

Vascularites du système nerveux central

H. de Boysson, C. Pagnoux, M. Zuber

Le diagnostic de vascularite du système nerveux central (SNC) est difficile et souvent posé par excès, en l'absence de confirmation histologique. Les manifestations cliniques des vascularites du SNC sont protéiformes et totalement non spécifiques. Les explorations radiologiques cérébrovasculaires, en particulier l'angio-imagerie par résonance magnétique et/ou l'artériographie cérébrale conventionnelle, peuvent montrer des images évocatrices à type de sténoses multifocales et/ou anévrismes multiples, mais là encore non spécifiques. Plusieurs autres diagnostics doivent être écartés, notamment un syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible et/ou des lésions d'athérosclérose intracrânienne, qui peuvent donner des aspects très similaires en imagerie. Seule une biopsie leptoméningée, rarement réalisée en pratique, peut confirmer le diagnostic de vascularite, mais ne permet pas toujours de déterminer son caractère primitif ou secondaire (à une maladie systémique ou une infection en particulier). Les vascularites cérébrales primitives restent exceptionnelles, de causes et mécanismes totalement inconnus, plus de 50 ans après leurs premières descriptions. L'exclusion de tous les diagnostics différentiels et causes secondaires de vascularite du SNC est indispensable, mais peut être complexe, d'autant que la mise en route d'un traitement adapté ne doit pas être trop retardée. Même si le pronostic de ces vascularites cérébrales primitives est meilleur aujourd'hui qu'il y a 50 ans, grâce à l'utilisation des corticostéroïdes et immunosuppresseurs, les séquelles cognitives sont fréquentes. Des études multicentriques prospectives sont nécessaires maintenant afin de définir le schéma thérapeutique optimal, adapté en fonction des caractéristiques de chaque patient.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Vascularite ; Système nerveux central ; Cerveau ; Angéite cérébrale ; Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible

Plan

■ Introduction	1
■ Manifestations cliniques, anomalies biologiques et radiologiques	2
Présentation clinique	2
Examens biologiques	3
Examens neuroradiologiques	4
Autres examens complémentaires	6
Biopsie cérébrale (ou leptoméningée)	6
■ Diagnostics différentiels	6
Démarche diagnostique	6
Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible	7
Autres pathologies pouvant mimer une vascularite cérébrale	8
■ Vascularites secondaires du système nerveux central	8
Généralités	8
Vascularites systémiques primitives	8
Causes iatrogènes et « toxiques »	12
Infections	13
Néoplasies et hémopathies	18
Autres maladies systémiques	18
Autres pathologies	20

■ Vascularites primitives du système nerveux central	20
Généralités	20
Manifestations cliniques et investigations complémentaires	20
Histopathologie	21
Sous-groupes de vascularite primitive du système nerveux central	21
■ Traitement et pronostic	22

■ Introduction

Seule une preuve histologique (infiltrats inflammatoires de la paroi des vaisseaux) permet de poser de manière formelle un diagnostic de vascularite, aussi bien systémique que du système nerveux central (SNC). Cependant, la biopsie cérébrale reste un examen invasif, assez rarement réalisé en pratique. Le diagnostic de vascularite du SNC est donc plus souvent suspecté et/ou présumé que formel, devant la combinaison d'éléments cliniques, biologiques et/ou radiologiques, bien qu'il n'existe pas de critères diagnostiques validés. Un certain nombre d'investigations doivent être effectuées afin d'écartier les principaux diagnostics différentiels et d'identifier les causes de vascularite cérébrale secondaire, en particulier infectieuses^[1-5]. Cette démarche

diagnostique est de toute manière indispensable car, même si une preuve histologique de vascularite a été obtenue, son caractère primitif ou secondaire ne peut pas toujours être déterminé histologiquement. Autrefois considérée comme une forme « bénigne » de vascularite du SNC, du moins de meilleur pronostic à long terme, l'angiopathie cérébrale réversible vasoconstrictrice (syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible [SVCR]) représente l'un des principaux diagnostics différentiels des vascularites cérébrales^[3]. Parfois, ce n'est que l'évolution, avec ou sans traitement, qui permet de préciser le diagnostic et/ou de rectifier un diagnostic erroné de vascularite cérébrale supposée primitive.

Schématiquement, le diagnostic de vascularite cérébrale est évoqué dans deux grandes circonstances. La première est celle d'une manifestation neurologique centrale qui survient chez un(e) patient(e) atteint(e) d'une maladie systémique connue. Il convient alors d'essayer de déterminer le mécanisme de cette atteinte du SNC. Avant d'évoquer une vascularite, il faut éliminer les autres causes potentielles d'atteinte du SNC, pour la plupart bien plus fréquentes, comme une vasculopathie hypertensive ou ischémique par atteinte artérielle athéromateuse, en raison d'une cardiopathie emboligène ou d'un trouble de la coagulation (anticorps antiphospholipide par exemple), une infection ou une autre atteinte cérébro-méningée et/ou médullaire spécifique de la maladie sous-jacente (atteinte granulomateuse de la sarcoidose ou d'une vascularite avec anticorps anticytoplasme des polynucléaires [ANCA])^[4]. La seconde situation est celle d'une atteinte du SNC apparemment isolée et inaugurale, en dehors de toute pathologie systémique sous-jacente connue. Le diagnostic de vascularite cérébrale ne doit pas être porté avec précipitation. Les investigations complémentaires doivent être conduites de manière très rigoureuse, afin d'écarter tous les diagnostics possibles (sclérose en plaques, abcès, SVCR, méningoencéphalite infectieuse, démence, néoplasie, etc.) et/ou une pathologie systémique sous-jacente fruste, débutante et/ou méconnue. Une biopsie cérébrale doit être effectuée, du moins discutée, afin de confirmer l'hypothèse de vascularite du SNC, en particulier si un traitement agressif immunosuppresseur est envisagé.

Le traitement des patients chez qui le diagnostic de vascularite cérébrale a pu être confirmé n'est pas codifié. Il s'agit d'une pathologie bien trop rare pour conduire à des essais thérapeutiques prospectifs, du moins mono- ou oligocentriques. En cas de vascularite secondaire, le traitement est avant tout celui de la maladie sous-jacente, en particulier lorsqu'il s'agit d'une infection. Le traitement des vascularites primitives du SNC ou associées à une maladie systémique inflammatoire et/ou auto-immune, comme les vascularites systémiques, repose sur les corticostéroïdes, le plus souvent combinés à des immunosuppresseurs. Le pronostic est très variable, en fonction du caractère primitif ou secondaire de l'atteinte du SNC et de la gravité initiale de l'atteinte clinique et radiologique. Les séquelles neurocognitives sont fréquentes^[1, 6-14].

Le recours à des centres et/ou spécialistes référents dans le domaine des vascularites et des pathologies vasculaires cérébrales est préférable, voire indispensable, en raison de la rareté de l'affection et des difficultés de prise en charge de ces patients, aussi bien d'un point de vue diagnostique que thérapeutique.

■ Manifestations cliniques, anomalies biologiques et radiologiques

Présentation clinique

Les manifestations cliniques des vascularites du SNC sont très polymorphes et non spécifiques. Le mode d'entrée dans la maladie peut se faire de manière aiguë, subchronique (sur quelques semaines ou mois) ou, un peu plus rarement, chronique. Les céphalées représentent le symptôme le plus fréquemment rapporté. Elles sont volontiers progressives et lancinantes mais peuvent s'installer de manière aiguë et mimer un syndrome méningé et/ou faire craindre une hémorragie méningée, cependant exceptionnelle. Elles sont parfois liées à des micro-hémorragies sous-arachnoïdiennes.

Des tableaux d'encéphalopathie avec confusion, troubles cognitifs et mnésiques, troubles de la vigilance, ataxie, voire syndrome démentiel ou pseudopsychiatrique ne sont pas exceptionnels^[10, 15]. Des manifestations en rapport avec des atteintes plus focales sont également observées, notamment des accidents vasculaires ischémiques, définitifs ou transitoires, et/ou, plus rarement, hémorragiques, et des crises convulsives. Des atteintes ophtalmologiques (amputations ou anomalies du champ visuel), des paires crâniennes et/ou des signes témoignant d'une atteinte médullaire sont possibles, assez rarement de manière isolée.

Un examen clinique complet et méticuleux, y compris otorhino-laryngologique (ORL) et ophtalmologique, doit être réalisé afin de rechercher des signes ou anomalies extraneurologiques, éventuellement en faveur d'une pathologie associée (souffle cardiaque et/ou vasculaire, purpura, télangiectasies, hémorragies rétinienne, hypoacousie par atteinte cochléaire, etc.). Une fièvre d'accompagnement, modérée, est possible, de même que quelques arthralgies et/ou myalgies, toutes non spécifiques. En pratique, la connaissance des principaux diagnostics différentiels de vascularite du SNC est nécessaire pour conduire l'examen de façon systématique et prescrire ensuite les investigations complémentaires utiles.

Diagnostics différentiels des vascularites cérébrales

- Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible +++
- Pousée hypertensive aiguë avec vasospasme (avec ou sans leuco-encéphalopathie postérieure réversible).
- Athérosclérose intracrânienne.
- Dissection(s) artérielle(s) intracrânienne(s).
- Pathologie thrombotique (avec ou sans vasculopathie associée) :
 - syndrome des antiphospholipides ;
 - coagulation intravasculaire disséminée et autres coagulopathies ;
 - maladie de Degos ;
 - syndrome de Sneddon ;
 - microangiopathies thrombotiques.
- Pathologies artérielles emboliques :
 - accidents de cathétérisation (détachement de plaque athéromateuse et/ou vasospasme) ;
 - athérosclérose de l'arc aortique ;
 - shunt intracardiaque ;
 - myxome (intracardiaque) ;
 - endocardite (infectieuse ou non).
- Divers :
 - dysplasies fibromusculaires ;
 - pseudoxanthome élastique ;
 - neurofibromatose ;
 - moya-moya ;
 - drépanocytose ;
 - thalassémie ;
 - syndrome de Susac ;
 - angiopathie amyloïde cérébrale ;
 - CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) ;
 - leucoencéphalopathie vasculaire par mutations du gène *COL4A1* (*dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy*) ;
 - vasculopathies cérébro-rétiniennes ;
 - syndrome MELAS (*mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*) ;
 - homocystinurie ;
 - maladie de Fabry ;
 - vasospasme artériel cérébral posthémorragie sous-arachnoïdienne, post-traumatique, postartériographie, etc. ;
 - vasculopathie cérébrale postradique ;
 - histiocytose intravasculaire ;
 - lymphome endovasculaire ;
 - tumeurs cérébrales et lymphomes cérébraux (pour les 5 % de formes pseudotumorales de vascularite cérébrale primitive) ;

- ADEM (*acute disseminated encephalomyelitis*) et sclérose en plaques (phase initiale);
- syndromes neurologiques paranéoplasiques (anti-Yo-Ri-Hu-amphiphysine; anti-NMDAR [récepteur du N-méthyl-D-aspartate]; anti-NMO [neuromyélie optique]).

