible dans le RCP des spécialités suivantes : sertraline, citalopram, paroxétine, fluoxétine et duloxétine. Les autorités de santé de la Nouvelle-Zélande ont publié un communiqué en juin 2012 sur leur site officiel MedSafe à ce sujet. Ce communiqué explique qu'une revue récente de MedSafe a permis d'identifier des cas de SVCR en association avec l'utilisation de ces médicaments [89]. Par la suite, cet effet indésirable a été ajouté dans la rubrique 4.4 « Special warnings and precautions for use » avec le libellé suivant : « Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (thunderclap headache) has been reported with use of serotonergic agents such as SSRIs or triptans. ».

En février 2013, Anne Ducros a publié une fiche technique dans le but d'informer les patients sur le SVCR. Elle liste les substances et les médicaments susceptibles de déclencher le SVCR. Parmi ces médicaments, on retrouve les ISRS et les IRSNA qui sont contre-indiqués chez les patients ayant manifesté le SVCR [90].

Comme cité précédemment, en France, la sertraline est le seul antidépresseur qui liste le SVCR parmi les effets indésirables possibles dans le RCP. On a vu que, dans de nombreux cas, les ISRS étaient impliqués dans le déclenchement ou la précipitation du syndrome, et étaient souvent associés à des complications (HSA, AVC, convulsion, etc.). De plus, on pense que le SVCR est sous-rapporté pour de nombreuses raisons, notamment des difficultés à confirmer le diagnostic, et du fait de l'identification relativement récente de ce syndrome en tant qu'entité à part entière. Depuis quelques années, un nombre important de publications sur le sujet a permis une meilleure connaissance du SVCR dans les communautés médicales.

Ainsi, il semble être nécessaire de mettre à jour les informations des RCP des ISRS et IRSNA pour informer les professionnels de santé et les patients sur la possibilité de survenue de SVCR, notamment, lorsque des céphalées en coup de tonnerre apparaissent lors de l'utilisation de ces médicaments. Par conséquent, cela permettrait aux médecins d'interrompre immédiatement le médicament vasoactif et éviter d'éventuelles complications qui peuvent parfois être graves (AVC).

Ainsi, ce travail peut être considéré comme un début d'évaluation de l'imputabilité de ces traitements comme cause de SVCR car il est mené sur les antidépresseurs d'une manière générale. Lors de la mise à jour du RCP, généralement, l'ANSM demande au laboratoire titulaire de fournir une revue cumulative des cas qui proviennent de leur propre base de données de pharmacovigilance et/ou des PSUR et complété par une revue de la littérature. Cette revue pourrait permettre de retrouver davantage de cas en utilisant des mots clés plus large et spécifique au syndrome comme « Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome », « Call-Fleming syndrome », « Thunderclap headache », « migrainous vasospasm », « postpartum angiopathy » ... et de mieux justifier cet ajout durant l'évaluation.

6. CONCLUSION

Le SVCR est une entité clinico-radiologique qui doit être évoqué devant toute céphalée en coup de tonnerre, en particulier en cas de de traitement vasoconstricteur comme les antidépresseurs sérotoninergiques. Lors de suspicion de SVCR, et une fois l'aspect de vasoconstriction segmentaire et diffuse mis en évidence, des mesures symptomatiques s'imposent avec l'arrêt et éviction des substances vasoactives. Un traitement par nimodipine ou vérapamil est généralement prescrit. Ce syndrome est probablement sous-diagnostiqué et son incidence n'est pas bien connue. Des investigations plus poussées doivent être menées afin de clarifier le rôle favorisant de certaines classes thérapeutiques, notamment les ISRS et les IRNA. Le rôle de ces deux classes d'antidépresseurs dans la survenue de SVCR semble possible d'après les données Eudravigilance et la littérature scientifique. Cependant, le RCP de ces médicaments n'inclut pas cet effet comme possible dans les rubriques 4.4 et 4.8 « sécurité » afin d'informer les professionnels de santé et patients sur ce risque. De ce fait, une action réglementaire pour modifier le RCP par le biais d'une variation de type II pourrait être demandée si le signal était validé par les autorités compétentes.

7. BIBLIOGRAPHIE

1. De Gaalon S, Bourcier R, Ducros A. Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible. EMC Neurol 2014 ;11 :1-10
2. Ducros A. Le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible en 2017. Pratique neurologique FMC, 2017, vol 8, 80-85
3. Ducros A, et al. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. Brain. 2007; 130:3091-3101
4. Singhal A.B et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes : analysis of 139 cases. Arch Neurol. 2011 ;68 (8) : 1005-12.
5. De Gaalon S. Etude prospective du risque de récurrence de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible. Thèse DES de neurologie. Université de Nantes, 2012, 6 p.
6. Call, G. K., M. C. Fleming, et al. Reversible cerebral segmental vasoconstriction. Stroke. 1988; 19(9): 1159-1170.
7. Calabrese LH, et al. Narrative Review: Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndromes. Ann Intern Med. 2007; 146(1):34-44
8. Néel A, et al. Le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible. Rev Med Interne. 2012 Oct;33(10):586
9. Calabrese LH, et al. Benign angiopathy: a distinct subset of angiographically defined primary angiitis of the central nervous system. J Rheumatol 1993;20:2046–50.
10. Hajj-Ali RA, et al. Benign angiopathy of the central nervous system: cohort of 16 patients with clinical course and longterm follow-up. Arthritis Rheum 2002;47:662–9.
11. Olesen, J (2013). “The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalgia; 675 p.
12. Ducros A, et al. Hemorrhagic manifestations of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: frequency, features, and risk factors. Stroke 2010;41:2505–11.
13. Chen SP, et al. Magnetic resonance angiography study in reversible cerebral vasoconstriction syndromes. Ann Neurol 2010;67:648 56.
14. Chen S-P, et al. Transcranial color Doppler study for reversible cerebral vasoconstriction syndromes. Ann neurol. 2008;63:751-7.
15. Agostoni E, et al. Thunderclap headache and benign angiopathy of the central nervous system: a common pathogenic basis. Neurol Sci. 2011;32(Suppl. 1):S55-9.
16. Chen SP, Fuh JL, et al. Brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism modulates reversible cerebral vasoconstriction syndromes. PLoS One 2011;6:e18024.
17. Pascal Odou et al. Traitement de la dépression. Pharmacie clinique et thérapeutique (3e édition entièrement revue).2008, Pages 859-882.

18. Gauthier C, et al. Antidépresseurs : aspects pharmacologiques. EMC – Psychiatrie. 2017
19. Niederhoffer N, et al. Les différentes familles d'antidépresseurs. Elsevier Masson SAS). 2016
20. Durand E. Médicaments psychotropes et travail (II). Médicaments antidépresseurs. Dossier médico-technique. INRS. 12/2007
21. Senon J. L. Les Antidépresseurs. Université De Poitiers. Faculté De Médecine. 2002/2003
22. David. D. J, Gardier. A. M. Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive. L'Encéphale, Paris. 2016.
23. Hamon M et Gozlan H. Les récepteurs centraux de la sérotonine. Médecine /sciences. 1993
24. Beaune Sébastien. Toxicité sérotoninergique des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : aspects cliniques et modèle expérimental : exemple du citalopram. Thèse de doctorat en Toxicologie. Université Paris Descartes. 2014
25. Lawson Roland Fabrice. Implication de la sérotonine et des récepteurs 5-HT2 dans le remodelage valvulaire cardiaque. Thèse Doctorat en Pharmacologie – Université de Strasbourg. 2014
26. Nilsson T et al. Contractile 5-HT1B receptors in human cerebral arteries: pharmacological characterization and localization with immunocytochemistry. Br. J. Pharmacol. 128
27. Florence G. La physiologie de la circulation cérébrale. Mémoires. Bull. Acad. Vét. France. 2004 - Tome 157
28. Leon. M, et al. Sympathomimétiques : pharmacologie et indications thérapeutiques en réanimation. EMC, Anesthésie-Réanimation. 2008
29. Chhor V, et al. Catécholamines et autres sympathomimétiques directs. EMC-Cardiologie. 2018
30. Leon. M, et al. Comment moduler la pression artérielle en cas de lésion cérébrale ?. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2006
31. Vigué B. Catécholamines et cerveau : données expérimentales. Journée des clubs Association de Neuro-Anesthésie Réanimation de Langue Française. SFAR 2002
32. Cook. D. A. Mechanisms of Cerebral Vasospasm in Subarachnoid Haemorrhage. Pharmacol Ther. 1995 May;66(2):259-84.
33. Eftekhari P. Organisation de la Pharmacovigilance. CRPV Fernand Widal Paris. 2013
34. Laroche ML, et al. La pharmacovigilance européenne : place du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) dans l'organisation et le processus décisionnel. Thérapie. 2016
35. Recommandations – Vidal Recos 2019. Disponible sur : <https://evidal.vidal.fr/recos/details/1567/depression/traitements>
36. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques, ANSM. 2019. Disponible sur :

37. Garcin B, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *J Clin Neurosci* 2009;16:147-150.
38. Bain J, et al. Call-Fleming Syndrome: Headache in a 16-Year-Old Girl. *Pediatric Neurology*. 2013;49 (2013) 130-133
39. Loewen AHS, et al. Thunderclap headache and reversible segmental cerebral vasoconstriction associated with use of oxymetazoline nasal spray. *CMAJ*. 2004 Sept 14;171
40. Singhal, A. Cerebral vasoconstriction and stroke after use of serotonergic drugs. *Neurology*. 2002;58(1):130-133
41. Ba F, et al. A reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *BMJ Case Reports*. 2012; doi:10.1136/bcr.09.2011.4841
42. Mullaguri N, et al. Dihydroergotamine complicating reversible cerebral vasoconstriction syndrome in status migrainosus. *Journal of Neurosciences*. Jun 2018.
43. Stacy Lenger et al. Recumbent Thunderclap Headache in the Postpartum Period. *Obstet Gynecol*. 2014 Feb;123(2 Pt 2 Suppl 2):477-9. (s.d.).
44. Freitas J, et al. Call-Fleming Syndrome Secondary To Concomitant Administration Of Fluoxetine And Sibutramine. *Sinapse* 2008; 8: N2, P88. (s.d.).
45. Chen R, et al. Hepatic artery vasoconstriction associated with reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*. 2015; 359(1-2):217-218.
46. Noskin O et al. Diffuse cerebral vasoconstriction (Call-Fleming syndrome) and stroke associated with antidepressants. *Neurology* 2006; 67: 159
47. Imteyaz H, Sparr SA. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) manifesting as thunderclap headache and subarachnoid hemorrhage associated with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) use. A case report. *Annual Assembly of the American*
48. Nogueira RC, et al. The role of transcranial Doppler in reversible cerebral vasospasm syndrome-a case report. *Cerebrovasc Dis*. 2013 May
49. Rozen T.D., Beams J.L. New daily persistent headache with a thunderclap headache onset and complete response to nimodipine
50. John S, et al. Catastrophic reversible cerebral vasoconstriction syndrome associated with serotonin syndrome. *Cephalalgia* 2013; 33 (Suppl)(8) 287-288 abstr
51. Asi K et al. Dihydroergotamine mesilate. Fatal reversible cerebral vasoconstriction syndrome : case report. *Reactions*. 1466. 2013 p17-24.
52. Richman J et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and its association with antidepressant medication: case report and literature review.