Causes secondaires de vascularite cérébrale

- Vascularites systémiques :
 - artérite gigantocellulaire (maladie de Horton);
 - artérite de Takayasu;
 - polyangéite microscopique;
 - périartérite noueuse;
 - maladie de Kawasaki;
 - purpura rhumatoïde (Henoch-Schönlein);
 - syndrome de Churg et Strauss;
 - granulomatose avec polyangéite (Wegener);
 - maladie de Buerger (thromboangéite oblitérante);
 - maladie de Behçet;
 - vascularites cryoglobulinémiques;
 - syndrome de Cogan;
 - syndrome de Goodpasture.
- Autres maladies systémiques pouvant se compliquer de vascularite + :
 - lupus érythémateux systémique;
 - polyarthrite rhumatoïde;
 - sarcoïdose;
 - syndrome des antiphospholipides;
 - sclérodémie systémique;
 - maladie de Crohn, rectocolite hémorragique;
 - connectivite mixte et apparentés;
 - myopathies inflammatoires (dermatomyosites, polymyosites);
 - maladie cœliaque;
 - syndrome de Gougerot-Sjögren;
 - polycondrite atrophiante.
- Infections :
 - bactéries : rickettsiose, maladie de Lyme, tuberculose, syphilis, méningites purulentes à *Neisseria meningitidis* ou autres bactéries, bartonellosis, brucellose, endocardite, *Tropheryma whipplei* (maladie de Whipple), leptospirose, mycoplasme;
 - virus : virus de l'immunodéficience humaine, varicelle-zona virus, virus herpès simplex, cytomégalovirus, virus des hépatites B et C, HTLV-1 (*human T-cell lymphoma virus 1*), parvovirus B19;
 - champignons/parasites : neurocysticercose, amibiase, trichinose, candidose, toxocarose, bilharziose (schistosomiase), aspergillose invasive, coccidioïdomycose, histoplasmosis, mucormycose, cryptococcose.
- Cancers et hémopathies malignes :
 - maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens;
 - lymphomes angiocentriques;
 - syndromes myélodysplasiques;
 - leucémie à tricholeucocytes;
 - granulomatose lymphomatoïde de Liebow (Epstein-Barr virus [EBV]-induite);
 - vascularites paranéoplasiques (cancers solides).
- Vascularites toxiques (drogues principalement responsables d'un syndrome de vasoconstriction réversible, mais l'atteinte cérébrale peut parfois évoluer vers une authentique vascularite, malgré l'arrêt de l'exposition toxique) :
 - amphétamines et dérivés;
 - agents et drogues sympathomimétiques;
 - contraceptifs oraux;
 - cocaïne;
 - alcaloïdes (crack);
 - ecstasy;
 - marijuana.
- Divers :
 - épithéliopathie en plaques (*acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy* – APMPE);
 - hémophagocytose lymphohistiocytaire familiale (déficit en perforine);
 - maladie du greffon contre l'hôte;

- maladie d'Eales;
- déficit complet en fraction C4 du complément;
- syndrome de Leroy-Fiessinger-Reiter.

Examens biologiques

Examens sanguins et urinaires

Il n'existe pas de bilan standard, consensuel et/ou obligatoire à effectuer chez les patients suspects de vascularite du SNC. Toutefois, un certain nombre d'examens doivent être réalisés ou du moins vérifiés (Tableau 1). Le bilan biologique standard comporte au minimum une numération-formule sanguine (NFS), un ionogramme sanguin, une mesure de la créatinine sérique et de la protéine C réactive (CRP), une vitesse de sédimentation (VS), une électrophorèse des protéines, un bilan hépatique et un bilan d'hémostase (taux de prothrombine [TP], temps de céphaline activée [TCA] et fibrine). Un bilan biologique à visée cardiovasculaire peut aussi être effectué, de façon systématique ou selon le contexte (bilan lipidique complet, glycémie, homocystéine). La recherche d'une maladie systémique repose dans un premier temps sur la détection d'ANCA, de facteurs antinucléaires (FAN) et d'anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles, d'anticorps antiphospholipides et anticardiolipine. La recherche d'un facteur rhumatoïde, un dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), du CH50 et des fractions C3 et C4 du complément et une analyse d'urine (recherche de protéinurie et/ou hématurie) font partie de la panoplie habituelle des examens demandés chez les patients suspects de maladie systémique avec ou sans atteinte du SNC. Certains sérodiagnostics doivent être vérifiés de manière systématique (sérologies pour le virus de l'immunodéficience humaine [VIH], des hépatites B et C [VHB et VHC] et syphilis avec les tests *Treponema pallidum haemagglutination assay* [TPHA] et *venereal disease research laboratory* [VDRL]). La réalisation de tests de dépistage d'une tuberculose est également habituelle (intradermoréaction [IDR] à la tuberculine, dosée à 5 UI, et/ou tests de détection de production d'interféron- γ). La recherche d'autres agents infectieux, pouvant mimer ou être à l'origine d'une vascularite du SNC, dépend du contexte clinique, du lieu de vie du patient et/ou des voyages qu'il/elle a effectués. En France, la sérologie de la maladie de Lyme (*Borrelia burgdorferi*) est facilement réalisée. Les sérologies herpétiques (*herpes simplex virus* [HSV]) et du virus de la varicelle-zona (VZV) sont assez peu utiles en pratique chez l'adulte, car positives chez la plupart des sujets. La recherche d'une infection herpétique ou zostérienne repose surtout sur la recherche par *polymerase chain reaction* (PCR) dans le sang et surtout le liquide cébrospinal (LCS). La recherche d'anticorps antineuronaux (anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-amphiphysine) des principaux syndromes neurologiques paranéoplasiques; anticorps anti-récepteurs du N-méthyl-D-aspartate [anti-NMDAR]; *anti-neuromyelitis optica* [anti-NMO]) n'est effectuée qu'en fonction du contexte et des constatations de l'examen clinique.

Chez les patients atteints de vascularite isolée du SNC, les paramètres de l'inflammation sont le plus souvent normaux, ou peu modifiés^[10]. Au cours des vascularites infectieuses du SNC ou liées à une maladie systémique sous-jacente, hormis le lupus érythémateux systémique (LES), il existe souvent un syndrome inflammatoire, mais son absence n'exclut pas le diagnostic de vascularite secondaire du SNC.

Ponction lombaire et analyse du liquide cébrospinal

L'analyse du LCS montre des anomalies chez plus de la moitié des patients atteints de vascularite du SNC, mais qui sont non spécifiques. Il peut s'agir d'une pléiocytose, le plus souvent lymphocytaire et modérée, ou panachée, avec ou sans hyperprotéinorachie, également modérée, isolée ou associée à une hypoglycorachie et/ou, plus exceptionnellement d'une hémorragie méningée. Une augmentation polyclonale des gammaglobulines, parfois avec un profil oligoclonal, est possible.

Tableau 1.

Bilan biologique (sanguin et urinaire) « minimal et standard » à effectuer et/ou vérifier chez tout patient suspect d'être atteint de vascularite du système nerveux central (SNC) (liste non exhaustive établie par les auteurs, en l'absence de consensus national ou international).

Examen	Remarque/Commentaires
Examens biologiques usuels	
<i>Sanguins</i>	
NFS-plaquettes, CRP (± VS), ionogramme sanguin, créatinine, bilan hépatique (ASAT, ALAT), TP/TCA, fibrine, électrophorèse des protéines sériques, calcémie	Recherche d'un syndrome inflammatoire, d'une anomalie rénale, hépatique ou de l'hémostase orientant vers une maladie systémique
Bilan lipidique, glycémie & homocystéine	Bilan à visée cardiovasculaire (systématique ou selon le contexte et l'âge du patient)
<i>Urinaires</i>	
Bandelette urinaire (& ECBU/examen microscopique)	Recherche de protéinurie et hématurie (orientant vers une maladie systémique)
Bilan sanguin immunologique	
Facteurs antinucléaires (avec anti-ADN et anti-antigènes nucléaires solubles si positifs), ANCA, anticardiolipine/antiphospholipides, facteur rhumatoïde, complément (C3, C4, CH50)	Recherche d'une maladie systémique auto-immune sous-jacente
Enzyme de conversion	Recherche d'argument en faveur d'une sarcoïdose
Selon le contexte : anti-CCP, cryoglobuline, antineuronaux	
Bilan sanguin infectieux de base	
Sérologies VIH, VHB, VHC, TPHA-VDRL, HSV, VZV	
Sérologie maladie de Lyme	
PCR pour HSV et VZV	Mesure conjointe dans le sang et le LCS
IDR à la tuberculine; test de détection de la production d'interféron- γ (T-SPO1 [®] , TB ou QuantiFERON [®] -TB)	
Autres sérologies et examens selon le contexte (antécédents, voyages, lieu de vie, signes cliniques)	

D'autres examens biologiques sont réalisés en fonction du contexte, des signes cliniques et/ou des résultats de ce premier bilan biologique. NFS: numération-formule sanguine; CRP: *C-reactive protein*; VS: vitesse de sédimentation; ASAT: aspartate aminotransférase; ALAT: alanine aminotransférase; TP: taux de prothrombine; TCA: temps de céphaline activée; ECBU: examen cyto-bactériologique des urines; ADN: acide désoxyribonucléique; ANCA: anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles; CCP: peptides cycliques citrullinés; VIH: virus de l'immunodéficience humaine; VHB: virus de l'hépatite B; VHC: virus de l'hépatite C; TPHA: *Treponema pallidum haemagglutination assay*; VDRL: *venereal disease research laboratory*; HSV: *herpes simplex virus*; VZV: virus zona-varicelle; PCR: *polymerase chain reaction*; IDR: intradermoréaction; LCS: liquide cébrospinal.

L'intérêt de l'analyse du LCS est surtout d'éliminer une infection. En plus de la coloration usuelle de Gram, des colorations spécifiques sont nécessaires (Ziehl-Nielsen pour les mycobactéries, Gomori-Grocott et encre de Chine pour certaines infections fongiques). La détection et la mesure du titre d'anticorps dirigés contre certains agents infectieux dans le LCS peuvent également être utiles (sérologies VZV, HSV), de même que leur recherche par PCR dans le LCS.

La recherche et la mesure des titres d'autoanticorps des maladies systémiques dans le LCS ne sont pas effectuées de façon courante, d'autant que leurs valeurs diagnostiques et pronostiques sont pour la plupart non déterminées. La mesure de l'ECA dans le LCS est souvent demandée, mais en pratique son augmentation n'est pas spécifique et sa valeur n'est pas corrélée avec le pronostic de l'atteinte du SNC de la sarcoïdose. La détection d'anticorps antineuronaux peut être utile, mais cette recherche ne doit être effectuée qu'en cas de constatations cliniques orientant vers une telle possibilité.

Examens neuroradiologiques

Les explorations neuroradiologiques doivent comporter une étude du parenchyme cérébral et des vaisseaux cervicoencéphaliques. Les anomalies qui peuvent être constatées dépendent, de façon schématique, du calibre des vaisseaux lésés : infarctus territoriaux en cas d'atteinte des artères de gros et de moyen calibre, petits infarctus corticaux ou profonds ou encore hémorragies cérébrales profondes en cas d'atteinte des artères de petit calibre. D'autres signes peuvent être évocateurs de vascularite cérébrale, mais il convient de retenir qu'aucun signe d'imagerie n'est spécifique de vascularite primitive du SNC, ni n'a de valeur absolue d'orientation vers une cause de vascularite secondaire. Des

anomalies vasculaires majeures et diffuses, très « suggestives » de vascularite, peuvent s'observer, en particulier au cours d'autres pathologies non inflammatoires, notamment le SVCR.

Scanner cérébral

Le scanner cérébral permet d'écarter (ou de diagnostiquer) une hémorragie cérébrale et/ou méningée, mais sa sensibilité est faible (présence d'anomalies chez moins de 50 % des patients atteints de vascularite cérébrale), de même que sa spécificité. Les lésions hémorragiques sont rares, mais semblent être plus fréquentes en cas de vascularite inflammatoire, plutôt qu'infectieuse. Des hémorragies sous-arachnoïdiennes sont également possibles lorsqu'il existe une atteinte des artères leptoméningées. Des lésions ischémiques constituées, souvent d'âges différents, peuvent aussi être observées sur le scanner cérébral, ainsi qu'une prise de contraste méningée en cas de pachyméningite, inflammatoire ou infectieuse. La mise en évidence de calcifications des parois artérielles au scanner cérébral permet d'évoquer le diagnostic de lésions athéromateuses. L'angioscanner cérébral est d'intérêt limité, étant donné la taille des vaisseaux intracérébraux, qui sont mal visualisés avec cette technique.

Imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale

L'IRM cérébrale est l'examen de choix, couplée à une IRM médullaire en cas de signe suggérant une atteinte médullaire. La sensibilité de l'IRM au cours des vascularites du SNC avoisine 90 %^[10]. Il faut cependant savoir exiger les séquences classiques (pondérées en T1, T2, T1 après injection de gadolinium) mais aussi des séquences plus particulières (T2*, *fluid attenuated inversion recovery* [FLAIR] et diffusion, voire diffusion-perfusion), toutes

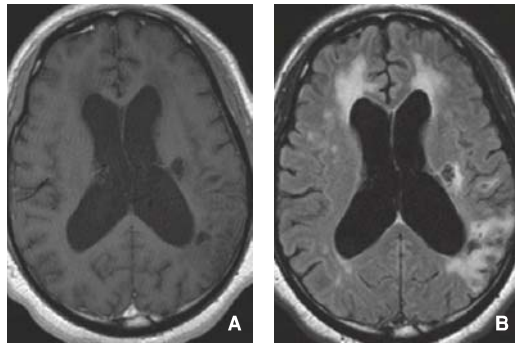


Figure 1. Imagerie par résonance magnétique cérébrale chez un patient de 37 ans atteint de vascularite cérébrale primitive. Séquences T1 (A) et T2 (B) montrant de vastes lésions ischémiques et remaniées, en voie d'excavation (bilan infectieux négatif, pas de biopsie, amélioration des troubles cognitifs et disparition des céphalées sous traitement associant corticostéroïdes et cyclophosphamide).

indispensables pour une bonne étude du parenchyme cérébral. De plus, l'IRM cérébrale doit être couplée à une angio-IRM, avec séquences 3D-time of flight (TOF), afin d'étudier avec plus de précision le polygone de Willis et ses branches de division. La sensibilité de l'angio-IRM varie entre 59 % et 90 %. Ses limites concernent les petits vaisseaux, qui ne sont pas très bien visualisés, mais les capacités d'analyse et la résolution spatiale de l'IRM sont en constante amélioration, notamment avec le développement des IRM 3 T.

L'association de foyers multiples d'infarctus, d'hémorragies cérébrales et de prises de contraste parenchymateuses et méningées est évocatrice de vascularite à l'IRM (Fig. 1). Les lésions ischémiques peuvent être disséminées, en «plage», prédominant souvent au niveau des jonctions entre substances blanche et grise-cortex. Les lésions hémorragiques sont en général liées à des ruptures vasculaires, locales ou diffuses (responsables d'hématomes, d'hémorragies méningées, etc.) ou font suite à une transformation hémorragique d'une lésion ischémique.

Il existe fréquemment des hypersignaux de la substance blanche en T2 et FLAIR, qui ne doivent pas être confondus avec de petits infarctus profonds, déjà visibles en T1. Les mécanismes pathophysiologiques à leur origine ne sont pas totalement connus (séquelles vasculaires, cytotoxicité neuronale postischémique). Ils peuvent se voir dans certaines maladies de système et sont fréquents dans la population générale. Ces lésions de la substance blanche peuvent aussi être confondues avec des lésions démyélinisantes mais l'association à des lésions de la substance grise exclut le plus souvent le diagnostic de sclérose en plaques. Dans les vascularites, ils sont de plus volontiers disséminés dans la substance blanche et n'ont pas de prédilection pour les régions périventriculaires. Les séquences en diffusion avec calculs des *apparent diffusion coefficients* (ADC) permettent aussi de mieux caractériser les lésions d'origine vasculaire.

Une inflammation vasculaire transmurale peut parfois se voir à l'IRM, sur certains vaisseaux, notamment la carotide interne dans son trajet intracaverneux. L'atteinte segmentaire, les occlusions, les microanévrismes visualisables en angio-IRM ne sont pas spécifiques de vascularite et peuvent notamment se voir dans l'athérosclérose, les vasospasmes (et SVCR) et les infections. Parmi les autres aspects possibles en imagerie cérébrale au cours des vascularites du SNC, on peut citer des atrophies cérébrales focales et des formes pseudotumorales et/ou pseudoabcédées (Fig. 2) [16].

Une IRM normale est un bon argument, bien que non formel, contre le diagnostic de vascularite cérébrale. La normalité conjointe de l'analyse du LCS et de l'IRM plaide en revanche de façon presque absolue en défaveur de ce diagnostic [17].

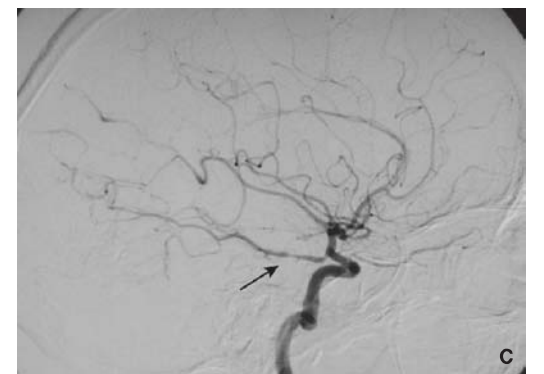
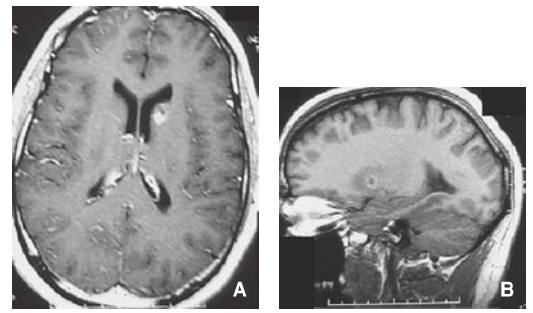


Figure 2. Imagerie par résonance magnétique cérébrale (séquence T2 coupe horizontale [A] et parasagittale [B]) et artériographie (C) chez un patient de 44 ans atteint de vascularite cérébrale primitive (bilan étiologique négatif, biopsie positive). Lésion d'aspect pseudotumoral en «cocardé» en dehors de la corne frontale gauche. Artériographie du même patient montrant des lésions sténosantes éparses et modérées, en particulier de la partie proximale de la cérébrale antérieure gauche (flèche).

Artériographie cérébrale

L'artériographie cérébrale reste l'examen de référence pour mettre en évidence des images de vascularite. Cependant, cet examen reste invasif et n'est pas totalement dénué de risque : injection d'iode, hématome au point de ponction, accident vasculaire cérébral par rupture d'une plaque d'athérome extracrânienne, maladie des embolies de cholestérol. Des déficits transitoires peuvent survenir à une fréquence allant jusqu'à 12 %, mais ils sont rarement définitifs (< 1 %). Dans l'idéal, l'artériographie doit explorer les quatre axes vasculaires à destination cérébrale et l'ensemble des vaisseaux du polygone de Willis et ses divisions. Les anomalies le plus fréquemment retrouvées chez les patients atteints de vascularite cérébrale sont des sténoses artérielles multiples, segmentaires et focales. Ces sténoses peuvent être séparées par des dilatations fusiformes des artères donnant un aspect de « collier de perles ». L'artériographie peut aussi mettre en évidence des occlusions vasculaires, des zones non perfusées et/ou des anévrismes de taille variable (Fig. 3). Toutefois, les aspects de sténoses segmentaires et focales et/ou occlusions multiples ne sont pas typiques des angéites cérébrales puisque retrouvés aussi en cas de SVCR et dans d'autres pathologies (athérosclérose, vasculopathie post-radique, vasospasmes de l'hémorragie méningée, etc.).

L'artériographie cérébrale ne permet donc pas de déterminer le caractère inflammatoire ou non de l'atteinte vasculaire. La topographie des lésions peut cependant orienter un peu le diagnostic étiologique. Dans le SVCR, les anomalies angiographiques sont souvent très diffuses initialement, mais sont censées disparaître en



Figure 3. Artériographie chez un patient de 38 ans atteint de vascularite cérébrale primitive (bilan étiologique négatif, pas de biopsie) (flèches), avec des troubles cognitifs s'aggravant depuis 1 an et des céphalées diffuses récentes (cliché du docteur Bruno Barroso, Centre hospitalier de Pau).

moins de 12 semaines [3,18]. Une atteinte proximale et unilatérale de l'artère sylvienne ou cérébrale antérieure oriente préférentiellement vers une angéite infectieuse, en particulier liée au VZV. Une atteinte diffuse avec de nombreux et larges anévrismes peut se voir en cas de vascularite liée au VIH [19]. L'atteinte de la carotide dans sa portion supraclinoidienne et/ou la sténose de l'artère cérébrale moyenne doivent faire penser à une angéite tuberculeuse.

À l'inverse, l'artériographie peut être normale en cas de vascularite cérébrale si les vaisseaux atteints par le processus inflammatoire sont très petits, inférieurs à 500 µm. Certains auteurs ont ainsi différencié les vascularites du SNC des vaisseaux de gros ou moyen calibre, avec anomalies à l'angio-IRM et/ou l'artériographie, de celles touchant uniquement les plus petits vaisseaux, avec angio-IRM et artériographie cérébrales normales, dont la réponse aux traitements et le profil évolutif semblent différencier [8,14].