53. Kao R, Landry Y, Chick G, Leung A. Bilateral blindness secondary to optic nerve ischemia from severe amlodipine overdose: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2017; 11:211
54. Higashiyama F. Two cases of reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) with seizure and subarachnoid haemorrhage. *Japanese Journal of Headache*. 2017 NOV;44(2):372-372
55. Raven M, Ringeisen A, McAllister A, Knoch D. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome Presenting With Visual Field Defects. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2016;187-190.
56. Moghimi N, Ezzeldin M, Dandamudi V. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) with angiographic evidence before and after stopping venlafaxine. *Anne-Neurol*. 2015;78S97.
57. Davies G, Wilson H, Wilhelm T, Bowler J. The reversible cerebral vasoconstriction syndrome in association with venlafaxine and methenamine. *BMJ Case Reports*. 2013;1-4
58. Tuladhar. Anil. M, et al. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome after Chewing Khat Leaves. *Cerebrovasc Dis* 2013;36:158–159
59. De Boysson Hubert et al. Primary angiitis of the CNS and reversible. Cerebral Vasoconstriction Syndrome. A comparative study. *Neurology* 2018.
60. Singhal A.B et al. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndromes and Primary Angiitis of the Central Nervous System: Clinical, Imaging, and Angiographic Comparison. *Ann Neurol*. 2016;79:882–894
61. Singhal A.B et al. Glucocorticoid-associated worsening in reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Neurology®*. 2017
62. Topcuoglu Mehmet. A, et al. Gender and hormonal influences in reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *European Stroke Journal*. 2016
63. Judd Jensen et al. The Epidemiology of Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome in Patients at a Colorado Comprehensive Stroke Center. *JVIN*. 2018.
64. Levin, J.H, et al. Transcranial Doppler Ultrasonography As a Non-Invasive Tool for Diagnosis and Monitoring of Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome. *RIMJ*. Sept 2016
65. Dakay. Katarina et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome presenting as an isolated primary intraventricular hemorrhage. *Chinese Neurosurgical Journal*. 2018
66. Qureshi. I. A. et al. A 31-year-old with idiopathic reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Clinical Case Reports*. 2017

67. Hellmann. Matthew, et al. Severe headache, scotomata, and brain imaging abnormalities: a case of Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome (RCVS) associated with sertraline use. Abstract 160. *Journal of Hospital Medicine*. 2009; 4.
68. Sivakumar. Keithan, et al. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome resulting from Tyramine-Rich diet while on Antidepressants. *Neurology, LVHN*. Avril 2019.
69. W. Y. Yau et al. Cannabis, serotonergic drug use and stroke in a 50-year-old woman. *Intern Med J*. Dec 2015.
70. Melki. E, et al. External carotid artery branches involvement in reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Journal of the Neurological Sciences* 313 (2012) 46–47.
71. Wu. Teddy. Y, et al. Reversible cerebral vasoconstriction following carotid endarterectomy. *Journal of Clinical Neuroscience* 18 (2011) 1725–1728.
72. Rivera L et al. Successful Management of Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome-Induced Intracerebral Hemorrhage with Minimally Invasive Surgery Plus Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator. *J Neurol Stroke* 2014, 1(5).
73. Nouh A et al. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome with Multivessel Cervical Artery Dissections and a Double Aortic Arch. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Feb;23(2):e141-3
74. Oguzhan. Oz et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: case report. *J Headache Pain* (2009) 10:295–298
75. Tan. I.L, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome – A case report. *Journal of Clinical Neuroscience* 16 (2009) 462–481
76. Cvetanovich et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome in a patient taking citalopram and Hydroxycut: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2011, 5:548
77. Srijana Zarkou et al. 55-Year-Old Man With Thunderclap Headache. *Mayo Clin Proc*. 2010 Jul; 85(7): e44–e47.
78. Kunchok. A et al. Fatal reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *J Neurol Sci*. 2018 Feb 15;385:146-150
79. Zhang. J et al. “Thunderclap” headache in a patient with depression: Question/Answer. *Journal of Clinical Neuroscience* 35 (2017) 67/146
80. Devlin MJ, et al. Clinical and imaging discordance in reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 89: A37 abstr. 093, No. 6, Jun 2018.
81. Erin M. Conahan, et al. Call-Fleming Syndrome: More Than A Crazy Migraine. *LVHN Scholarly Works Department of Medicine*. 2011
82. Lee R et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *J R Coll Physicians Edinb*. 2013;43(3):225-8

83. Mauras T. et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and treatment with monoamine oxidase inhibitor. *Aust N Z J Psychiatry*. 2014 Jul;48(7):684-5
84. Nisha Basu, Sveta Shah. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome in the setting of MAOI use. Society of General Internal Medicine 33rd Annual Meeting Minneapolis, Minnesota April 28 -May 1, 2010
85. Busra Durmuş et al. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome and Monoamine Oxidase Inhibitors. *Prim Care Companion CNS Disord* 2016;18(6)
86. Marsh. E.B, et al. Diagnosing CNS Vasculitis The Case Against Empiric Treatment. *The Neurologist* 2012;18:233–238
87. Hena. Waseem, et al. M141: The Spectrum of RCVS. 143rd Annual Meeting American Neurological Association. October 2018.
88. Marder. C.P, et al. Multimodal Imaging of Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: A Series of 6 Cases. *AJNR Am J Neuroradiol*. August 2012.
89. Medsafe. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome - Medicine Induced? Publications. *Prescriber Update* 33(2): 14-15. June 2012.
90. Ducros. A. Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR): information pour les patients. Urgences céphalées, hôpital Lariboisière, Paris. Fiche technique n°119.

8. LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Imagerie vasculaire du syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible.....	17
Figure 2 - Cibles pharmacologiques des antidépresseurs	20
Figure 3 - Localisation des différents types de récepteurs centraux de la 5-HT par rapport aux neurones sérotoninergiques	27
Figure 4 - Répartition synaptique des récepteurs noradrénergiques.....	29

9. LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Tableau récapitulatif des cas de SVCR sous ISRS	40
Tableau 2 - Tableau récapitulatif des cas de SVCR sous IRSNA	40
Tableau 3 - Tableau récapitulatif des cas de SVCR sous autres antidépresseurs	41
Tableau 4 - Tableau récapitulatif des cas de SVCR issus de la littérature	42
Tableau 5 - Tableau récapitulatif des « case-report » de SVCR issus de la littérature	43

10. LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 - Critères diagnostiques des CCT attribués à un SVCR selon l'IHS.....	58
Annexe 2 - Modification d'AMM type II.....	59
Annexe 3 - Le dictionnaire MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities).....	63
Annexe 4 - Détails des Cas Eudravigilance.....	64

11. ANNEXES

Annexe 1. Critères diagnostiques des CCT attribués à un SVCR selon l'IHS

Céphalée aiguë probablement attribuée à un syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR)

Description :

Céphalée typique d'un syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR), c'est-à-dire céphalée en coup de tonnerre récurrente sur 1 à 2 semaines et déclenchée par l'activité sexuelle, l'effort physique, les manœuvres de Valsalva et/ou l'émotion, mais les irrégularités artérielles intracrâniennes typiques du SVCR n'ont pas été visualisées par l'angiographie cérébrale.

Critères diagnostiques :

- A. Toute nouvelle céphalée répondant au critère C
- B. Un syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR) est suspecté, mais l'angiographie cérébrale est normale
- C. Lien de causalité probable démontré par tous les éléments suivants :
 - 1. au moins deux céphalées en 1 mois, ayant les trois caractéristiques suivantes :
 - a) début en coup de tonnerre, et maximale en <1 min
 - b) intensité sévère
 - c) durant \geq 5 min
 - 2. au moins une céphalée en coup de tonnerre a été déclenchée par l'un des éléments suivants :
 - a) activité sexuelle (juste avant ou pendant l'orgasme)
 - b) effort
 - c) manœuvre de Valsalva
 - d) émotion
 - e) prendre un bain et/ou une douche
 - f) se pencher en avant
 - 3. absence de nouvelle céphalée en coup de tonnerre ou d'autre céphalée significative >1 mois après le début
- D. L'une des caractéristiques suivantes :
 - 1. céphalée résolutive dans les 3 mois du début
 - 2. céphalée non résolutive, mais 3 mois ne se sont pas encore écoulés depuis le début
- E. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3¹.

Annexe 2. **Modification d'AMM type II**

[ANSM. Demande de modification d'AMM type II] ; [Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) no 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008]

Une AMM octroyée à un titulaire pour un médicament peut faire l'objet de modifications par la suite. Il s'agit de modifications des informations du dossier déposé lors de la demande initiale de l'AMM. Ces modifications peuvent concerner la qualité, l'efficacité ou la sécurité et donc en matière de pharmacovigilance. Ces mises à jour de nouvelles informations sont implémentées directement dans le RCP et la notice du médicament concerné.

Le dossier de variation est soumis aux différentes autorités de santé des pays dans lesquels le médicament est enregistré.

Dans l'union européenne, les variations d'AMM sont réglementées par la directive 2001/83/CE, le règlement(CE) N°726/2004 et par le règlement (CE) N°712/2012 modifiant le règlement (CE) N°1234/2008 et concerne l'examen des modifications des termes d'une AMM de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires. Ce règlement est applicable depuis le 1^{er} janvier 2010 aux AMM octroyées par la procédure centralisée, reconnaissance mutuelle ou décentralisée et étendue aussi aux AMM nationales. Ce règlement définit 3 types de modifications : IAIN, IA, IB, ou II. Celles-ci sont appelées variations. Elles peuvent être majeures (type II) ou mineures (IAIN, IA, IB) et avoir plus ou moins d'impact sur l'utilisation du médicament.

Les variations de type II sont définies par le règlement européen 1234/2008/CE comme des variations majeures qui ne sont pas des extensions d'AMM mais qui ont un impact significatif sur les paramètres de Qualité, Sécurité et Efficacité du médicament. Elles doivent être approuvées par les autorités avant d'être mises en place.

Lorsque le laboratoire titulaire d'AMM soumet une demande de variation aux autorités compétentes, il doit indiquer le type (IB ou II) et l'objet de la variation.

Voici des exemples de demandes de modifications de type II :

- Ajout ou extension d'indication
- Nouvelles modalités d'administration, posologie
- Nouvelles données pharmacologiques
- Nouvelles données de sécurité non clinique ou clinique pouvant conduire à renforcer ou alléger la sécurité d'emploi
- Restriction d'indication
- Nouvelles modalités d'administration en raison de sécurité d'emploi
- Élargissement ou restriction des conditions de prescription et de délivrance

Le laboratoire doit également mentionner le type de procédure par laquelle le médicament a été enregistré : procédure nationale, procédure par reconnaissance mutuelle ou décentralisée ou procédure centralisée.

Selon la procédure d'enregistrement par laquelle l'AMM a été octroyée, les modifications majeures de type II doivent être notifiées par le titulaire simultanément à tous les États membres concernés, à l'autorité nationale compétente ou à l'EMA.

La procédure d'évaluation commence lorsque la demande est considérée comme conforme. Cette étape s'appelle la phase de recevabilité. La date de début de la procédure est la date de l'accusé de réception, par l'autorité compétente, de cette demande conforme. Le titulaire d'AMM est alors informé du calendrier. En règle générale, cette procédure dure 60 jours. Toutefois, ce calendrier peut être réduit selon l'urgence, par exemple en cas de modification concernant la sécurité d'utilisation du médicament ou étendu à 90 jours pour les modifications concernant le changement ou l'ajout d'indications thérapeutiques ou dans le cas de groupe de modifications.

Durant la période d'évaluation, ces délais peuvent être suspendus en cas de demande d'informations supplémentaires par l'autorité compétente. L'évaluation des réponses peut prendre de 30 à 60 jours selon la complexité et le volume des informations demandées au titulaire.

Dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle, le titulaire peut mettre en œuvre les changements 30 jours après leur approbation par l'autorité compétente, sous réserve de l'envoi à l'autorité compétente les documents nécessaires pour modifier l'AMM et le cas échéant, une modification de la décision d'AMM lui sera adressé dans les 2 mois suivant l'approbation par l'autorité compétente. Dans le cadre des procédures centralisées et nationales, le titulaire peut mettre en œuvre les changements dès la réception de l'approbation.

Dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle et en cas de désaccord d'un Etat membre, l'Etat membre de référence saisit le groupe de coordination CMDh. Quand un groupe de modifications est référé au CMDh, le groupe entier est suspendu jusqu'à la décision finale. Seules les modifications concernées seront discutées au CMDh. Dans le cas où une procédure de saisine du CMDh a été lancée, l'implémentation ne peut avoir lieu qu'après conclusion favorable de cette procédure.

Il est à noter que dans l'Union Européenne, chaque pays peut préciser les règles d'évaluation des dossiers en procédure nationale, tout en respectant ceux édictés dans la réglementation. C'est le cas de la France qui applique pour les dossiers soumis depuis le 6 novembre 2017, les règles suivantes (seules les précisions apportées à la réglementation européenne sont présentées) :

1. Réception de la demande : pour toute demande électronique soumise via la plateforme CESP (Common European Submission Platform), un accusé de réception de la demande est automatiquement envoyé au demandeur. Ceci est valable pour tous les états membres.
2. Recevabilité de la demande : pour toutes les demandes de type IB et type II, un accusé de recevabilité ou de non recevabilité de la demande sera systématiquement envoyé par courriel à l'expéditeur dans les 14 jours suivants la réception de la demande.
3. Évaluation de la demande : pour une demande de type II classique, en absence de décision expresse dans un délai de 60 jours après le démarrage de la procédure (T0), la modification est réputée refusée.