Autres examens complémentaires

D'autres examens peuvent être utiles lors du bilan initial des patients suspects d'être atteints de vascularite cérébrale. Pour la plupart, leurs indications dépendent des premières constatations cliniques et des résultats des premiers examens effectués, tels que ceux précisés plus haut. Une radiographie de thorax (recherche de lésions infectieuses, de nodules suspects, etc.), un électrocardiogramme (troubles du rythme, signe d'ischémie ancienne, etc.), un examen ORL complet (inflammation croûteuse de la granulomatose avec polyangéite – GPA [de Wegener], sinusite, otite, surdité/hypoacousie, etc.) et un examen ophtalmologique minutieux, incluant un fond d'œil (rétinopathie inflammatoire, anomalie suggestive de vasculopathie cérébro-rétinienne, athérosclérose, etc.) sont toutefois indispensables chez tous les patients, à notre avis.

La réalisation systématique d'un électroencéphalogramme peut se discuter. L'examen est anormal dans 70 % des cas, montrant parfois des foyers épileptiques ou des foyers d'onde delta de souffrance focale, mais qui ne sont pas spécifiques [19]. L'intérêt du suivi de ces anomalies sous traitement n'est pas connu. De la même façon, la place des nouvelles techniques d'imagerie, comme la tomographie par émission de positons (TEP scanner) ou la spectrométrie par résonance magnétique, lors du bilan des vascularites du

SNC reste à déterminer. Chez l'adulte, la place de l'échographie-Doppler transcrânienne reste à déterminer, mais elle pourrait avoir un intérêt, du moins dans le suivi sous traitement chez l'enfant [20].

Biopsie cérébrale (ou leptoméningée)

La biopsie cérébrale et/ou leptoméningée est le seul examen permettant de poser définitivement le diagnostic de vascularite [19]. En pratique, compte tenu de son caractère invasif, elle n'est pas souvent réalisée. Par ailleurs, l'urgence thérapeutique peut amener le clinicien à débiter un traitement sans preuve histologique, si les examens d'imagerie et le contexte clinique sont suffisamment évocateurs et après avoir écarté, tant que faire se peut, les principaux diagnostics différentiels, en particulier une infection. Dans l'étude de Salvarani et al. [10], 31 (63 %) des 49 biopsies effectuées chez 101 patients atteints de vascularite cérébrale primitive étaient contributives. Il est parfois conseillé d'effectuer de multiples prélèvements, dans des zones différentes, afin d'augmenter la sensibilité de la biopsie. Le site de la biopsie est le plus souvent guidé par l'imagerie, mais des biopsies leptoméningées en territoire sain peuvent être contributives [10,11,21-23]. Les biopsies cérébro-méningées par voie chirurgicale sont donc à privilégier, plutôt que stéréotaxiques. Toutefois, en cas de lésion unique et profonde, d'allure pseudo-tumorale, l'utilisation de la biopsie stéréotaxique paraît souvent préférable.

Les anomalies histologiques les plus caractéristiques associent une infiltration des parois vasculaires artérielles, et parfois veineuses, par des cellules mononucléées, pouvant s'associer à de la nécrose fibrinoïde et/ou des granulomes avec cellules géantes (d'où l'appellation parfois, bien que désuète maintenant, « d'angéite granulomateuse (primitive) du SNC ») [24,25]. Il n'est pas rare que seuls les vaisseaux méningés soient concernés sur le matériel biopsique. Certains auteurs décrivent aussi la présence de dépôts bêta-amyloïdes, non typés plus précisément, chez certains patients, qui peuvent faire discuter le diagnostic différentiel d'angiopathie amyloïde, mais résultent plus probablement d'altérations ischémiques chroniques du tissu neuronal liées à la vascularite.

Une biopsie négative n'élimine pas le diagnostic de vascularite puisque les atteintes peuvent être segmentaires et focales. Dans ce contexte, une seconde biopsie peut être discutée. De plus, lorsque la biopsie est positive, à moins de mettre en évidence des agents infectieux ou des cellules malignes, elle ne permet habituellement pas de conclure sur le caractère primitif ou secondaire de la vascularite.

■ Diagnostics différentiels

Démarche diagnostique

De nombreuses pathologies (cf. supra) peuvent mimer, aussi bien cliniquement que radiologiquement, une vascularite cérébrale. Elles sont, pour la plupart, bien plus fréquentes et leurs traitements sont très différents. L'examen histologique d'une biopsie cérébrale peut confirmer l'existence d'une inflammation vasculaire et donc d'une vascularite, mais en pratique cet examen est assez rarement réalisé. L'un des objectifs du bilan paraclinique effectué, souvent extrêmement exhaustif, est souvent en réalité d'éviter la biopsie cérébrale, en essayant d'écarter les autres diagnostics avec un maximum de certitude (ou du moins de conviction).

Certaines causes doivent être recherchées en priorité, qui peuvent varier selon le contexte clinique. Chez un patient lupique et/ou recevant des immunosuppresseurs pour une maladie systémique, une infection (opportuniste) doit être écartée avant tout. Le spectre des atteintes neurologiques au cours du LES est large (Tableau 2) [26-29] et la place des vascularites y est tout à fait mineure. En pratique, après les infections, dont la prise en charge thérapeutique est le plus souvent urgente, les principales et plus fréquentes pathologies pouvant mimer une vascularite cérébrale

Tableau 2.

Liste des 16 principaux syndromes neurologiques centraux au cours du lupus érythémateux systémique (d'après [26]) et des atteintes neurologiques du lupus d'après la classification révisée de l'American College of Rheumatology (ACR 1999) [27-29].

Syndromes neurologiques centraux possibles au cours du lupus érythémateux systémique	
Dépression	Crises convulsives
Anxiété	Accident vasculaire cérébral
Troubles psychotiques	Accident ischémique transitoire
Troubles cognitifs	Hématome sous-dural
Démence	Chorée
Encéphalopathie/délire	Syndrome parkinsonien
Myélopathie	Syndrome cérébelleux
Méningite aseptique	Neuropathie optique
Formes neuropsychiatriques du lupus (ACR 1999)	
Méningite aseptique	Anomalies cognitives
Atteinte cérébrale vasculaire	Troubles de l'humeur
Syndrome de démyélinisation	Céphalées (migraine, HTIC)
Mouvements anormaux (chorée)	Psychose
Myélopathie-myélite	Anxiété
Épilepsie	Confusion aiguë

HTIC : hypertension intracrânienne.

sont l'athérosclérose et le SVCR. Parfois, seul le suivi des patients permet de confirmer le diagnostic de vascularite, après plusieurs semaines, mois ou même années.

La disparition très rapide et complète de toutes les anomalies cliniques et neuroradiologiques dans les jours ou semaines suivant le début de la prise en charge doit faire évoquer le diagnostic de SVCR plutôt que de vascularite et entraîner un allègement rapide puis/ou un arrêt du traitement immunosuppresseur, si celui-ci avait été commencé. À l'inverse, les premiers symptômes extraneurologiques d'une maladie systémique, métabolique, néoplasique et/ou génétique sous-jacente peuvent n'apparaître que plus tard.

Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible

Le SVCR a été initialement décrit et longtemps considéré comme une forme bénigne de vascularite du SNC. Il s'agit en fait d'une affection non inflammatoire liée à la survenue de vasoconstrictions artérielles cérébrales segmentaires et multifocales. Une perturbation des mécanismes de contrôle de la pression artérielle intracrânienne semble être à la base de cette pathologie [18,30]. Le tableau clinique est en général très suggestif, voire stéréotypé. Il se rencontre plus souvent chez une jeune femme et/ou dans un contexte spécifique, comme la grossesse, le post-partum ou simplement après un effort physique. La prise de certains médicaments dans les heures ou jours précédant l'apparition des symptômes est également très évocatrice. Il s'agit notamment des dérivés amphétaminiques, de pseudoéphédrine, de tartrate d'ergotamine, d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, mais aussi de cocaïne ou marijuana.

La présentation clinique la plus caractéristique est la survenue brusque de céphalées majeures, en « coup de foudre » (*thunderclap headache* des Anglo-Saxons), qui peut faire craindre une hémorragie méningée par rupture ou dissection d'un anévrisme intracrânien. Ces céphalées peuvent s'accompagner de symptômes déficitaires, fonction de la gravité, de la localisation et/ou de la durée des spasmes artériels à l'origine de ce syndrome. Des accidents ischémiques transitoires surviennent chez 16-63 % des patients, et des accidents ischémiques constitués chez 4-7 % [3,18,31], responsables de signes focaux (troubles visuels, hémiparésie, crise comitiale, ataxie, apraxie) ou plus diffus (troubles de la conscience). La ponction lombaire est normale chez plus de la moitié des patients ou montre une légère pléiocytose, parfois quelques hématies et/ou une hyperprotéino-

“ À retenir ”

Liste des principaux médicaments et agents potentiellement à l'origine d'un SVCR

- Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.
- Vasoconstricteurs (agents sympathomimétiques) : décongestionnants nasaux, phénylpropanolamine, pseudoéphédrine, éphédrine.
- Drogues et toxiques : cannabis, cocaïne, ecstasy, amphétamines, LSD, alcoolisation massive aiguë (*binge drinking*).
- Antimigraineux : tartrate d'ergotamine, méthergine, bromocriptine, lisuride, sumatriptan, isométhéptène.
- Autres :
 - patchs de nicotine, ginseng ;
 - tacrolimus (FK-506), cyclophosphamide ;
 - érythropoïétine ;
 - immunoglobulines (Ig) intraveineuses, transfusion de culot globulaire ;
 - interféron alpha ;
 - hormonothérapie d'induction ovarienne.

rachie modérée. Elle permet surtout d'éliminer une méningite et une hémorragie méningée. L'IRM cérébrale montre des anomalies chez un tiers des patients en phase aiguë, en particulier de petites hémorragies sous-arachnoïdiennes corticales, visibles surtout en séquence FLAIR (hypersignal dans les sillons de la convexité). Dans quelques cas (< 10 % des patients), des hypersignaux cérébraux postérieurs, similaires à ceux constatés au cours de la leucoencéphalopathie postérieure réversible, peuvent être observés. L'angio-IRM ou l'angiographie cérébrale conventionnelle révèle chez plus de 80 % des patients, lors de la phase aiguë, des lésions sténosantes multifocales et diffuses des artères cérébrales de moyen et petit calibre, liées à des vasospasmes et souvent associées à des dilatations. Toutefois, ces anomalies vasculaires ne sont parfois visibles que quelques jours après le début des symptômes [3]. Par définition, toutes ces lésions disparaissent sur les contrôles angiographiques en 6 à 12 semaines. Le Doppler transcrânien peut objectiver une accélération des vitesses intracrâniennes (> 70 % des patients) et peut être utilisé lors du suivi [32].

Des critères diagnostiques ont été proposés par Calabrese et al. [3], qui associent :

- la constatation d'une vasoconstriction artérielle segmentaire multifocale à l'imagerie cérébrale ;
- l'absence d'arguments pour une hémorragie sous-arachnoïdienne liée à une malformation anévrysmale ;
- la normalité de la ponction lombaire ;
- l'existence de céphalées sévères avec ou sans symptômes neurologiques ;
- la réversibilité des anomalies angiographiques dans un délai de 12 semaines.