Pour que les autorités compétentes puissent faire l'évaluation de la variation demandée, notamment d'une mise à jour des rubriques 4.3, 4.4, 4.7, 4.8 ou 4.9 sécurité du RCP, des données spécifiques à l'appui de la ou les modifications proposées orientées « sécurité » doivent être fournies par le laboratoire. Ces données suivantes sont obligatoires pour l'évaluation :

- Les données issues de la commercialisation :
- La période couverte
- Les critères de recherche MedDRA, résultats et conclusion
- Les chiffres de ventes (au minimum le nombre d'unités vendues pendant la période considérée)
- L'estimation du nombre de patients exposés en France et dans le monde

En annexe :

- La liste en ligne (Line-listing) des cas graves et non graves concernant la demande (liste au format ICH E2C (PSUR))
- Les fiches CIOMS pour les cas graves.

Les documents suivants sont optionnels :

- RCP du produit dans les différents pays de l'UE (le cas échéant)
- Toute autre donnée pertinente (exemple : rapport européen, CCDS si alignement)

Sur la base des données fournies par le titulaire d'AMM et jugées pertinentes par l'autorité compétente pour justifier les modifications demandées, celles-ci seront alors implémentées dans la/les rubrique(s) du RCP et notice correspondante(s) et effectives suite à un avis favorable.

Annexe 3. Le dictionnaire MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)

La terminologie du Dictionnaire médical des affaires réglementaires est la terminologie médicale internationale développée à l'initiative de la Conférence Internationale sur l'Harmonisation (ICH M1) des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain, dans un but d'harmonisation internationale des termes utilisés. Ce dictionnaire est utilisé pour coder les effets indésirables des médicaments, des indications thérapeutiques, des pathologies, des conditions physiques et physiologiques, des traitements... Ce dictionnaire comporte 5 niveaux hiérarchiques de précision organisés de la façon suivante :

- Niveau 1 : System Organ Class (SOC): 27 classes, exemple: Affections du système nerveux
- Niveau 2 : High Level Group Term (HLGT): n=337, exemple: Troubles vasculaires du SNC
- Niveau 3 : High Level Term (HLT): n=1738, exemple: Affections vasculaires du SNC NCA (non classé ailleurs)
- Niveau 4 : Preferred Term (PT), n= 22499, exemple: SVCR
- Niveau 5 : Lowest Level Term, n= 77248, exemple: Syndrome de Call-Fleming

Le dictionnaire MedDRA est mis à jour tous les 6 mois.

Annexe 4. Détails des Cas Eudravigilance

1. ISRS

a. SERTRALINE :

Cas 1 :

Garcin B, et al. 2009 [37].

Ce cas concerne une femme de 54 ans qui a présenté un épisode de céphalées en coup de tonnerre, une raideur de la nuque et une photophobie légère. Elle avait comme antécédents : un cancer du sein, une dépression, un asthme et une hyperlipidémie. Elle était traitée par atorvastatine 10 mg par jour et sertraline 25 mg par jour pendant 6 ans. Une IRM et une angiographie cérébrale du cercle de Willis après injection de gadolinium ont été réalisées à l'admission. Les résultats étaient normaux. Le liquide céphalo-rachidien (LCR) était clair, sans érythrocytes ni xanthochromie (ce qui a permis d'écarter une HSA). Les céphalées ont disparu après 12 heures et la patiente est sortie de l'hôpital 48 heures plus tard. Cinq jours après, les céphalées en coup de tonnerre ont récidivé. Le LCR est resté clair. Une angiographie de soustraction digitale cérébrale (DSA) a été réalisée 2 jours plus tard. Elle a retrouvé un rétrécissement multi-focales des artères cérébrales. Une vascularite a été suspectée et la patiente a été traitée par prednisone, à une dose de 1 mg / kg par jour. Les céphalées ont persisté durant 8 jours. Une IRM / ARM de contrôle, réalisée deux mois plus tard a démontré la réversibilité de la vasoconstriction cérébrale, ce qui a confirmé le diagnostic de SVCR. L'évolution était favorable. L'arrêt de traitement par sertraline n'est pas connu.

Au total, il s'agit d'un cas de SVCR chez une femme traitée au long cours par sertraline, le seul médicament suspecté. Elle ne présente pas d'autres facteurs confondants. Au vu des éléments disponibles, la sertraline a probablement joué un rôle dans le déclenchement des céphalées en coup de tonnerre qui a amené à poser le diagnostic de SVCR.

Cas 2 :

Ce cas concerne une femme âgée de 58 ans. Ses principaux antécédents médicaux étaient: une hypertension artérielle, un adénome hypophysaire à prolactine et un psoriasis. Son traitement habituel était : DOSTINEX® (cabergoline) à la posologie de 1/2 comprimé par semaine, traitement débuté en décembre 2014, COAPROVEL® (hydrochlorothiazide, irbésartan) 300/25mg depuis au moins 2009, ZOLOFT® 50mg (sertraline) à la posologie de 1 comprimé par jour depuis au moins 2009 et LEVOTHYROX® 75µg (lévothyroxine sodique) depuis décembre 2014.

Le 05 janvier 2017, la patiente a présenté brutalement une aphasie avec hémiparésie droite, sans traumatisme crânien. Le scanner cérébral avec angi scanner des troncs supra-aortiques a retrouvé un hématome parenchymateux frontal gauche avec une hémorragie hémisphérique gauche et frontale antérieure droite associée, sans lésion sous-jacente identifiable. Sur le plan clinique, on note une amélioration progressive du déficit moteur, quadransie inférieure droite en voie d'amélioration avec élargissement progressif du champ visuel, et persistance d'une aphasie.

Sur le plan sémiologique, un syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible a été suspecté. L'artériographie cérébrale était normale (pas de malformations artérioveineuse). Le scanner cérébral avec temps veineux réalisé à l'arrivée de la patiente permettait d'éliminer une thrombophlébite cérébrale. A trois mois, la patiente a bénéficié d'une IRM cérébrale pour éliminer une cavernomatose. Le rôle des médicaments a aussi été suspecté.

La sertraline est arrêté à l'admission.

Au total, un SVCR a été suspecté, sans pour autant démontrer un vasospasme cérébrale des artères cérébrales par une angiographie. Ce cas n'est pas pertinent.

Cas 3

Bain J, et al. 2013 [38].

Ce cas concerne une adolescente de 16 ans qui a présenté une aggravation du syndrome de Call-Fleming suite à une prise de sertraline et élétriptan. Elle avait des antécédents d'anxiété, de TDAH et de migraine. A une date inconnue, ces céphalées s'aggravaient progressivement sur une période de 2 semaines. Elle s'est présentée 2 fois aux urgences avec des céphalées en coup de tonnerre. Un suivi en ville par un neurologue a été programmé. Entre temps, elle a rapporté d'avoir présenté une aggravation des céphalées associées à des vomissements. Une angio-IRM a été effectuée en ville et a mis en évidence des anomalies au niveau des espaces sous-arachnoïdiens qui ont motivé son admission en urgence. Son traitement habituel était la sertraline, l'élétriptan et le méthylphénidate. L'angiographie a révélé une vasoconstriction cérébrale multifocale et segmentaire au niveau des vaisseaux de petit et de moyen calibre. La sertraline le méthylphénidate ont été immédiatement arrêtées tandis que les mesures prises pour l'élétriptan n'ont pas été rapportées. Un traitement par nifédipine est débuté et son état s'est considérablement amélioré les jours suivants. L'angiographie à 2 mois a montré une résolution complète de la vasoconstriction. L'évolution était favorable.

Au total, il s'agit d'un cas de SVCR compliqué par une HSA chez une adolescente suite aux traitements par sertraline, élétriptan et méthylphénidate, plusieurs molécules vasoactives. Il

s'agit d'un cas avec défi challenge positif. La sertraline aurait probablement joué un rôle dans la survenue de SVCR.

Cas 4 :

Loewen AHS, et al, 2004 [39].

Ce cas concerne une femme âgée de 31 ans qui a développé un syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible suite à une administration concomitante d'oxymétazoline et de sertraline.

La patiente a débuté son traitement par oxymétazoline il y a environ 6 mois. Elle a manifesté des céphalées 20 minutes après son utilisation du spray nasal. Environ 2 semaines plus tard, elle a soudainement présenté des céphalées sévères, immédiatement après l'utilisation du spray nasal d'oxymétazoline. Elle décrit ces céphalées comme étant les « pire de sa vie », évaluant la douleur à 10/10. Les symptômes associés comprenaient des nausées, vomissements, une sono/photophobie. Le mal de tête a progressivement diminué au cours des 4 jours suivants. Le jour 4, la patiente s'est présentée aux urgences. Sa tension artérielle, les résultats d'examen neurologique et du scanner initial étaient normaux. La ponction lombaire n'a pas révélé d'anomalie particulière du LCR (pas de xanthochromie). La tomographie et l'angiographie cérébrale a démontré des irrégularités multi-focales au niveau des artères cérébrales antérieure et postérieure et un vasospasme dans la circulation carotidienne interne bilatérale ainsi que dans le système vertébrobasilaire. Une vascularite a été écartée. L'utilisation du spray nasal d'oxymétazoline a été arrêtée. La patiente a reçu un traitement par nimodipine. Son état s'est alors améliorée. Une angiographie cérébrale de contrôle à 6 semaines a montré une résolution complète des vasospasmes.

On note que la patiente consommait le cannabis.

Le rapporteur a déclaré que la survenue de SVCR était probablement liée à la prise concomitante de la sertraline et de l'oxymétazoline. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ont été décrits comme étant un facteur déclencheur d'une vasoconstriction cérébrale segmentaire réversible. L'association de sertraline et d'oxymétazoline a sans doute joué un rôle dans la survenue de SVCR. A noter que ces 2 médicaments listent le SVCR comme un effet indésirable possible dans le RCP. La consommation de cannabis constitue également un facteur favorisant de SVCR.

Cas 5 :

Singhal, A. 2002 [40].

Ce cas concerne une femme âgée de 46 ans qui a manifesté un mal de tête soudain, décrit comme la pire céphalée jamais vécue, associé à des nausées et de trouble visuel. Ses antécédents médicaux comprenaient une migraine, une dépression et un asthme. Elle prenait de la sertraline 50 mg trois fois par jour depuis 3 mois, la thioridazine, la trazodone, la clonazépam et l'albutérol. Elle a également le dextrométhorphan pour un rhume durant 2 jours. A l'admission, l'examen clinique, le LCR et le scanner cérébral étaient normaux. Cependant, les céphalées et les troubles visuels ont persisté. Au jour 5, les céphalées en coup de tonnerre ont perduré, avec une perte de la vision. L'IRM a démontré un AVC ischémique pariéto-occipital gauche. L'ARM a mis en évidence une vasoconstriction intra-crânienne diffuse sévère, et un anévrisme de 5 mm de l'artère carotide interne gauche. Le jour 16, les céphalées sévères se sont aggravées et elle a développé une hémianopsie latérale homonyme gauche. Une troisième IRM a montré un nouvel AVC. Une biopsie cérébrale a été réalisée et était normale, sans artérite. Le diagnostic de SVCR est donc posé. La sertraline a été arrêtée. Une semaine plus tard, ses symptômes se sont améliorés. À ce moment-là, elle avait une légère dysarthrie et une hémianopsie partielle. Une angiographie de contrôle à 6 mois a démontré une résolution complète de la vasoconstriction.

Au total, la sertraline a probablement joué un rôle dans la survenue de SVCR compliqué par un AVC. On note également l'utilisation de trazodone et dextrométhorphan, 2 molécules sérotoninergiques. L'arrêt de traitement est suivi par une amélioration de son état et une résolution complète des vasospasmes.

Cas 6

Ba F, et al. 2012 [41].