Toutefois, en pratique, il peut être difficile, voire dangereux, d'exclure une vascularite chez une jeune patiente présentant une atteinte déficitaire initiale grave, même dans un contexte évocateur et compatible avec un SVCR. La biopsie est en théorie inutile, car elle ne montre aucune anomalie, mais permet d'éliminer une vascularite. Le risque de la biopsie cérébrale est cependant non négligeable en regard du bon pronostic global du SVCR.

L'indication et le bénéfice escompté de l'administration de vasodilatateurs en phase aiguë (essentiellement la nimodipine ou le vérapamil) ne sont pas bien déterminés, mais ils sont prescrits de manière très courante, en association avec des antalgiques et des antihypertenseurs si besoin. La place des corticoïdes est encore moins bien définie. Certains auteurs ont suggéré qu'ils pouvaient avoir une action vasodilatatrice sur les artères cérébrales spasmées.

Des études sont nécessaires afin de déterminer leurs avantages et risques potentiels chez ces patients atteints de SVCR. Les récurrences sont rares, mais il est préférable d'éviter la consommation de substances potentiellement à l'origine de SVCR, au moins pendant un certain temps.

Autres pathologies pouvant mimer une vascularite cérébrale

D'autres conditions ou maladies peuvent aussi avoir des aspects proches de ceux d'une vascularite cérébrale (cf. supra), du moins radiologiquement, en particulier l'athérosclérose intracrânienne. La présence de calcifications vasculaires au scanner et/ou la constatation de plaques athéromateuses en échodoppler des artères extracrâniennes, en particulier des carotides, de même que la présence d'anomalies rétinienues typiques d'athérosclérose à l'examen du fond d'œil peuvent fournir des indices en faveur de ce diagnostic. Toutefois, l'inflammation vasculaire causée par une authentique vascularite peut entraîner le développement précoce de dysfonctions endothéliales et, in fine, de lésions athéromateuses (une authentique vascularite cérébrale peut survenir chez un patient athéromateux).

L'hypertension artérielle peut également entraîner, lors de poussées ou parce qu'elle est associée au développement accéléré de lésions athéromateuses, des anomalies radiologiques vasculaires similaires (sténoses artérielles multiples, spasmes artériels, leuco-encéphalopathie postérieure réversible). Les embolies artérielles de cholestérol, septiques (« classiques anévrismes mycotiques ») ou fibrinocruoriques (shunts droite-gauche, endocardite aseptique d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL), myxomes, migration traumatique de plaque athéromateuse après cathétérisme artériel, coagulopathie) ou des dissections artérielles peuvent aussi donner des images de sténoses, occlusions et/ou dilatations artérielles cérébrales très semblables à celles des vascularites cérébrales. Seuls le contexte clinique et une enquête étiologique approfondie adaptée permettent d'éliminer ces possibilités.

Certaines vasculopathies non inflammatoires, cérébrales pures ou systémiques avec composantes cérébrales, parfois génétiques (dysplasie fibromusculaire, vasculopathies cérébroretiniennes, *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy/cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy* [CADASIL/CARASIL], moya-moya, drépanocytose, neurofibromatose, syndrome *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes* [MELAS] et mitochondriopathies apparentées, pathologies cérébrales métaboliques rares de l'enfance) ou encore une exceptionnelle lymphoprolifération intravasculaire peuvent être plus délicates à écarter. La recherche de signes caractéristiques de ces affections peut, et devrait dans l'idéal, être conduite avec l'aide de neurologues et/ou spécialistes référents pour ces pathologies rares.

Le syndrome de Susac (vasculopathie rétinocochléo-cérébrale) est lié à l'occlusion de petits vaisseaux de la rétine, de la cochlée et du cerveau. Il touche préférentiellement les jeunes femmes et l'atteinte neurologique centrale, liée à de micro-infarctus visibles en IRM, peut se manifester par un tableau d'encéphalopathie, de migraine, de troubles cognitifs. L'angiographie est dans la plupart des cas non contributive, car les vaisseaux atteints sont petits.

Enfin, chez un patient ne présentant que des anomalies à type d'hypersignaux à l'IRM, sans anomalies à l'angio-IRM et à l'artériographie cérébrale, une encéphalomyélite disséminée aiguë (ADEM) peut aussi être envisagée. Les caractéristiques IRM des lésions de sclérose en plaques (prédominance périventriculaire, évolution temporo-spatiale) sont le plus souvent assez facilement distinguées de celles d'origine vasculaire, mais peuvent initialement égarer le diagnostic.

Au cours des syndromes paranéoplasiques ou avec anti-NMDAR, l'angio-IRM est le plus souvent normale. La tomographie par densitométrie (TDM) ou l'IRM peuvent en revanche montrer des aspects en général très différents de ceux rencontrés au cours des vascularites, à type d'atrophie cérébelleuse, d'hyperdensité temporale en séquence FLAIR ou T2 dans les encéphalites limbiques, voire, rarement, des lésions cérébrales métastatiques^[33].

■ Vascularites secondaires du système nerveux central

Généralités

Après avoir écarté (ou diagnostiqué) une pathologie pouvant mimer une vascularite cérébrale, la seconde difficulté est de différencier les vascularites primitives et secondaires. Les principales causes connues de vascularite secondaire du SNC sont énoncées plus haut. Les premières affections à considérer ici sont les infections. Plusieurs infections virales peuvent provoquer une vascularite cérébrale, en particulier le VIH, l'HSV et le VZV, mais aussi des mycobactéries, parasites, champignons ou des infections bactériennes, comme la syphilis, la maladie de Lyme ou de Whipple. Les bactéries responsables des méningites purulentes « communes » (méningococques surtout) provoquent une inflammation vasculaire, annexe de l'inflammation cérébro-méningée. La réalisation (non indiquée en soi) d'une angio-IRM ou d'une artériographie cérébrale chez des patients avec méningite aiguë grave montre donc souvent des images de vascularite, qui régressent avec le traitement antibiotique adapté. Les aspects radiologiques ne sont pas spécifiques, mais quelques aspects particuliers ont toutefois été signalés au cours de certaines vascularites infectieuses. Fréquemment, les artères intracrâniennes de gros calibre sont atteintes. Au cours des vascularites cérébrales du VIH, l'artériographie peut montrer de gros anévrismes, de multiples dilatations fusiformes alternant avec des sténoses des artères cérébrales. Au cours de la tuberculose ou des vascularites du VZV, les lésions prédominent souvent sur les artères de la base du cerveau^[4, 19, 30, 34, 35].

Au cours des vascularites systémiques, l'atteinte du SNC est classique et a longtemps été considérée de mauvais pronostic. Toutefois, elle est moins fréquente que celle des nerfs périphériques et se produit souvent plus tard au cours de la maladie. Des cas de vascularite cérébrale ont été rapportés au cours du LES, du syndrome de Gougerot-Sjögren ou de la sclérodermie systémique. Ces cas restent cependant assez exceptionnels et/ou souvent discutables. Au cours de ces dernières maladies systémiques, l'atteinte du SNC relève plus souvent d'un ou plusieurs autres mécanismes.

Enfin, il convient de rechercher un cancer ou une maladie hématologique sous-jacente, principalement lymphoproliférative.

Vascularites systémiques primitives

Artérite temporale ou gigantoméningéale ou maladie de Horton

La maladie de Horton est la plus fréquente des vascularites systémiques primitives. Elle touche typiquement les sujets de plus de 50 ans. L'incidence de la maladie entre 50 et 59 ans est évaluée à 6,6/100 000/an. Après 80 ans, elle passe à 70/100 000/an^[36]. L'atteinte artérielle prédomine sur les branches de la carotide externe, en particulier l'artère temporale, mais d'autres artères céphaliques (artères occipitales, faciales, linguales, intraorbitaires, maxillaires) sont souvent touchées, et les examens d'imagerie et les études autopsiques ont montré qu'il existait fréquemment une atteinte aortique et/ou des artères iliaques, fémorales, sous-clavières, axillaires, carotides et/ou vertébrobasilaires. La biopsie de l'artère temporale demeure l'examen de référence pour poser le diagnostic d'artérite temporale, bien que sa sensibilité n'excède pas 70 %.

Les artères cérébrales et méningées sont moins fréquemment touchées, mais peuvent causer des accidents ischémiques (chez environ 2,5 % à 10 % des patients), notamment dans les territoires postérieurs vertébrobasilaires, source de cécité corticale^[37]. De rares cas d'encéphalopathie ou de démence, de troubles psychiatriques, convulsions ou hémorragies cérébrales et méningées ont été rapportés, le plus souvent conséquence d'infarctus cérébraux. Des atteintes des paires crâniennes sont possibles également, en particulier du III et du VI. Les aspects radiologiques de vascularite intraparenchymateuse diffuse sont rares, voire exceptionnels^[38]. Compte tenu de la fréquence importante de l'athérosclérose dans

la population concernée, il est souvent difficile de faire la part entre vascularite et accident ischémique sur athérosclérose lorsque survient une manifestation neurologique centrale.

Le traitement de l'artérite temporale repose sur la corticothérapie générale, par voie orale. En cas d'atteinte neurologique ou ophtalmologique grave, des bolus de méthylprednisolone (250 à 1 000 mg/j pendant 1 à 3 j) peuvent être proposés, mais dont l'intérêt n'est pas parfaitement démontré. La corticothérapie doit être maintenue à dose progressivement dégressive sur une période allant de 18 à 24 mois. En cas de rechute ou de cortico dépendance, l'adjonction d'un immunosuppresseur (le méthotrexate en premier lieu, ou l'azathioprine) peut se discuter. L'intérêt d'une telle association en première ligne n'est pas totalement démontré cliniquement, du moins n'est pas consensuellement admis^[39]. La prescription d'aspirine (75-360 mg/j) est recommandée, bien que son intérêt ne soit pas non plus prouvé à ce jour par des études cliniques prospectives. Les patients recevant déjà de l'aspirine en prévention cardiovasculaire avant la survenue de leur artérite temporale ont moins d'accidents vasculaires cependant. L'infliximab et l'éta nercept, deux anti-*tumor necrosis factor-α* (TNF-α), n'ont pas montré de réels bénéfices dans la prise en charge usuelle de l'artérite temporale^[40], même si quelques cas résistants ont pu être améliorés. Des études sont en cours avec d'autres agents biologiques, comme l'abatacept.

Artérite de Takayasu

L'artérite de Takayasu est une vascularite systémique primitive touchant préférentiellement l'aorte et ses branches, ainsi que les artères pulmonaires. À l'opposé de l'artérite temporale, elle touche les sujets jeunes, en moyenne âgés entre 20 et 40 ans au diagnostic, et surtout les femmes (> 80 %). De plus, les populations asiatiques, indiennes et nord-africaines sont beaucoup plus souvent concernées^[41].

Les sténoses vasculaires peuvent entraîner des dyspnées d'effort, des palpitations, mais aussi de l'angine de poitrine, voire un infarctus du myocarde, des troubles visuels, voire un accident ischémique cérébral constitué, une claudication intermittente de membre(s), une abolition d'un ou plusieurs pouls, voire une gangrène ischémique, une hypertension artérielle rénovasculaire ou encore une insuffisance aortique. Des manifestations abdominales à type de douleur ou de troubles du transit sont souvent décrites également, liées à une atteinte coelomésentérique. Quelques cas d'hémorragies cérébrales intraparenchymateuses secondaires à l'hypertension artérielle et/ou à des ruptures d'anévrismes cérébraux multiples ont été décrits^[42]. Il n'existe pas de cas rapportés de vascularite cérébrale par atteinte des petits vaisseaux intraparenchymateux. Les atteintes du SNC au cours de l'artérite de Takayasu sont davantage la conséquence de lésions des vaisseaux à destinée céphalique (carotides et vertébrales, voire toutes premières divisions) ou d'une hypertension artérielle maligne.

Le traitement repose essentiellement sur la corticothérapie, associée à un traitement antiagrégant plaquettaire. Un immunosuppresseur peut se discuter s'il existe une résistance au traitement ou une forte cortico dépendance. Méthotrexate et azathioprine sont les agents les plus couramment employés, mais le cyclophosphamide, le mycophénolate mofétil ou les anti-TNF-α peuvent également être utilisés, en seconde ligne^[39,43]. Certaines sténoses (sténoses carotidiennes symptomatiques) doivent être prises en charge de manière chirurgicale ou par angioplastie, mais le taux de resténose n'est pas négligeable chez ces patients^[44].

Périartérite noueuse (PAN)

La PAN est une vascularite systémique nécrosante touchant de façon prédominante les vaisseaux de moyen calibre. Historiquement, c'est la première des vascularites décrites^[45]. La nécrose fibrinoïde des parois artérielles conduit à la formation de microanévrismes visibles sur une artériographie (et/ou parfois simplement un angioscanner). Elle affecte principalement des sujets entre 40 et 60 ans, sans prédominance de sexe. L'étiologie de cette vascularite n'est pas bien connue mais son association avec le VHB (> 30 % des cas avant la fin des années 1990, c'est-à-dire avant la large campagne de vaccination anti-VHB) est clairement établie. Des formes associées à d'autres virus

sont décrites également^[5,46], de même qu'avec certains cancers ou hémopathies^[47]. La symptomatologie clinique est très polymorphe et peut associer des manifestations générales (fièvre, amaigrissement, fatigabilité, arthralgies, myalgies), des manifestations cutanées (ulcérations, purpura, nodules sous-cutanés, livedo reticularis), des manifestations rénales liées à une néphropathie vasculaire (hypertension artérielle rénovasculaire, infarctus rénal, protéinurie, insuffisance rénale), digestives (douleurs, nausées, vomissements, hémorragie digestive, infarctus mésentérique et perforation), cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, péricardite, myocardite), ophtalmologiques (rétinopathie, sclérite, épisclérite) et/ou neurologiques, principalement périphériques (multinévrite). Les nerfs crâniens peuvent être touchés (III et VIII surtout).

Les atteintes du SNC sont décrites dans 3 % à 38 % des patients^[48], probablement plus si l'on inclut les céphalées, l'atteinte des nerfs crâniens et les atteintes neuro-ophtalmologiques. Les atteintes cérébrales correspondent classiquement à des infarctus, profonds ou superficiels, ou des hémorragies, secondaires à la vascularite ou à l'hypertension artérielle, se manifestant par des déficits neurologiques focaux, des convulsions ou un tableau d'encéphalopathie. Les artères méningées sont plus volontiers touchées que les artères parenchymateuses. L'imagerie peut parfois révéler des microanévrismes intracérébraux multiples.

Le traitement de la PAN associée à une infection virale doit idéalement, du fait de la rareté de l'affection, s'effectuer en centre spécialisé. Il fait appel à des agents antiviraux associés à une brève corticothérapie et des échanges plasmatiques, pour soustraire les complexes immuns de la circulation sanguine. Dans les PAN associées au VHC, l'approche thérapeutique est similaire mais l'intérêt des échanges plasmatiques est moins démontré et l'emploi du rituximab peut s'envisager^[46]. Dans les PAN « idiopathiques », l'approche thérapeutique dépend du Five Factor Score, score pronostique^[49]. En cas d'atteinte rénale ou du SNC, un traitement associant corticostéroïdes et immunosuppresseurs est nécessaire, en principe avec le cyclophosphamide d'abord, relayé par l'azathioprine ou le méthotrexate une fois la rémission obtenue, pendant au moins 12 mois. Le taux de rechute n'excède pas 25 % à 5 ans pour l'ensemble des patients atteints de PAN, mais est plus important en cas de PAN non virale^[48].

Maladie de Kawasaki

La maladie de Kawasaki est l'autre vascularite des vaisseaux de moyen calibre selon la nomenclature de Chapel Hill^[50]. Elle touche préférentiellement les enfants en dessous de 4 ans, mais des formes adultes sont décrites, le plus souvent « incomplètes » et/ou liées à une infection, en particulier le VIH^[5]. Il existe une forte composante ethnique et endémoépidémique. L'incidence annuelle est de 5,3-8,5/100 000 aux États-Unis contre 46-218/100 000 au Japon^[51], avec des pics saisonniers, souvent contemporains des épidémies d'infections rhinobronchiques « banales » de l'enfant. Un (ou plusieurs) agents infectieux ont ainsi été suspectés d'être à l'origine de la maladie, mais sans identification ni preuve plus formelle à ce jour.

Cliniquement, la maladie se présente de manière assez stéréotypée. La phase initiale se caractérise par une fièvre importante durant 1 à 2 semaines. Secondairement apparaissent une conjonctivite, une fissuration des lèvres (chéilite), une langue framboisée (éranthème), un œdème des pieds et des mains évoluant vers la classique desquamation en « doigts de gant », un exanthème du tronc, sans croûtes ni vésicules, et des adénopathies cervicales sensibles. Plus d'un tiers des patients développeront une atteinte cardiaque qui fait toute la gravité de cette maladie. Typiquement, il s'agit d'anévrismes coronaires, mais des myocardites et plus rarement des péricardites ou des atteintes valvulaires peuvent se voir. Des atteintes neurologiques sont décrites, notamment des méningites aseptiques et des tableaux d'encéphalopathie. Des accidents ischémiques cérébraux, des hémorragies par rupture d'anévrismes cérébraux, des vascularites rétiniennes, des paralysies de nerfs crâniens et des polyneuropathies sont également rapportés.

Le traitement repose sur l'association de fortes doses d'aspirine (80-100 mg/kg/j) pendant 14 jours et d'Ig intraveineuses (2 g/kg), à débiter le plus rapidement possible pour limiter le risque de complications cardiaques. Toutefois, à long terme, il semble exister des séquelles cardiaques et/ou vasculaires, du moins des dysfonctions endothéliales, chez les patients devenus adultes^[52].

Polyangéite microscopique

La polyangéite microscopique est une vascularite nécrosante touchant préférentiellement les petits vaisseaux, en particulier du rein et des poumons, associée à la présence d'ANCA, surtout P-ANCA antimyéloperoxydase (anti-MPO). Elle est rare (prévalence aux alentours de 25 par million d'habitants en France) et touche surtout les sujets de plus de 50 ans. Cliniquement, il existe souvent des signes généraux (fièvre, asthénie), associés parfois à des signes neurologiques périphériques (multinévrite) et cutanés (purpura), comme au cours de la PAN. L'atteinte microvasculaire rénale et/ou pulmonaire entraîne en revanche des manifestations totalement différentes de celles de la PAN. L'atteinte rénale est une glomérulonéphrite rapidement progressive, nécrosante extracapillaire, dite aussi « pauci-immune ». Elle se caractérise par une protéinurie et une hématurie microscopique, puis une insuffisance rénale. L'atteinte pulmonaire classique est une hémorragie alvéolaire, par capillarite. Les atteintes du SNC sont relativement peu fréquentes (12%-18% des patients) mais le plus souvent graves (infarctus cérébraux multiples, hémorragie secondaire), probablement par authentiques vascularites cérébrales des petits vaisseaux (non visibles en imagerie conventionnelle).

Granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener)

La GPA est également une vascularite nécrosante systémique des petits vaisseaux, caractérisée par la présence de lésions granulomateuses et de C-ANCA antiprotéinase 3 (PR3) chez 50% des patients avec forme limitée et chez plus de 90% de ceux avec formes diffuses. Les lésions touchent préférentiellement l'arbre respiratoire et les reins, mais tous les organes peuvent être touchés. L'âge moyen au diagnostic se situe entre 40 et 50 ans, avec une très légère prépondérance féminine dans certaines études. La prévalence de la GPA en France est d'environ 25 par million d'habitants. Cliniquement, des signes généraux (fièvre, altération de l'état général) sont fréquents. L'atteinte ORL (sinusite, otite, épistaxis récidivantes, rhinite croûteuse, ensellure nasale, perforation septale) est assez évocatrice de la maladie, en particulier si elle est associée à une atteinte laryngée, bronchique (toux, sténose) et/ou pulmonaire (nodules, souvent excavés, infiltrats liés à une hémorragie alvéolaire avec hémoptysie) et/ou une atteinte rénale (glomérulonéphrite extracapillaire, similaire à celle de la polyangéite microscopique). Des atteintes ophtalmologiques et orbitaires (pseudotumeurs inflammatoires de l'orbite, épisclérite, sclérite, uvéite, rétinite, ophtalmoplégie), urologiques (sténoses urétérales, pseudotumeurs rénales), cutanées (purpura vasculaire infiltré, nodules, ulcères) et neurologiques périphériques (multinévrite) sont possibles. Les atteintes neurologiques centrales concernent 6%-44% des patients, mais peuvent relever de différents mécanismes^[53,54]. Elles peuvent être secondaires à des lésions locales granulomateuses extensives et invasives (atteintes ORL, ménin-gée et/ou pseudotumeurs orbitaires), développées de novo dans le parenchyme cérébral ou les méninges (pachyméningite), ou être la conséquence de lésions de vascularite cérébrale (Fig. 4). Classiquement, les symptômes associés aux atteintes centrales sont des déficits neurologiques focaux transitoires ou définitifs, des troubles cognitifs, des céphalées et/ou des convulsions. Des paralysies des nerfs crâniens, des atteintes pituitaires et des atteintes cordinales sont également décrites^[54]. L'artériographie peut révéler des sténoses vasculaires.