Ce cas fait référence à une femme de 39 ans ayant comme antécédent une migraine. Son traitement concomitant était l'atorvastatine, la triméthèrène/ hydrochlorothiazide, topiramate, quetiapine et baclofène pendant 2 ans. A une date inconnue, elle a débuté un traitement par sertraline, venlafaxine, naratriptan et méthadone. Elle a présenté des céphalées très sévères associées à des nausées, vomissements et photo-phonophobie. Ces céphalées ont persisté pendant 6 jours malgré un traitement par naratriptan. Elle a également présenté une agitation et une confusion avec une désorientation et des troubles de la parole. A son admission à l'hôpital, un scanner cérébral est réalisé mettant en évidence des petites zones d'hémorragies sous arachnoïdiennes. L'angiographie a révélé un aspect « en collier de perles » des artères cérébrales. Un éventuel diagnostic SVCR a été considéré. Par la suite, un traitement par

nimodipine 60 mg est administré toutes les 4 heures et le naratriptan est arrêté à l'admission. La patiente a été mise dans un programme de sevrage à la méthadone. La posologie de sertraline et de venlafaxine a été réduite. L'angiographie de contrôle à 3 mois a montré une résolution complète des rétrécissements artériels segmentaires ce qui a confirmé le diagnostic de SVCR. Au total, ce cas de SVCR associé à une HSA est probablement lié à l'utilisation concomitante de plusieurs médicaments vasoactifs (venlafaxine, sertraline et naratriptan). Ainsi, on ne peut pas conclure sur une probable imputabilité de sertraline seule dans la survenue des événements. Cependant, son rôle ne peut pas être exclu.

Cas 7 :

Mullaguri N, et al. 2018 [42]

Ce cas concerne une femme âgée de 47 ayant des antécédents de migraine, dépression, traitée par sertraline et abus de méthamphétamine (abstinente depuis 8 mois). Elle a été admise à l'hôpital pour des céphalées bilatéraux front-occipitaux, associées à des nausées et photophobie. L'IRM a révélé une petite lésion hypo-intense dans le lobe occipital droit. Deux jours après son admission, elle a manifesté des troubles visuels, nausées et vomissements. Elle a reçu un traitement par dihydroergotamine par voie IV. Peu de temps après, elle est devenue somnolente et a développé une hémianopsie homonyme du côté gauche. La tomодensitométrie cérébrale a révélé des hémorragies parenchymateuses pariéto-occipitales gauches et fronto-pariétale droites. L'angiographie cérébrale a mis en évidence un vasospasme multiple modéré à grave des artères cérébrales. Un SVCR est alors suspecté. Une nouvelle IRM a montré des infarctus ischémiques aigus au niveau de l'artère cérébrale antérieure, postérieure et le cervelet. La patiente a été traitée par vérapamil IV puis par voie orale. Son état s'est amélioré. Le diagnostic final était un SVCR sur la base des céphalées en coup de tonnerre récurrentes, survenues avant son admission et les vasospasmes observés par l'angiographie.

Au total, il s'agit d'un probable cas de SVCR compliqué par un AVC et d'hémorragies cérébrales suite à traitement par sertraline, dihydroergotamine et la prise de métamphétamine. L'administration de dihydroergotamine a vraisemblablement exacerbé la vasoconstriction cérébrales déjà présente, provoqué probablement par sertraline et méthamphétamine, qui a progressé vers une hémorragie cérébrale.

b. FLUOXETINE :

Cas 1 :

Ce cas concerne une patiente de 52 ans ayant comme antécédents une spondylarthrite ankylosante, un syndrome d'apnée du sommeil, une néphrectomie gauche pour pyélonéphrite à répétitions et deux hernies discales. Son traitement habituel comprenait Enbrel (etanercept) pour sa spondylarthrite ankylosante depuis le 02/06/17 et Prozac (fluoxétine) 20mg depuis le 06/06/17. Le 10/06/17, la patiente a manifesté un premier épisode de céphalées en coup de tonnerre, sans signe associé, régressant 2 heures après, puis persistance d'un fond douloureux de faible amplitude. De ce fait, elle s'est rendue aux urgences. Le scanner cérébral sans injection était normal. Le lendemain, elle a souffert d'un nouvel épisode de céphalées diffuses persistantes, malgré le traitement par Laroxyl® (amitriptyline) et Acupan (néfopam). Dans la nuit du 14/06/17, les céphalées en coup de tonnerre ont récidivé. Elle est hospitalisée en neurologie pour bilan plus approfondie. Le PROZAC est arrêté et l'injection d'Enbrel n'est pas réalisée le 16/06/17. Le 22/06/17, après relecture de l'IRM, il est découvert une hémorragie méningée de la convexité, et syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible. Le 23/06/17, il est constaté une amélioration des céphalées. L'Enbrel est repris faute de données sur l'imputabilité. La patiente est autorisée d'aller à son domicile le 30/06/17. L'évolution était favorable. L'IRM et l'ARM cérébrales de contrôle ont été réalisés en août 2017 et ont démontré une bonne résolution des anomalies constatées initialement confirmant le diagnostic de SVCR.

Au total, il s'agit d'un cas de SVCR compliqué par une HSA. La chronologie était compatible avec la prise de fluoxétine. En effet, les céphalées en coup de tonnerre sont apparues 4 jours après le début de traitement par fluoxétine. Il s'agit d'un cas avec un déchallenge positif (disparition des lésions constatées après arrêt de prise de fluoxétine). En vu des données disponibles, la fluoxétine a sans doute joué un rôle dans l'apparition de SVCR.

Cas 2 :

Ce cas concerne une patiente âgée de 53 ans ayant des antécédents d'un syndrome anxio-dépressif depuis son adolescence et une hernie discale lombaire. Son traitement au long cours comprenait la fluoxétine 20mg depuis plusieurs années, oxycodone 80mg, Lyrica® (prégabaline) 100mg, lormétazépan 2mg, ésoméprazole et Abilify® (aripiprazole) 15mg depuis août 2018. Le 17 septembre, elle a présenté, au cours d'un effort de toux, l'apparition brutale d'une céphalée en coup de tonnerre, holocrânienne, intense durant quelques secondes puis une diminution rapide en intensité et non soulagée par de simple antalgique. A son

admission aux urgences, les examens réalisés s'orientaient plus vers une probable crise de migraine bien soulagée par l'ibuprofène. Cependant, les médecins suspectaient un début de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible non visible aux imageries. La fluoxétine et l'aripiprazole ont été arrêtés.

Le diagnostic de SVCR n'est pas démontré par l'imagerie cérébrale. Les médecins ont cependant émis l'hypothèse d'un possible SVCR à cause de la clinique (céphalées en coup de tonnerre). La fluoxétine aurait joué un rôle dans la survenue de ces céphalées. L'évolution n'est pas connue.

Cas 3 :

Stacy Lenger et al.2014 [43].

Ce cas concerne une femme âgée de 33 ans qui a développé une céphalée occipitale sévère en post-partum, 9 jours après une césarienne. Elle avait des antécédents de trouble obsessionnel compulsif, pour lesquels elle prenait 40 mg de fluoxétine par jour tout au long de sa grossesse. Le 13ème jour après accouchements, elle a souffert de céphalées en coup de tonnerre avec une intensité maximale atteinte 1 minute après son apparition, associées à des nausées et des vomissements et non soulagées par les antalgiques. Elle s'est présentée au service des urgences avec une hypertension, contrôlée par la nimodipine et le labétalol. Une angiographie cérébrale a été réalisée et a révélé de multiples zones de rétrécissement segmentaire et de dilatation des artères cérébrales. Le diagnostic de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible est alors suggéré. La nimodipine a été remplacée par le vérapamil en raison d'une réaction allergique. Ses symptômes se sont rapidement améliorés et elle a été libérée le 5ème jour. Une angiographie de contrôle à 3 mois a montré une résolution complète de la vasoconstriction. Ce qui a confirmé le diagnostic de SVCR.

Au total, il s'agit d'un de SVCR survenue chez une patiente en post-partum, connu d'être un facteur étiologique. Association de 2 facteurs de risque qui ont probablement été la cause de survenue de SVCR. La fluoxétine aurait joué un rôle dans la précipitation de SVCR qui a été administré tout au long de la grossesse. La chronologie de fluoxétine n'est pas rapportée. Aussi, il n'est pas rapporté si le traitement a été arrêté.

Cas 4 :

Freitas J, et al.2008 [44].

Ce cas concerne une femme âgée de 48 ans ayant comme antécédent une dépression. Elle était traitée par la sibutramine et la fluoxétine initié à une date inconnue. La patiente a été admise à l'hôpital pour une céphalée holocraniale d'intensité modérée à sévère associée à une aphasie

motrice. Une tomographie cérébrale a été réalisée démontrant des lésions vasculaires démyélinisantes. L'IRM réalisée ultérieurement a montré la présence de multiples lésions hypointenses sur T1 de prédominance ventriculaire. Face à la suspicion d'un syndrome sérotoninergique, la fluoxétine et la sibutramine ont été arrêtées avec une amélioration significative des symptômes associés. L'angiographie cérébrale était sans anomalie particulière. Cependant, un diagnostic de syndrome sérotoninergique induit par le syndrome de Call-Fleming a été posé. L'évolution était favorable.

L'auteur a évoqué une interaction médicamenteuse entre la fluoxétine et la sibutramine entraînant un syndrome sérotoninergique. Cette interaction est décrite dans le RCP de fluoxétine. En effet, il est noté que l'administration concomitante de fluoxétine avec d'autres médicaments sérotoninergiques (sibutramine) peut augmenter le risque de survenue de syndrome sérotoninergique.

Au total, le diagnostic de SVCR n'est pas démontré par l'imagerie mais seulement suggéré par le médecin rapporteur. Les données disponibles sont jugées insuffisantes pour évaluer le lien de causalité entre la survenue d'un possible SVCR et la prise de fluoxétine.

Remarque : la sibutramine a été retirée du marché en 2010, en France, pour raison de pharmacovigilance.

Cas 5 :

Ce cas concerne un homme âgé de 57 ans qui a présenté une céphalée postérieure gauche associée à des troubles visuels. Il était traité par la fluoxétine depuis le 20/11/2015. Une hémianopsie homonyme droite a été décelé lors de son hospitalisation. Le scanner cérébral ne retrouve pas d'hémorragie intracrânienne ou d'AVC. L'IRM était compatible avec une maladie bénigne des petits vaisseaux sans autre particularité. L'écho-Doppler a démontré la présence de plaques calcifiées sténosante au niveau des artères carotides communes. Le traitement par fluoxétine a été arrêté. Il a été diagnostiqué pour un SVCR le 02/012/016, soit 43 jours après le début de traitement par la fluoxétine. Un suivi à 5 mois a montré une amélioration complète des symptômes.

Au total, il s'agit d'un probable cas de SVCR avec un déchallenge positif. Cependant, le diagnostic de SVCR n'est pas réellement démontré par l'imagerie cérébrale (pas de sténoses multiples).

Le rôle de fluoxétine ne peut pas être exclu. A noté que bupropion (non suspecté) était associé à la fluoxétine, 2 molécules vasoactives.

Cas 6 :

Chen R, et al.2015 [45].

Ce cas concerne une femme âgée de 53 ans ayant des antécédents de trouble dépressif majeur. Elle prenait un traitement par la fluoxétine 80 mg par jour pendant près de 2 ans. Elle s'est présentée aux urgences suite à l'apparition brutale de céphalées sévères associées à des vomissements. La tomodensitométrie a mis en évidence une hémorragie sous-arachnoïdienne corticale dans le lobe frontal gauche. L'angiographie cérébrale montrait un vasospasme cérébral diffus. Les céphalées se sont aggravées par la suite suivi d'une faiblesse de la jambe droite. Un scanner est alors réalisé et a révélé un hématome intracérébral au niveau de la région parasagittale droite. Quatre jours plus tard, la patiente a présenté un saignement gastro-intestinal. Une angiographie abdominale a été réalisée et a démontré une vasoconstriction de l'artère hépatique. La ponction lombaire était normale et le bilan rhumatologique était négatif. Sur le plan clinique, elle a été diagnostiquée avec un syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible lié à l'utilisation de la fluoxétine, compliqué par une hypertension intracrânienne et une HSA. L'évolution était favorable après l'arrêt du traitement par la fluoxétine et l'administration d'un traitement symptomatique. Un retour à domicile a été programmé par la suite. À la sortie, elle ne présentait que des déficits moteurs minimes. Quatre mois plus tard, lors de la visite de suivi, les déficits neurologiques se sont complètement résolus. Cependant, l'angiographie de contrôle n'a pas été réalisée et le diagnostic de SVCR n'est donc pas confirmé par la réversibilité des sténoses. Néanmoins, la clinique et les vasospasmes initialement retrouvés suggèrent qu'il s'agit d'un SVCR.

Au total, un probable cas de SVCR lié à la prise de fluoxétine, le seul médicament suspecté. Il s'agit d'un cas avec un déchallenge positif. L'auteur impute ce cas à la fluoxétine. Le lien de causalité était évalué comme probablement lié au traitement.

c. PAROXETINE :

Cas 1 :

Noskin O et al. 2006 [46]

Ce cas, issu de la littérature, concerne une patiente âgée de 41 ans qui a présenté une vasoconstriction cérébrale réversible (syndrome de Call-Fleming) lors de l'utilisation de paroxétine 30 mg.

La patiente, ayant des antécédents d'hypothyroïdie et de dépression, a développé des céphalées violentes trois semaines avant son admission. Elle a été admise aux urgences avec une agitation,

une faiblesse et engourdissement des membres supérieurs et inférieurs gauche, ainsi que des troubles de la vision pendant cinq jours. Elle prenait de la lévothyroxine 200µg par jour et de la paroxétine 30 mg par jour. La ponction lombaire, la tomodensitométrie (TDM) cérébrale, l'IRM et l'angiographie par résonance magnétique (ARM) étaient normales. Cependant, les céphalées ont persisté.

Suite aux examens neurologiques, on retrouve une altération bilatérale du champ visuel et une hémiplégie gauche. L'IRM cérébrale retrouve un infarctus aigu dans les régions bilatérales occipitale et frontopariétale droite. L'ARM a mis en évidence une irrégularité diffuse de la circulation intracrânienne évoquant une vasculite. L'échocardiographie transœsophagienne (TEE) et le doppler carotidien étaient normaux. Une recherche de toxiques urinaires a mis en évidence la prise de cannabis. Le diagnostic de SVCR a été envisagé. Par la suite, un traitement par nimodipine est administré et la paroxétine est arrêté. Les céphalées ont disparu et sa vision s'est progressivement améliorées. L'ARM de contrôle à six jours après l'admission a montré une nette amélioration de la vasoconstriction.

Au total, l'auteur suggère que la prise de paroxétine aurait joué un rôle dans la précipitation de SVCR. Il s'agit d'un cas avec un déchallenge positif. A noter que le cannabis constitue un autre facteur ayant pu aussi précipiter la survenue de l'effet indésirable.

Cas 2 :

Imteyaz H, Sparr SA. 2014 [47].

Ce cas concerne une patiente âgée de 55 ans qui a présenté un syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible après le début du traitement par la paroxétine.

La patiente ayant comme antécédents une hypertension, une dépression, une méningite virale et un problème de toxicomanie. À une date inconnue, la patiente a commencé le traitement par la paroxétine à une dose de 30 mg. La dose de paroxétine était passée de 30 mg à 40 mg. Deux semaines après l'augmentation de la dose, la patiente a manifesté des céphalées brutales bilatérale, temporale et occipitale, avec photophobie, qui ont duré environ 45 minutes. Le lendemain, elle a eu un deuxième épisode de céphalées en coup de tonnerre, ce qui a motivé son admission à l'hôpital. L'examen n'a révélé aucun déficit neurologique. Le scanner cérébral retrouve une hémorragie sous-arachnoïdienne bilatérale sur la convexité des lobes frontaux. L'angiographie cérébrale a démontré des sténoses d'aspect « chapelet de saucisses » (rétrécissement et dilatation) au niveau des artères cérébrales antérieures bilatérales, des artères cérébrales moyennes et des artères cérébrales postérieures. Aucun anévrisme n'a été identifié. L'angiographie était compatible avec le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible

(RCVS), qui est probablement déclenché par la paroxétine. Son traitement a été arrêté et la patiente a été traitée par le vérapamil. L'évolution était favorable.

Au total, sur la base de la chronologie des événements, le rôle causal de la paroxétine dans la survenue de SVCR est considéré comme probable. En effet, l'augmentation de la dose serait un facteur déclencheur des céphalées en coup de tonnerre. De plus, l'angiographie a démontré cet aspect spécifique en « collier de perle » de la vasoconstriction cérébrale diffuse. Cependant, ses antécédents de toxicomanie doivent être pris en considération et ne peuvent pas être négligés.

Cas 3 :

Nogueira RC, et al. 2014 [48].

Ce cas, issu de littérature, décrit la survenue d'un syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR) chez une patiente âgée de 66 ans qui a été traitée par la paroxétine. Elle a comme antécédent une hypertension. À une date inconnue, la patiente a débuté un traitement par chlorhydrate de paroxétine 40 mg par jour. A un délai inconnu après le début du traitement, la patiente a développé des céphalées brutales et une faiblesse musculaire. L'examen neurologique a révélé une hémiparésie complète droite et une perte sensorielle droite. La tomodensitométrie a montré une hémorragie frontale gauche et pariétale. Une angiographie cérébrale a mis en évidence de multiples spasmes artériels de la circulation antérieure. Le Doppler transcrânien a révélé un vasospasme cérébral des artères cérébrales moyennes et antérieures. La patiente a été prise en charge avec une amélioration progressive des symptômes.

L'auteur a considéré que les événements étaient probablement liés au traitement par paroxétine et a déclaré: "Bien que les caractéristiques étiologiques et pathologiques du SVCR n'aient pas encore été complètement élucidées, des altérations du tonus vasculaire ont entraîné les modifications artérielles transitoires observées. Le SVCR et l'usage des médicaments antidépresseurs sérotoninergique ont été reconnus".

Au total, au vu des informations fournies, le rôle de la paroxétine dans la survenue de SVCR est probable.

Cas 4 :

Ce cas concerne une patiente traitée par paroxétine 40 mg par jour, alprazolam 1,25 mg par jour, mirtazapine 15 mg par jour et lormetazepam. Le 21/03/2018, la patiente est retrouvée inconsciente (glasgow 3/15) après une intoxication médicamenteuse volontaire avec ingestion supposée de 30 comprimés d'alprazolam, 32 comprimés de mirtazapine, 15 comprimés de paroxétine et 14 comprimés de lormetazepam. La patiente a été prise en charge en réanimation du 21 au 23/03. Son traitement par mirtazapine est repris avec la posologie suivante : 15 mg par

jour le 23 et le 24/03 puis 30 mg par jour jusqu'au 02/04. Des substituts nicotiniques (nicopass comprimé et patch nicotinique) sont prescrits pour un sevrage tabagique. Un seul patch est posé le 31/03. Le 26/03 la patiente a présenté une céphalée brutale holocranienne sans franc élément déclencheur, survenue de mouvements d'allure clonique sans perte de contact et une hypertension artérielle. Une hémorragie sous-arachnoïdienne est alors suspectée. Le 30/03, la patiente a manifesté un nouvel épisode de céphalées en coup de tonnerre, soulagé par Laroxyl® (amitriptyline). Des examens complémentaires sont réalisés : le Doppler transcrânien, réalisé le 03/04 a retrouvé un vasospasme des artères cérébrales, et confirmé le 05/04. Artériographie cérébrale a mis en évidence de multiples sténoses artérielles corticales évoquant un SVCR, avec un petit anévrisme sacciforme de 2,5 mm. L'IRM cérébrale était normal. La recherche de toxiques urinaires était négative. La patiente a reçu un traitement par nimotop (nimodipine) et Laroxyl® (75 mg/j), et a été poursuivi à domicile.

Au total, il s'agit d'un cas de SVCR chez une patiente traitée par plusieurs médicaments vasoactifs (paroxétine, mirtazapine et substituts nicotiniques). De plus, elle a fait une overdose intentionnelle (surdosage) qui a probablement joué un rôle dans la précipitation et la survenue de SVCR.

Le rôle de paroxétine seul dans la survenue de SVCR ne peut pas être exclu. Cependant, il existe plusieurs facteurs confondants dont la prise de mirtazapine et de substituts nicotiniques. A noté que le diagnostic de SVCR n'est pas confirmé par une ARM.

d. CITALOPRAM :

Cas 1 :

Rozen T.D. et al. 2013 [49].

Ce cas concerne une femme âgée de 46 ans qui a manifesté un possible syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible, une acalculie et céphalées sévères sous citalopram.

La patiente a présenté des céphalées quotidiennes apparues il y a 13 mois. Ces céphalées débutaient par une intensité maximale sans latence pendant 24 heures, de type coup de tonnerre et décrites comme le pire mal de tête de sa vie. Elles étaient associées à des vomissements, des vertiges, des nausées et photophobie. Puis régressaient en intensité, sans disparaître complètement. Une IRM a été réalisé 7 jours plus tard, et ne retrouve pas d'anomalie particulière. La patiente était sous traitement par citalopram au moment de l'apparition des céphalées. La date de début du traitement n'est pas rapportée. Elle souffrait également d'acalculie. Ses examens neurologiques et neurovasculaires étaient normaux. En effet, l'angiographie par tomodensitométrie des vaisseaux cérébraux n'a pas mis en évidence de

vasospasme ou de thrombose, de dissection ni d'anévrisme. La patiente a reçu un traitement symptomatique par topiramate et prednisone. Ce traitement était peu efficace et n'a pas permis la disparition des céphalées. La patiente a été diagnostiquée pour des céphalées quotidiennes persistantes de novo (NDPH). Cependant, un SVCR induit par le citalopram a été suspecté, sans le démontrer par l'imagerie cérébrale. Le citalopram a été arrêté. Un traitement par la nimodipine 30 mg a été administré. Par la suite, les céphalées ont disparu. Après 3 semaines de traitement par la nimodipine, son acalculie a disparu. La réduction de la dose de nimodipine a immédiatement provoqué une récurrence des céphalées, traitées à nouveau par nimodipine 30 mg. L'évolution était favorable.

Au total, il s'agit d'un probable SVCR induit par le citalopram. Cependant, l'imagerie cérébrale n'a pas mis en évidence les sténoses et le diagnostic de SVCR n'est pas confirmé.

Cas 2 :

John S, et al. 2013 [50].

Ce cas concerne une femme âgée de 57 ans. Parmi ses antécédents médicaux on note une dépendance chronique aux opiacés, traitée par buprénorphine, et une dépression, traitée par citalopram, bupropion et mirtazapine. La posologie de citalopram a récemment été augmentée, passée de 40 mg à 60 mg par jour. Par la suite, la patiente s'est présentée à un hôpital pour des vertiges depuis 4 jours. A son admission, elle a développé une confusion aiguë, suivie d'une crise convulsive. À l'examen clinique, elle était diaphorétique, fébrile, avec une tachycardie et une pression artérielle nettement instable, une rigidité et une hyperréflexie. Le scanner cérébral a montré des hypodensités pariéto-occipitales bilatérales. L'IRM a confirmé des infarctus pariétaux bilatéraux. Un scanner cérébral, réalisé 8 jours après le début des symptômes, a retrouvé de nouvelles lésions au niveau des lobes frontaux postérieurs. Une angiographie en TDM a démontré un rétrécissement important et diffus des vaisseaux sanguins dans la circulation postérieure. La nicardipine a été administrée dans l'artère carotide interne droite et gauche et l'artère vertébrale droite. Une légère amélioration des vasospasmes a été observée. Les antidépresseurs ont été arrêtés et la cyproheptadine a été instaurée pour traiter un possible syndrome sérotoninergique. Elle a également bénéficié d'un traitement par vérapamil. Douze jours après l'apparition des symptômes, une nouvelle angiographie cérébrale a été réalisée et a révélé une amélioration des rétrécissements dans tous les territoires vasculaires. Son état s'est alors amélioré. L'ARM de contrôle à 26 jours était normale. L'évolution était favorable.

Au total, il s'agit d'un cas de SVCR compliqué par un AVC multiple et provoqué probablement par la prise multiple d'antidépresseurs (citalopram, mirtazapine et bupropion), molécules vasoactives qui auraient précipité la survenue de SVCR. Cependant, l'augmentation récente de

la dose de citalopram a probablement été un facteur déclencheur des événements. Il s'agit d'un cas avec un défi positif. Le diagnostic de SVCR est confirmé par l'angiographie de contrôle démontrant la réversibilité des vasospasmes et traité par les inhibiteurs des canaux calciques (verapamil et nicardipine).