Le traitement de la GPA repose actuellement sur l'association de corticostéroïdes et de certains immunosuppresseurs, selon un schéma séquentiel assez bien codifié, composé d'un traitement d'attaque (ou d'induction), avant tout le cyclophosphamide s'il existe une atteinte du SNC, puis d'entretien (ou de maintien de la rémission), dont la durée optimale n'est toutefois pas encore

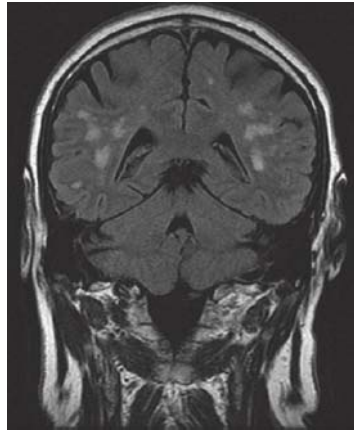


Figure 4. Imagerie par résonance magnétique cérébrale (coupe coronale postérieure) chez un patient de 55 ans atteint de granulomatose de Wegener, avec céphalées chroniques et troubles mnésiques mineurs. Hypersignaux bilatéraux multiples en séquence *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR) (anomalies d'origine vasculitique).

parfaitement établie (au minimum 18 mois)^[55,56]. Le rituximab semble être une alternative au cyclophosphamide, notamment chez les patients en rechute et ayant déjà reçu du cyclophosphamide^[57,58].

Syndrome de Churg-Strauss

Le syndrome de Churg-Strauss (SCS) touche les petits vaisseaux et se caractérise par la présence quasi constante d'un asthme sous-jacent, habituellement de survenue tardive chez des sujets aux alentours de 40-50 ans au diagnostic. C'est l'une des vascularites systémiques les plus rares (prévalence de 11 par million d'habitants en France)^[59].

Des anomalies radiologiques pulmonaires sont retrouvées chez 70% des patients, à type d'infiltrats labiles, rarement d'opacités nodulaires ou d'aspect interstitiel. Les signes généraux et les manifestations extraréspiratoires sont très fréquents et sont superposables à ceux de la PAN, en particulier les neuropathies périphériques à type de multinévrite et les signes cutanés (purpura, mais aussi pseudo-urticaire). L'atteinte cardiaque et les manifestations digestives sont plus rares mais de mauvais pronostic. L'atteinte rénale est assez exceptionnelle (glomérulonéphrite extracapillaire), de même que les atteintes du SNC (6%-25% des patients). Les patients sans ANCA ont plus souvent une atteinte cardiaque, mais moins souvent une atteinte rénale^[60,61].

L'hyperéosinophilie sanguine, fluctuante mais quasi constante, est en générale supérieure à 1 500/mm³. Les ANCA sont présents chez plus du tiers des patients, principalement de type anti-MPO. Une étude a suggéré que l'atteinte du SNC était plus fréquente chez les patients avec ANCA^[62]. Il peut s'agir d'hémorragie sous-arachnoïdienne ou intraparenchymateuse, ou d'infarctus cérébraux liés à une vascularite cérébrale. Des atteintes démyélinisantes ont aussi été rapportées, de même que des pachyméningites (Fig. 5) et des atteintes de nerfs crâniens (IX et V surtout) ou une névrite optique.

Le traitement est adapté en fonction du FFS. Les patients les plus graves, y compris ceux avec atteinte du SNC, doivent donc recevoir un traitement d'induction par corticostéroïdes et cyclophosphamide, relayés, une fois la rémission obtenue, par un autre immunosuppresseur, comme l'azathioprine ou le méthotrexate. La survie à 10 ans est de l'ordre de 80%. La principale cause de décès est liée aux atteintes cardiaques, du moins dans les plus anciennes séries. Les rechutes sont fréquentes et l'asthme peut persister ou réapparaître après la guérison clinique.

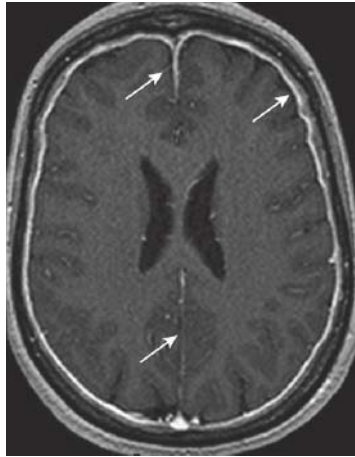


Figure 5. Imagerie par résonance magnétique cérébrale (coupe horizontale, séquence T1 écho de gradient) chez une patiente de 48 ans atteinte de syndrome de Churg et Strauss montrant une pachyméningite (rares céphalées). Épaississement méningé circonférentiel autour du cerveau, avec aspect trop visible des méninges entre les lobes frontaux et occipitaux (flèches).

Maladie de Behçet

La maladie de Behçet est une vascularite qui peut affecter les artères et/ou les veines de tout calibre. Elle est caractérisée par une triade clinique associant une aphtose bipolaire, buccale et génitale, et une atteinte ophtalmologique (uvéïte et/ou rétinite), évoluant par poussées. D'autres atteintes sont possibles, en particulier neurologiques (centrales, mais aussi parfois périphériques), vasculaires (thromboses veineuses et/ou artérielles, anévrismes des artères pulmonaires), articulaires, digestives et/ou rénales^[63, 64]. La prévalence de la maladie est plus élevée dans les pays du pourtour méditerranéen et en Asie, au Japon en particulier. Une prédisposition génétique est probable, compte tenu de la forte prévalence de l'*human leukocyte antigen* (HLA)-B51 chez les patients atteints. La présence de cet allèle du complexe majeur d'histocompatibilité n'est cependant pas du tout spécifique de la maladie, ni constante.

L'atteinte du SNC peut relever de différents mécanismes et tous les niveaux peuvent être concernés (parenchyme cérébral et/ou cérébelleux, vaisseaux cérébraux, atteinte tronculaire et/ou médullaire). Il peut s'agir d'une inflammation tissulaire méningée ou méningoencéphalitique, d'un processus de démyélinisation et/ou dégénératif (probablement secondaire à des ischémies focales répétées), d'une atteinte vasculaire artérielle (ischémie, infarctus par thrombose et/ou embolie, ou, plus rarement, vascularite cérébrale diffuse) ou, plus souvent, veineuse (thrombose). Dix à 49 % des patients atteints de la maladie ont, ou auront un jour, des manifestations neurologiques, qui peuvent donc être inaugurales. Les céphalées sont très fréquentes (jusqu'à 60 % des patients), parfois liées à une méningite aseptique chronique, en générale modérément lymphocytaire, et/ou une hypertension intracrânienne « bénigne ». Des tableaux de méningoencéphalite aiguë peuvent cependant aussi révéler une thrombose veineuse cérébrale. La réalisation d'un examen du fond d'œil (recherche d'un œdème papillaire), d'une ponction lombaire et souvent d'une imagerie cérébrale est donc indiquée chez ces patients au moindre doute. Des déficits définitifs ou transitoires en rapport avec des accidents vasculaires, ischémiques ou hémorragiques, sont possibles, de même que des troubles cognitifs ou comportementaux, fonctions de la localisation des atteintes cérébrales^[65]. L'IRM cérébrale montre fréquemment des hypersignaux diffus, non spécifiques, y compris chez de nombreux patients asymptomatiques (n'imposant pas alors de traitement particulier). Des

lésions du tronc cérébral sont fréquemment rapportées en association aux atteintes cérébrales, ainsi que de la moelle épinière^[65].

Le traitement des patients atteints de neuro-Behçet doit être agressif et associer corticostéroïdes et immunosuppresseurs. En revanche, la ciclosporine est classiquement contre-indiquée chez ces patients, car suspectée d'aggraver et/ou de favoriser les atteintes neurologiques^[64, 66]. Dans les thrombophlébites cérébrales, l'anticoagulation est indispensable, au moins pendant les 6 premiers mois^[67]. Des séquelles sont fréquentes.

Purpura rhumatoïde

Le purpura rhumatoïde (*Henoch-Schönlein purpura* des Anglo-Saxons) est une vascularite liée aux dépôts d'IgA dans les tissus et vaisseaux de petit calibre affectés, notamment de la peau et des reins. Elle touche avant tout les enfants, mais peut également toucher l'adulte. Dans ce dernier cas, la recherche d'une néoplasie sous-jacente est primordiale. Les signes généraux (fièvre, asthénie) et arthralgies, principalement des grosses articulations (genoux, avec possible arthrite et œdème adjacent), des douleurs abdominales et un purpura évoluant par poussées sont les signes les plus fréquents. Les atteintes rénales (néphropathie glomérulaire avec dépôts d'IgA ; 30 %-40 % des patients, un peu plus chez l'adulte) et digestives ischémiques (avec risque de perforations) en font toute la gravité^[68].

Des manifestations neurologiques centrales sont possibles, de même que des tableaux de polyradiculonévrite aiguë, d'atteinte des paires crâniennes ou de multinévrite. Si les céphalées et une irritabilité sont assez fréquentes (30 % des patients, surtout les enfants), elles sont peu spécifiques. Des hémorragies cérébrales et/ou des infarctus cérébraux et/ou une authentique vascularite cérébrale peuvent survenir, plus rarement. Les accidents vasculaires sont également favorisés par l'hypertension artérielle que peut causer l'atteinte rénale, de même que les lésions de leuco-encéphalopathie cérébrale postérieure réversible. Des anomalies électroencéphalographiques peuvent être objectivées chez plus de la moitié des patients lors de la phase aiguë de la maladie, mais les crises épileptiques cliniques sont bien moins fréquentes. L'IRM peut montrer des lésions multifocales d'ischémie cérébrale, éventuellement associées à des saignements^[68, 69].

Le traitement fait appel aux corticostéroïdes et, dans les formes graves, notamment s'il existe une atteinte du SNC, à un immunosuppresseur (cyclophosphamide surtout, mais aussi mycophénolate mofétil ou azathioprine) et/ou à des échanges plasmatiques, avec des résultats incertains, souvent décevants^[70].

Vascularites urticariennes hypocomplémentémiques

Les vascularites urticariennes hypocomplémentémiques (parfois appelées syndrome de McDuffie) sont des vascularites rares touchant préférentiellement les femmes de 30 à 60 ans. Elles se caractérisent par des poussées d'urticaire, souvent douloureuses et/ou évoluant vers des lésions cicatricielles hyperpigmentées (à l'inverse de l'urticaire « banale », indolore et régressant ad integrum), associées à des arthralgies migratrices et/ou d'autres manifestations pseudoallergiques, comme un angio-œdème avec atteintes laryngées et/ou pulmonaires obstructives, notamment chez les fumeuses. Des manifestations ophtalmologiques (épisclérite, sclérite, uvéïte, conjonctivite) sont associées chez 10 % des patientes. Des formes systémiques sont décrites, digestives, rénales et/ou, plus rarement, neurologiques^[71]. Les atteintes neurologiques décrites incluent l'hypertension intracrânienne, des méningites aseptiques, des neuropathies périphériques. Aucun cas d'authentique vascularite cérébrale n'a été rapporté.

Biologiquement, la voie classique du complément est consommée avec une diminution des fractions C1q, C2, C3 et C4. Il existe chez de nombreux patients des anticorps anti-C1q^[71]. Les biopsies cutanées peuvent montrer un infiltrat périvasculaire riche en polynucléaires neutrophiles, une vascularite leucocytoclasique et/ou des dépôts fibrinoïdes avec nécrose et dépôts de complément et d'Ig en immunofluorescence. La distinction entre cette rare vascularite et un LES n'est pas toujours aisée, d'autant que

de nombreux patients ont des facteurs antinucléaires et que des associations probables de ces deux pathologies ont été rapportées.