Cas 3 :

Asi K et al. 2013 [51].

Ce cas concerne une femme âgée de 45 ans ayant des antécédents de migraine, de tabagisme actif et de dépression. Elle était traitée par le citalopram au long cours et par la dihydroergotamine. Elle s'est présentée aux urgences à cause des migraines. Elle était confuse. Une IRM et une ARM ont été réalisées, démontrant des irrégularités de calibre des artères cérébrales avec un signal anormalement élevé dans la fosse postérieure, compatible avec un AVC. La ponction lombaire était normale (pas d'hémorragie). L'angiographie cérébrale conventionnelle a montré un rétrécissement segmentaires important des vaisseaux. Du verapamil par voie intraradiale a été injecté. Il a été constaté une amélioration légère à modéré des vasospasmes. Des corticostéroïdes à forte dose ont également été administrés sans amélioration clinique. Une seconde IRM a montré de gros infarctus cérébraux bihémisphériques compliqués par une augmentation de la pression intracrânienne nécessitant un placement de drain extraventriculaire et une gestion agressive de la pression intracrânienne. L'évolution était défavorable (décès de la patiente).

Au total, il s'agit d'un cas mortel de SVCR compliqué par des AVC multiples chez une patiente sous citalopram au long cours et sous dihydroergotamine. L'association de 2 molécules vasoactives a sans doute joué un rôle dans la survenue d'un probable SVCR. En effet, la dihydroergotamine et le citalopram (ISRS) sont décrits dans la littérature comme étant un facteur déclencheur de SVCR. Le rôle de citalopram ne peut pas être exclu.

Cas 4 :

Richman J et al [52].

Ce cas concerne une femme âgée de 36 ans ayant manifesté un SVCR suite à la prise d'hydrochlorure d'oxymétazoline, duloxétine et citalopram. Elle avait des antécédents de dépression et de migraine. Elle a initialement présenté un mal de tête, une faiblesse de la jambe droite, qui a progressé en une faiblesse bilatérale des membres supérieurs et inférieurs. A son admission, l'angiographie cérébrale a démontré un rétrécissement diffus des vaisseaux. L'IRM a démontré des anomalies diffuses de la substance blanche et grise frontale, compatible avec un AVC. Une biopsie cérébrale a été réalisée et n'a pas mis en évidence de vascularite. Deux

ans plus tard, les céphalées brutales ont récidivé. La tomодensitométrie a révélé une petite hémorragie sous-arachnoïdienne. L'angiographie a, de nouveau, démontré un rétrécissement diffus des vaisseaux, qui, par la suite, a fini par se normaliser. Ce qui confirme le diagnostic de SVCR. L'auteur a considéré que les événements étaient liés au traitement par chlorhydrate d'oxymétazoline.

Au total, il s'agit d'un cas de SVCR compliqué par une HSA et confirmé par l'imagerie. On note que la prise concomitante d'oxymétazoline, duloxétine et citalopram a vraisemblablement joué un rôle dans la précipitation de SVCR. En effet, l'oxymétazoline est un facteur confondant car il est connu pour provoquer ce syndrome. Cependant, le rôle de citalopram et duloxétine dans la survenue de SVCR ne peut être exclu.

e. ESCITALOPRAM :

Cas 1 :

John S, et al. 2013 [50].

Ce cas concerne une femme de 45 ans ayant comme antécédents une dépression, une migraine et une endocardite infectieuse. Son traitement habituel était escitalopram 10 mg par jour et dihydroergotamine. Elle s'est présentée à l'hôpital pour des céphalées aiguës en coup de tonnerre et confusion. Trois semaines auparavant, elle avait eu un traumatisme crânien accidentel, traité par l'hydrocodone. A l'admission, son examen neurologique initial était normal, sans déficit neurologique focal. L'IRM initiale a montré des hyper-signaux T2 au niveau du cervelet, ressemblant au syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible. Une IRM cérébrale répétée à 2 jours a démontré une hyper-intensité focale en T2 dans l'espace sous-arachnoïdien pariétal bilatéral compatible avec une HSA. L'angiographie par résonance magnétique (ARM) a montré un rétrécissement des artères cérébrales antérieure et moyenne proximale. La patiente a été traitée, par la suite, par vérapamil et des corticostéroïdes pour une suspicion de SVCR. Au cours de son hospitalisation, elle a également eu des fièvres intermittentes pour lesquelles une antibiothérapie empirique contre une méningite avait été instaurée. Le LCR a mis en évidence une xanthochromie. Une recherche de toxiques urinaires a démontré la présence de tétrahydrocannabinol. Quatorze jours après l'apparition des symptômes, son état s'est aggravé avec une détérioration de son état mental, apparition de fièvre, une tachycardie, une rigidité et une hyperréflexie. L'IRM réalisée ce jour a révélé des infarctus aigus bilatéraux principalement dans la région pariéto-occipitale. L'escitalopram a vraisemblablement été arrêté. Une angiographie cérébrale à 16 jours a démontré un rétrécissement sévère et segmentaire des vaisseaux. La nicardipine a été administrée par voie

intra-artérielle et a entraîné une amélioration modérée des sténoses. Malgré les soins fournies, son état ne s'est pas amélioré et la patiente est décédée suite aux multiples infarctus cérébraux.

Au total, il s'agit d'un cas de SVCR compliqué par des AVC multiples et une HSA qui a mené au décès de la patiente. L'administration concomitante d'escitalopram et de dehydroergotamine a sans doute joué un rôle dans l'apparition et la précipitation de SVCR. De plus, la patiente consommait également du cannabis, connu pour être une cause de SVCR. Malgré l'administration des inhibiteurs calciques, l'état de la patiente ne s'est pas amélioré suivi d'une évolution défavorable (décès).

Cas 2 :

Kao R, et al. 2017 [53].

Ce cas est axé sur la survenue d'une cécité chez une patiente de 49 ans ayant fait une overdose intentionnelle par amlodipine, escitalopram et risperidone. Dans la partie discussion, l'auteur évoque une possible survenue de SVCR. En effet, l'imagerie cérébrale a retrouvé des sténoses au niveau des segments M2 et M3 de l'artère cérébrale moyenne. Une résolution des sténoses a été observée à 17 jours. L'évolution n'était pas favorable.

L'administration des médicaments vasoactifs aurait sans doute joué un rôle dans l'apparition de SVCR.

Cas 3 :

Higashiyama F. 2017 [54].

Ce cas concerne une femme âgée de 52 ans ayant des antécédents d'hypertension. La patiente a été admise aux urgences le 29 avril 2017 pour des convulsions. Lors de sa visite, un tomodensitomètre (TDM) a révélé une hémorragie méningée du cortex pariétal gauche. Dans un premier temps, l'angiographie tridimensionnelle par tomodensitométrie (3D-CTA) n'a pas mis en évidence d'anomalie vasculaire et aucun spasme cérébrovasculaire n'a été retrouvé. La patiente est mise sous perfusion de lévétiracétam et propofol, ce qui a permis une rémission des symptômes. Un traitement par nicardipine par voie IV a été mis en place suivi par un traitement symptomatique par haloperidol, lansoprazole, nitrazepam et diazepam. De ce fait, aucune convulsion n'est survenue. Le 09 mai 2017, une angiographie par résonance magnétique (ARM) réalisée 10 jours après l'admission a montré une vasoconstriction segmentaire des artères cérébrales. Le traitement par escitalopram est arrêté et l'évolution était favorable.

Dans ce cas, le seul médicament suspecté était l'escitalopram. La chronologie de la prise d'escitalopram n'est pas rapportée. Il s'agit d'un cas avec un déchallenge positif. Le diagnostic

de SVCR n'est pas confirmé par l'angiographie de contrôle. Cependant, l'arrêt d'escitalopram et l'administration d'un traitement symptomatique ont permis une rémission complète de la patiente.

Il s'agit d'un cas de SVCR compliqué par une HSA et des convulsions. Le lien de causalité entre la prise d'escitalopram et la survenue d'un probable SVCR est jugé comme lié au traitement.

Cas 4 :

Ce cas concerne une patiente de 60 ans, hospitalisée suite à des épisodes de céphalées brutales survenues le 24/03, le 30/03 et le 04/04 2017. Elle a comme antécédents une hypertension artérielle, un diabète de type II insulino-requérant depuis 2015, un tabagisme sevré, une hypothyroïdie substituée, un syndrome de Sjögren, une appendicectomie, une thyroïdectomie en 2010, une hystérectomie pour fibrome il y a 15 ans, une cholécystectomie et une dépression. Son traitement habituel comprenait : Inexium 20, Levothyrox 75, Forlax, paracétamol, Gliclazide 60, fosinopril 10, atorvastatine, metformine 1000, Lantus et Seroplex® 20 (escitalopram). A l'admission, son examen neurologique était normal (NIHSS=0). La TDM cérébrale sans injection a révélé un hématome sous cortical frontal gauche. L'angio-scanner cérébral et cervical était sans anomalie vasculaire sous-jacente, avec absence d'irrégularité de calibre des vaisseaux intracrâniens en faveur d'une vascularite ou d'un SVCR. L'IRM cérébrale réalisée le 04/04 a mis en évidence une hémorragie méningée bilatérale corticale, un hématome lobaire frontal gauche et une ischémie punctiforme dans le territoire de l'artère cérébrale antérieure droite. Une nouvelle ARM cérébrale réalisée en ville ne retrouve pas d'anomalie visualisée. Cependant, un possible syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible est suggéré en raison de 3 épisodes de céphalée brutale le 24/03, le 30/03 et le 04/04, dans un contexte émotionnel. Le traitement par Seroplex® est arrêté courant mai 2017. Elle a été également traitée par Nimitop. L'évolution était favorable

Il s'agit d'un possible cas de SVCR compliqué par une HSA et un AVC, suite à des céphalées brutales survenue dans un contexte émotionnel. L'ARM n'a pas démontré de vasospasmes des artères cérébrales pour poser le diagnostic de SVCR. L'escitalopram était le seul traitement suspecté. Il s'agit d'un cas avec un déchallenge positif. Le lien de causalité entre la survenue d'un possible SVCR et l'escitalopram est jugé comme probable. Il n'y a pas de facteurs confondants décrits.

Cas 5 :

Ce cas concerne une patiente âgée de 78 ans. La patiente était suivie pour un adénocarcinome papillaire séreux d'origine ovarienne stade IIIc et traitée par une chimiothérapie associant paclitaxel et carboplatine puis par carboplatine et Avastin® (bévacicumab). La patiente a reçu trois cures de chimiothérapie les 06 juillet, 27 juillet et 17 août 2016 puis uniquement Avastin® le 07 septembre 2016. Le 27 septembre, la patiente a présenté un tableau neurologique avec des céphalées en coup de tonnerre. L'imagerie cérébrale a permis d'éliminer une thrombophlébite cérébrale, un anévrisme et une hémorragie méningée. La ponction lombaire ne retrouvait pas de cellule tumorale en rapport avec une méningite carcinomateuse ni de Xanthochromie. Les symptômes se sont améliorés suite à une corticothérapie. L'IRM cérébrale, réalisée le 10 octobre, ne retrouvait pas d'aspect en faveur d'un AVC, ni d'épaississement méningé ni d'aspect de métastase cérébrale. Sur le plan sémiologique, un syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible a été évoqué au vu de la sémiologie et des examens complémentaires lors de la consultation neurologique et le rôle d'Avastin® a été envisagé. Sur le plan chronologique, la perfusion d'Avastin® avait été réalisée 20 jours avant l'apparition des céphalées. A noter que la patiente était aussi traitée par escitalopram depuis début 2016.

Au total, il s'agit d'un probable cas SVCR évoqué lors du diagnostic. Cependant, les méthodes de diagnostic ne sont pas décrites. En vue de la chronologie des événements, l'escitalopram aurait joué un rôle dans la précipitation de SVCR.

Cas 6 :

Raven M, et al. 2016) [55].

Ce cas concerne une femme de 45 ans ayant des antécédents de dépression et d'anxiété. A une date inconnue, elle a manifesté des céphalées bifrontales sévères, avec une intensité maximale (10/10). Ces céphalées ont soudainement débuté en essayant d'aller à la selle, et étaient associées à des nausées, vomissements, une phono/photophobie et des troubles visuels transitoires. Son traitement habituel comprenait l'escitalopram, la trazodone et l'estradiol. À l'admission, l'examen clinique était sans anomalie. La tomographie cérébrale et l'analyse du LCR étaient normales. Par la suite, elle a été renvoyée à son domicile. La patiente est retournée 4 fois aux urgences au cours de la semaine qui a suivi, souffrant de céphalées sévères provoquées par la manœuvre de Valsalva. Elle a été admise au service de neurologie pour une évaluation plus approfondie. Le scanner et l'IRM étaient normaux. Neuf jours plus tard, elle était confuse et a souffert d'une perte de vision survenue quelques minutes à quelques heures après les céphalées. Une hémianopsie homonyme gauche a été diagnostiquée. L'ARM était sans particularité. Cinq jours plus tard, la patiente présentait une aggravation aiguë des céphalées

associées à une aphasie et une diminution de la vision. L'ARM a démontré de multiples sténoses des artères intracrâniens avec une diminution de la perfusion cérébrale. Une IRM a révélé des anomalies bilatérales au niveau de la région occipitale. Le traitement par escitaloprame, trazodone et estradiol est arrêté. Un traitement par la nimodipine 60 mg est administré par la suite. Une amélioration des symptômes a été observée. A la sortie, elle a été mise sous verapamil 80 mg 3 fois par jour. L'ARM de contrôle réalisée 6 semaines après a démontré une amélioration des sténoses. L'évolution était favorable à 8 mois de suivi avec disparition totale des céphalées et les déficits neurologiques.

Au total, il s'agit d'un cas de SVCR sous escitaloprame. Ce médicament a sans doute joué un rôle dans l'apparition de ce syndrome. L'auteur explique qu'il s'agit probablement d'un cas de SVCR secondaire à la prise d'escitaloprame. A noté que la trazodone pourrait être considérée comme un facteur confondant (molécule vasoactive).

Trazodone : elle possède une activité anti-sérotonine ou une activité sérotonine-mimétique ; cette dernière est vraisemblablement liée à une inhibition sélective de la recapture de 5-H.T.

2. IRSNA :

a. VENLAFAXINE :

Cas 1 :

Noskin O et al. 2006 [46].

Ce cas, issu de la littérature, concerne une femme âgée de 45 ans ayant des antécédents de dépression et de tabagisme actif à 40 paquets années (sevré 5 ans auparavant). Elle s'est présentée avec un mal de tête modéré durant une semaine, suivi d'une faiblesse aiguë du membre inférieur gauche. Elle prenait 300 mg de venlafaxine par jour au cours des années précédentes et 3 comprimés par jour de Vicoprofen (bitartrate d'hydrocodone) pour traiter une lombalgie chronique. Sa pression artérielle était normale. Son état mental et son nerf crânien étaient intacts. L'examen neurologique a révélé une diminution de la puissance des membres inférieurs (4/5) avec une hyperréflexie diffuse et une augmentation modérée du tonus du membre supérieure gauche. Elle ne présentait pas de faiblesse apparente des membres supérieurs ni de déficit cérébelleux. L'IRM a révélé un infarctus ischémique parasagittal bilatéral. L'angiographie par résonance magnétique (ARM) a mis en évidence de multiples sténoses sévères de la grande artère évoquant une vascularite. Le doppler transcrânien (TCD) a démontré une augmentation de la vitesse de perfusion des artères cérébrales au niveau du cercle de Willis. Une recherche de toxiques urinaires n'a pas révélé la présence d'amphétamines, de phencyclidine, de cannabinoïdes ou de cocaïne (facteur de risque). Le doppler carotidien et l'échocardiogramme transoesophagien étaient normaux. La ponction lombaire (LP) n'a pas

révélé de pléocytose ni d'hémorragie. En l'absence de toute autre cause évidente de SVCR, la venlafaxine a été immédiatement arrêtée. Trois jours plus tard, une ARM de contrôle montre une amélioration de la vasoconstriction. Trois semaines plus tard, l'ARM et le TCD étaient normaux, ce qui a confirmé le diagnostic de SVCR. L'évolution était favorable. La patiente n'a repris aucun antidépresseur et n'a présenté aucun nouveau symptôme focal après 6 mois de suivi.

Au total, la survenue du SVCR est probablement liée à la prise de venlafaxine, le seul médicament suspecté. Il s'agit d'un cas avec un déchallenge positif. La patiente ne présente pas d'autres facteurs de risques qui pourraient précipiter la survenue de SVCR.

Cas 2 :

Moghimi N, et al. 2015 [56].

Il s'agit d'un cas issu de la littérature. Ce cas concerne une femme âgée de 43 ans qui a manifesté des céphalées en coup de tonnerre pendant 7 jours. L'examen neurologique était sans anomalies particulières. Les résultats des imageries cérébrales étaient tous normaux. L'analyse du LCR ne retrouve pas de signe de xanthochromie. L'angiographie a révélé un aspect « en collier de perles » des artères cérébrales au niveau de l'artère cérébrale antérieure segment A2, l'artère cérébrale moyenne segment M2, l'artère cérébelleuse postérieure et l'artère cérébrale postérieure. Le traitement par venlafaxine a été arrêté progressivement par la suite. L'angiographie de contrôle à 6 semaines a montré une résolution complète des vasospasmes ce qui a confirmé le diagnostic de SVCR.

Au total, il s'agit d'un cas de SVCR avec un déchallenge positif. La survenue de l'effet est probablement imputable à la prise de venlafaxine, en l'absence d'autres facteurs étiologiques.

Cas 3 :

Ce cas concerne une patiente âgée de 20 ans, aux antécédents de troubles bipolaires avec tentative d'autolyse et d'hallucinations auditives, de consommation d'alcool occasionnelle et de tabagisme actif à 3 paquets années. Son traitement habituel comprenait : Depamide (valpromide), Lepticur (Chlorhydrate de tropatépine), Loxapac (loxapine), Valium (diazépam) au long cours et Effexor (venlafaxine) depuis janvier 2015. Le 13 mai 2015, c'est à dire 5 mois après l'initiation de venlafaxine, la patiente a souffert d'une céphalée frontale avec des troubles visuels, puis d'une récurrence avec notion d'hémiplégie gauche 2 jours après. L'IRM cérébrale a retrouvé un œdème cytotoxique fronto-pariéto-occipital bilatéral en rapport avec une probable leucopathie postérieure réversible (PRESS syndrome). L'ARM cérébrale a retrouvé un aspect de vasoconstriction cérébrale diffuse. Un éventuel diagnostic SVCR a été considéré. Par la suite, un traitement par nimodipine est administré et la venlafaxine est arrêtée, remplacé par

ATHYMIL (miansérine). Les céphalées ont régressé sous traitement antalgique simple. Depuis, la patiente n'a présenté aucune récurrence. L'imagerie cérébrale de contrôle réalisée le 27 août 2015 a confirmé la parfaite réversibilité des sténoses puisqu'il n'y a plus aucune anomalie de signal et que les vaisseaux ont à nouveau retrouvé un calibre régulier.

Au total, au vu de la chronologie des événements, la survenue de SVCR est probablement liée à la prise de venlafaxine. Une résolution complète des sténoses sans récurrence a été observée à l'arrêt de traitement.

Cas 4 :

Davies G et al. 2013 [57].

Ce cas concerne une femme de 55 ans ayant présentée une céphalée occipitale intense, associée à une amnésie antérograde. Elle avait comme antécédent un cancer du sein, traité avec succès. Elle a débuté un traitement par venlafaxine, quelques mois auparavant avant l'apparition des céphalées, pour contrôler les bouffées vasomotrices associées au tamoxifène. A l'admission, le LCR était normal. L'imagerie cérébrale a retrouvé une petite hémorragie sous-arachnoïdienne. Sur le plan clinique, la patiente était somnolente et désorientée, avec des difficultés pour trouver les mots, mais aucun signe focal. Par la suite, elle a fait une crise tonico-clonique généralisée et a été traitée par la phénytoïne. Les céphalées ont persisté. L'ARM a mis en évidence une vasoconstriction des artères cérébrales postérieures, moyennes et antérieures. Le diagnostic de SVCR compliqué par une HSA a été évoqué. La venlafaxine a été arrêtée. Une IRM de contrôle à 3 mois et à 12 mois ne révèle pas d'aggravation de son état. L'évolution était favorable mais la patiente a gardé quelques séquelles. Bien que l'angiographie de suivi n'ait pas été réalisée (refus de la patiente), le tableau clinique et radiologique était suffisant pour poser le diagnostic de SVCR.

L'auteur cite que les IRSNA ont récemment été identifiés comme agent précipitant.

Au total, sur la base des informations disponibles et de la chronologie des événements, le lien de causalité entre la survenue de SVCR et venlafaxine a été évalué comme possible.

b. DULOXÉTINE :

Cas 1 :

Ce cas concerne un homme âgé de 67 ans ayant comme antécédents médicaux une prostatectomie, une lymphadénectomie en 2013 suite à un cancer de la prostate et une dépression. Les médicaments concomitants étaient le pantoprazole, l'oxazépam, le baclofène et l'extrait de ginkgo biloba. À une date inconnue, le patient a débuté un traitement par duloxétine (Cymbalta) 60 mg par jour. En mai 2014, le patient a également commencé un traitement par

alprostadil (Caverject) 5ug par voie intraveineuse (3 doses au total, environ une tous les 10-15 jours), pour un problème d'érection. La dernière dose d'alprostadil a été administrée le 03 juillet 2014. Deux jours plus tard, le patient a été hospitalisée suite à l'apparition de céphalées brutales, de vertiges et de nausées. L'examen neurologique a retrouvé un nystagmus horizontal. La tomodensitométrie (CT) était négative pour les événements vasculaires cérébraux aigus mais révélait une possible lésion lacunaire pontique paramédiale gauche pour laquelle un effet possible n'était pas exclu. Un AVC est alors suspecté. L'examen clinique a révélé un léger hémisyndrome sensitif facio-brachio-crural gauche avec ataxie, dysmétrie gauche et rigidité nucale. Le nystagmus a été résolu. Une IRM est réalisée à la recherche d'un possible AVC ou une hémorragie sous-arachnoïdienne. L'analyse était négative pour ces deux hypothèses. La PL était également normale. Un SVCR (syndrome de Call-Fleming) a été suspecté. La duloxétine n'a pas été arrêtée.

Au total, le diagnostic de SVCR n'est pas démontré par l'angiographie cérébrale. La chronologie de prise de duloxétine n'est pas rapportée. De ce fait, il est difficile de juger le rôle causal de duloxétine dans la survenue des événements.

Cas 2 :

Ce cas concerne une femme âgée de 50 ans ayant des antécédents d'hyperthyroïdie, de diabète type 2 et de fibromyalgie. Ces médicaments concomitants comprenaient la prégabaline, la lévothyroxine, la trazodone, l'oxcarbazépine, l'oméprazole, l'atorvastatine, la cyclobenzaprine, le diclofénac, le colécalcifol, paracétamol, tramadol, lamotrigine, prométhazine et gabapentine. Elle a débuté la prise de duloxétine depuis le mois d'octobre 2010 pour traiter une fibromyalgie (elle a commencé par 60 mg, puis 120 mg, puis 60 mg puis 90 mg). Le 12 mai 2012, sa posologie était à 30 mg dans le but d'arrêter le traitement à cause de la prise de poids. En mars 2013, la patiente a manifesté des céphalées en coup de tonnerre suivi de vomissements sévères. Le scanner cérébral était normal. Les céphalées ont récidivé le mois suivant ce qui a motivé son admission aux urgences. L'IRM a retrouvé un infarctus cérébral. Une angiographie est alors réalisée et le médecin a conclu qu'il s'agit d'un SVCR. La duloxétine est arrêtée. La patiente a été traitée par vérapamil. L'évolution était considérée comme résolue pour l'événement SVCR avec séquelle.

Au total, il s'agit d'un probable cas de SVCR compliqué par un AVC. Le diagnostic n'est pas confirmé par l'angiographie de contrôle. Le seul médicament suspecté était la duloxétine. Cependant, la trazodone est considérée comme un facteur confondant. Le rôle de duloxétine dans l'apparition de SVCR ne peut pas être exclu.

Cas 3 :

Ce cas concerne une patiente âgée de 60 ans ayant des antécédents médicaux de diabète, d'anxiété et de dépression. Le 30 mars 2015, la patiente a débuté un traitement par duloxétine (Cymbalta) 60 mg par jour. Après 28 jours de traitement, la patiente a manifesté des céphalées brutales et a été hospitalisée en unité de soins intensifs. A son admission, une tomographie et une échographie Doppler ont été réalisées. Des spasmes au niveau des artères cérébrales ont été observés. Un SVCR compliqué par une hémorragie cérébrale est alors suspecté. Le 07 mai 2015, la patiente a été libérée. Le traitement par duloxétine est interrompu après l'hospitalisation. L'évolution était favorable.

Au total, le diagnostic de SVCR n'était pas confirmé par l'ARM de contrôle. Cependant, la clinique et les vasospasmes initialement observés sont compatibles avec un probable SVCR. La duloxétine était le seul médicament suspecté, avec un déchallenge positif. Il a donc probablement déclenché la survenue de SVCR compliqué par une hémorragie cérébrale.

Cas 4 :

Ce cas concerne un homme âgé de 36 ans, ayant manifesté des céphalées de coup de tonnerre suite à un effort. En avril 2013, le patient a débuté un traitement par la duloxétine (cymbalta) 60 mg par jour pour traiter des douleurs chroniques au bas du dos et l'anxiété. Le 6 octobre 2013, environ cinq mois après le début du traitement par la duloxétine, le patient a manifesté des céphalées en coup de tonnerre qui ont récidivé le lendemain, ce qui a motivé son admission aux urgences. Une tomographie par émission de positons (CT/PET) et une IRM ont été réalisées. Les résultats étaient initialement sans anomalie particulière. Le patient a décrit ces céphalées comme si son cœur battait au niveau de sa gorge, et que les douleurs étaient si intenses qu'il avait l'impression qu'un prédateur lui mordait la tête. Trois jours après, les céphalées en coup de tonnerre ont encore une fois récidivé. L'imagerie cérébrale a, cette fois-ci, démontré des vasospasmes avec un aspect « d'un collier de perles ou des perles sur une ficelle ». Les céphalées ont persisté. Le patient a arrêté de prendre la duloxétine pendant 1 jour et son état s'est amélioré. Le médecin a conclu qu'il s'agit d'un SVCR et le traitement est définitivement arrêté. L'évolution était favorable. Cependant, le diagnostic de SVCR n'était pas confirmé par l'ARM de contrôle.

Au vu des éléments disponibles, il s'agit vraisemblablement d'un cas de SVCR (survenue de CCT récidivante + l'aspect spécifique des vasospasmes) et est probablement lié à la prise de duloxétine. En effet, elle était le seul traitement suspecté, on ne rapporte pas de facteur confondant et l'arrêt de traitement a permis une rémission des symptômes (déchallenge positif).

Cas 5 :

Ce cas concerne une femme âgée de 54 ans ayant présenté un SVCR compliqué par une hémorragie cérébrale. La patiente a débuté un traitement par duloxétine 60 mg 2 fois par jour il y a environ un mois. Deux semaines après le début de son traitement, elle a manifesté des maux de tête violents et persistants associés à des nausées et des vomissements. Elle a donc été admise à l'hôpital. A son arrivée, l'imagerie cérébrale a révélé une hémorragie subaiguë bilatérale atypique. L'angiographie cérébrale a démontré un vasospasme multiple, sans anévrisme. Le neurologue a posé le diagnostic de SVCR qui, pour lui, était dû à la prise de duloxétine. Le traitement est arrêté. L'évolution n'est pas connue.

A noté que la patiente a été traitée par citalopram auparavant. Elle prenait aussi l'amitriptyline.

Au total, il s'agit probablement d'un cas SVCR (diagnostic non confirmé) considéré comme lié à la prise de duloxétine. Cependant, le citalopram est considéré comme facteur confondant et aurait aussi joué un rôle dans la précipitation de ce syndrome.

c. MILNACIPRAN :

Il concerne une femme âgée de 66 ans qui était traitée depuis le 01 novembre 2012 pour un syndrome dépressif par Ixel 25mg (milnacipran) et Depamide 300mg (valpromide). Elle a pris une fois un sachet de Fervex le 15/10/2015 pour un rhume. Le 11/11/2015, la patiente a subi un choc émotionnel puis elle a présenté des céphalées en coup de tonnerre à répétition (4 épisodes) entre le 11 et le 13/11/2015. L'IRM cérébrale, réalisée le 16/11/2015, a révélé une hémorragie méningée de la convexité droite. Elle a été hospitalisée en réanimation par la suite. L'échographie doppler des troncs supra-aortiques, réalisée le 18/11/2015 a révélé de multiples sténoses artérielles intra et extra-crâniennes avec une dissection carotidienne bulbaire droite. Le traitement par milnacipran est arrêté le 16/11/2015. La patiente a été libérée sous nimodipine le 23/11/2015. L'évolution n'est pas connue.

Au total, il s'agit d'un probable cas de SVCR compliqué par une HSA et une dissection carotidienne. Le diagnostic de SVCR n'est pas confirmé par l'ARM de contrôle. Cependant, il s'agit probablement d'un SVCR au vu de la clinique (céphalées en coup de tonnerre à répétition) et des sténoses retrouvées au niveau de la circulation cérébrale. Le lien de causalité entre la survenue de SVCR et la prise de milnacipran est jugé comme possible.

3. AUTRES ATD :

a. BUPROPION :

Cas 1

Ce cas concerne une femme (âge non rapporté), infirmière de profession, qui a signalé la survenue d'un syndrome de Call-Fleming après avoir pris Wellbutrin (hydrochlorure de bupropion). La date de la prise du médicament ainsi que l'indication ne sont pas rapportées. À une date inconnue après le début du traitement par bupropion, la patiente a manifesté un syndrome de Call-Fleming. Par la suite, la patiente a été hospitalisée pendant 3 semaines. L'infirmière a estimé que la survenue de SVCR était presque certainement liée à la prise de bupropion. Elle a également signalé que les médecins de l'hôpital avaient attribué ce syndrome à son utilisation de bupropion. L'évolution n'est pas connue.

Au total, selon le rapport de l'infirmière, il s'agit d'un probable cas de SVCR lié à la prise de bupropion. Cependant, ce cas n'est pas assez documenté pour évaluer le lien de causalité entre la survenue de l'effet et la prise de bupropion. La chronologie ainsi que l'évolution ne sont pas rapportées.

Cas 2

Ce cas concerne une femme de 42 ans ayant des antécédents d'asthme, de fibromyalgie et d'un syndrome de fatigue chronique. Le 21/12/2017, elle a débuté un traitement par Voxra 150 mg (bupropion) pour soulager l'anxiété. La patiente a expliqué, qu'immédiatement après la prise de son traitement, elle a manifesté une céphalée insupportable. Elle a, par la suite, consulté son médecin qui lui a demandé d'arrêter bupropion. L'évolution était considérée comme résolue avec séquelle.

Au total, elle a été diagnostiquée pour un SVCR et une hypoxie cérébrale. Cependant, les résultats de l'imagerie cérébrale et la démarche pour arriver à ce diagnostic ne sont pas décrits dans le narratif. A noter que la chronologie est très suggestive pour les céphalées sévères (un symptôme très commun dans le SVCR). Mais, il est difficile de se baser seulement sur ce symptôme pour conclure à un diagnostic de SVCR.

Ce cas est peu documenté pour évaluer le lien de causalité entre la survenue d'un possible SVCR et la prise de bupropion.

b. VORTIOXÉTINE :

Il concerne un homme de 40 ans ayant des antécédents d'insomnie chronique depuis l'enfance, un syndrome anxio-dépressif, une sociophobie depuis 2 ans (ne sort plus de chez lui, assez sédentaire) et un ulcère digestif. Parmi les facteurs de risque, on retrouve un tabagisme fluctuant depuis l'âge de 17 et une consommation régulière de cannabis, sevré le 22/09/2017. Son traitement habituel comprenait: Imovane (zopiclone) 7,5mg, Noctamide (lormétazepam) 1mg, Tercian (cyamémazine) 25mg, bromazepam 1/2 et Brintellix (vortioxétine) 10mg le matin depuis le 19/09/2017. A noté que ce patient était traité par venlafaxine depuis 2 ans et arrêté le 19/09/2017. Le 24/09, c'est à dire 5 jours après le début de traitement par vortioxétine, il a manifesté des céphalées explosives intenses durant 5 minutes, puis une diminution progressive pour rester en douleur de fond. Le 29/09, ces céphalées ont récidivé avec une intensité plus importante, associées à des troubles visuels "éclair". Les céphalées ont persisté depuis ce jour. Il a été admis aux urgences. A l'examen clinique, le patient était désorienté dans le temps mais pas dans l'espace. Le reste de l'examen neurologique était normal. Le scanner cérébral n'était pas en faveur d'une hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA). Des examens complémentaires ont été réalisés et l'angiogramme cérébral a révélé que certains calibres étaient discrètement irréguliers avec un rétrécissement segmentaire sans surcharge athéromateuse du tronc basilaire. L'IRM cérébrale du 02/10 n'a pas retrouvé de lésion ischémohémorragique récente et était sans signe d'HTIC. Les discrètes irrégularités de calibre du tronc basilaire et péri calleux droit ont été visibles au scanner. Les résultats de la ponction lombaire n'étaient pas en faveur d'une hémorragie méningée.

Au total, sur le plan neurologique, le patient a été hospitalisé dans le service pour une suspicion clinico-radiologique d'un SVCR. Le traitement par vortioxétine est arrêté. L'évolution était favorable.

Il s'agit d'un probable cas de SVCR suite à la prise de vortioxétine durant 5 jours. La chronologie et la sémiologie (IRS) était suggestive. Cependant, ce cas comporte plusieurs facteurs de risque comme la prise de venlafaxine (IRSNA) pendant 2 ans et la consommation de cannabis (connu pour être un facteur déclencheur).

Le rôle seul de vortioxétine dans la survenue de SVCR ne peut pas être clairement établi. Mais elle aurait joué un rôle dans la précipitation de SVCR. En effet, la prise de plusieurs molécules vasoactives était sans doute la cause de survenue de ce syndrome.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : TOUIL
Prénom : Hichem

Titre de la thèse : Antidépresseurs et Syndrome de Vasoconstriction Cérébrale Réversible (SVCR) : analyse de la base européenne de pharmacovigilance et de la littérature

Mots-clés : Syndrome de Vasoconstriction Cérébrale Réversible, antidépresseurs, revue de la littérature, pharmacovigilance

Résumé : Le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR) associe des céphalées aiguës, typiquement en coup de tonnerre, et une vasoconstriction diffuse et segmentaire des artères cérébrales, réversible en 1 à 3 mois. Plus de la moitié des cas de SVCR surviennent après consommation de substances vasoactives dont les antidépresseurs sérotoninergiques. Une requête Eudravigilance et une recherche bibliographique ont été menées pour étudier le lien de causalité entre le SVCR et les antidépresseurs. Au total, 53 cas de SVCR ont été retrouvés dans la base Eudravigilance et 122 cas dans la littérature en lien avec l'utilisation des antidépresseurs. Les deux classes les plus incriminées sont les ISRS et les IRSNA. L'analyse de ces cas a permis de confirmer ces deux classes comme agents causatifs possibles de SVCR. Actuellement, seule la sertraline liste cet effet indésirable comme possible dans son RCP. D'après les données Eudravigilance et la littérature, il est possible que le SVCR soit un effet de classe, observé avec l'ensemble des ISRS et IRSNA. Des investigations plus poussées doivent être menées pour clarifier leurs rôles favorisant dans le SVCR. Si le signal se confirme, une action réglementaire pour modifier le RCP de ces médicaments pourrait être demandée.

Membres du jury :

Président : Monsieur Thierry DINE, Professeur des Universités en Pharmacie Clinique – Université de Lille
PH, CH Loos-Haubourdin

Directeur de thèse : Dr GAUTIER Sophie, Pharmacien, MCU-PH, CHRU Lille

Membre extérieur : Dr MOREAU Fanny, Pharmacien, PH, CHRU Lille