Le traitement repose sur les antihistaminiques, le plus souvent combinés à d'autres agents, tels que l'indométacine, la colchicine, la dapsone, l'hydroxychloroquine. Le recours à une corticothérapie, voire un immunosuppresseur, s'il existe une atteinte grave et/ou une cortico dépendance est fréquent en pratique.

Vascularites cryoglobulinémiques

Les cryoglobulines sont des protéines du sérum précipitant à des températures inférieures à 37 °C. Il s'agit le plus souvent d'une Ig mais il peut s'y associer de petites quantités de complément. Il existe trois types de cryoglobulinémies : de type I, composée d'une Ig monoclonale, souvent IgM, parfois IgG, et en général associée à une lymphoprolifération (myélome, maladie de Waldenström, leucémie, lymphome) ; de type II, mixte, composée d'une Ig monoclonale, souvent IgM, et d'une Ig polyclonale, associée à une maladie lymphoproliférative ou à une infection par le VHC ; de type III, mixte, composée d'une ou plusieurs Ig polyclonale(s) et préférentiellement associée à une infection par le VHC ou, parfois, à une maladie systémique, comme le syndrome de Gougerot-Sjögren. Cliniquement, les cryoglobulinémies de types II et III peuvent s'accompagner de manifestations vasculaires, notamment cutanées (purpura, parfois ulcérant et nécrotique), neurologiques périphériques (57 % des patients, surtout multinévrite, mais parfois aussi polynévrite, principalement sensitive) et/ou rénales. Les atteintes du SNC sont rares et concernent surtout les patients ayant une cryoglobulinémie de type II et/ou une importante quantité de cryoglobuline (cryocrite élevé). Elles se traduisent surtout par des déficits neurologiques centraux de nature ischémique, liés à une vasculite cérébrale, à une vasculopathie occlusive secondaire à la précipitation intravasculaire de cryoglobuline, ou à une encéphalopathie par hyperviscosité sanguine^[72].

Le traitement peut faire appel aux plasmaphéreses, en association avec le traitement de l'affection sous-jacente, en particulier d'une infection par le VHC. Une corticothérapie peut être nécessaire en association. Les indications du rituximab restent à définir, mais il semble donner de très bons résultats également et peut permettre une épargne cortisonique non négligeable^[73,74]. En cas d'atteinte grave du SNC, le recours à un immunosuppresseur (le cyclophosphamide en première ligne, peut-être le rituximab) est certainement à envisager.

Maladie de Cogan

La maladie de Cogan est une affection rare, que l'on peut classer parmi les vascularites et qui se caractérise par une kératite interstitielle associée à des anomalies audiovestibulaires^[75]. Il n'existe pas de test diagnostique spécifique, même si certains patients peuvent avoir des anticorps dirigés contre des antigènes, encore non précisément identifiés, de l'oreille interne (de la cochlée principalement) et de la cornée, et/ou le collagène de type 2. Une atteinte aortique (dissection aortique, insuffisance aortique et/ou aortite) peut survenir et de rares cas de vasculite systémique, avec atteinte digestive notamment, ont été décrits. Une atteinte cérébrale ischémique, parfois hémorragique, peut survenir, liée à une vasculite cérébrale ou aux conséquences d'une atteinte de l'aorte et de ses premières branches (en cas de dissection en particulier). Des tableaux d'atteinte vasculaire cérébrale diffuse, avec comitativité, encéphalite, atteinte cérébelleuse ont aussi été rapportés.

Le traitement repose sur la corticothérapie générale et locale, souvent associée à des immunosuppresseurs, mais avec des résultats très variables et inconstants.

Thromboangéite oblitérante de Buerger

La thromboangéite oblitérante de Buerger est une vasculite thrombosante des veines et artères. Elle touche typiquement le jeune fumeur et se manifeste par une atteinte ischémique des extrémités distales, souvent associée à des thromboses veineuses superficielles et migratrices. En imagerie, il existe de multiples occlusions et rétrécissements filiformes des artères distales,

d'apparence « hélicine », assez caractéristiques. À l'examen histologique, il peut exister des infiltrats inflammatoires granulomateux des parois des moyennes et petites artères. L'atteinte neurologique centrale, ischémique, est exceptionnelle (< 2 %) et n'est habituellement pas inaugurale, mais des tableaux de pseudo-Buerger cérébral, entité restant très controversée, ont été rapportés^[76].

Le traitement repose avant tout sur l'arrêt du tabac. Il n'y a pas d'indication à un traitement systémique anti-inflammatoire, corticostéroïde ou immunosuppresseur. La prescription d'antiagrégant est habituelle, voire d'anticoagulant en fonction de la gravité de l'atteinte, mais d'efficacité non démontrée. Des perfusions d'iloprost ou d'autres vasodilatateurs peuvent être discutées, ainsi que des gestes endovasculaires et/ou chirurgicaux (sympathectomie, exérèse de gangrène) lorsque l'évolution locale n'est pas satisfaisante.

Causes iatrogènes et « toxiques »

Vascularites induites par abus de drogues

Un certain nombre de complications vasculaires neurologiques ont été rapportées chez les sujets consommant de la cocaïne, du cannabis, de l'héroïne, des amphétamines et/ou de l'ecstasy. Par ailleurs, les sujets consommant ces drogues ont plus fréquemment des co-infections par le VHB ou le VHC, le VIH, ou une syphilis, toutes pourvoyeuses de vascularites cérébrales. Les lésions vasculaires cérébrales et/ou médullaires liées à la prise de drogues peuvent être la conséquence d'une vasculite mais aussi de spasmes artériels, de lésions hypertensives, d'anévrismes mycotiques (à l'occasion d'endocardites infectieuses), d'une augmentation de l'agrégation plaquettaire, d'une diminution de la fibrinolyse, d'embolie de matériel étranger ou d'un trouble du rythme. Une atteinte extracérébrale associée de type vasculite est possible, en particulier cutanée et nécrotique ou nasale (avec perforation du septum, y compris en l'absence de prise de drogue par voie nasale), et parfois avec ANCA antiélastase et/ou anti-PR3^[77].

Les lésions cérébrales sont le plus souvent ischémiques mais les hémorragies intracrâniennes ne sont pas rares, surtout en cas d'hypertension artérielle^[78]. Les céphalées et les troubles du comportement sont quasi constants. L'imagerie vasculaire cérébrale montre des lésions volontiers multiples mais non spécifiques. L'analyse histologique est rarement pratiquée mais peut objectiver des lésions typiques de vasculite, préférentiellement au niveau des petits vaisseaux. Le traitement consiste en l'éviction du produit toxique qui peut permettre une réversion des lésions, mais pas toujours. Les corticostéroïdes sont utilisés ainsi que les immunosuppresseurs dans les atteintes sévères^[78].

Vascularites médicamenteuses

Certains médicaments ont été incriminés dans la survenue de manifestations neurovasculaires, y compris des possibles vascularites cérébrales. Les traitements adrénergiques (décongestionnants nasaux, sympathomimétiques, éphédrine, etc.) peuvent entraîner un vasospasme, un SVCR et/ou des pics hypertensifs responsables d'hémorragie. Des constatations similaires ont été faites avec des immunomodulateurs ou immunosuppresseurs tels que l'interféron ou le méthotrexate. Des tableaux de leucoencéphalopathie postérieure ont également été décrits avec les immunosuppresseurs^[79]. Des cas de vasculite cérébrale documentés histologiquement ont été décrits avec la phénylpropanolamine (utilisée comme décongestionnant nasal ou comme coupe-faim), le propylthiouracile (utilisé dans l'hyperthyroïdie) ou l'allopurinol, mais l'imputabilité des médicaments reste sujette à caution.

Vascularites d'hypersensibilité

Les vascularites d'hypersensibilité désignent un groupe hétérogène de vascularites, essentiellement cutanées, des petits vaisseaux selon la nomenclature de Chapel Hill^[50,80]. En pratique, ce diagnostic reste souvent un diagnostic par défaut et/ou assimilé à une vasculite secondaire (à une prise médicamenteuse ou à une exposition à des toxiques par exemple) touchant les capillaires et

les veinules et liée à la formation de complexes immuns circulants, composés d'un antigène en excès et d'une Ig, puis leurs dépôts dans les parois des petites artères. Elle demeure en général localisée à la peau. La manifestation typique est un purpura infiltré, plus souvent localisé aux membres inférieurs. Les biopsies cutanées montrent le plus souvent des aspects de vascularite leucocytoclasique, peu spécifiques, d'inflammation périvasculaire, parfois à prédominance de polynucléaires éosinophiles. S'il existe des manifestations extracutanées, il convient de rechercher une autre pathologie, y compris une autre vascularite ou une réaction immunoallergique systémique d'hypersensibilité plus grave (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* [DRESS] syndrome des Anglo-Saxons).

Maladie sérique

La maladie sérique correspond à une réaction immunoallergique déclenchée au contact d'un sérum et/ou d'antigènes xénogènes ou de certains médicaments (antibiotiques surtout, infliximab, rituximab, vaccins, etc.). Elle se manifeste généralement par une fièvre, des arthralgies, un rash cutané et des adénopathies. Dans de rares cas, il s'agit d'une véritable maladie systémique, dans laquelle une atteinte vasculaire du SNC et/ou rénale est possible^[78]. Le traitement fait appel à l'éviction du produit responsable et, selon la gravité, à un traitement antihistaminique et/ou une corticothérapie. La réversion des symptômes est généralement obtenue en quelques jours.

Piqûres d'arthropodes, morsures et envenimation

Les piqûres, morsures et envenimations s'accompagnent souvent d'une réaction locale. Plus rarement, une vascularite des petits vaisseaux avec purpura peut survenir, assez semblable à celle de la PAN. Des manifestations neurologiques sont possibles, notamment des neuropathies périphériques, et des atteintes centrales ont été décrites. Il s'agit le plus souvent de lésions ischémiques qui peuvent être la conséquence d'une vascularite mais aussi d'une coagulation intravasculaire disséminée ou de lésions endothéliales par toxicité du venin. Les complications hémorragiques, cérébrales ou méningées ne sont alors pas exceptionnelles, surtout en cas de troubles de l'hémostase. Par ailleurs, les arthropodes peuvent être le vecteur d'agents pathogènes pouvant causer une vascularite cérébrale (*Borrelia*, *Rickettsia* spp., etc.).

Infections

Infections bactériennes

Méningites purulentes

Parmi les germes impliqués dans les méningites purulentes, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Neisseria meningitidis* peuvent occasionner des vascularites cérébrales. Celles-ci peuvent survenir pendant la méningite ou à distance malgré un traitement efficace. Chez l'enfant, les méningites purulentes à *Haemophilus influenzae* sont particulièrement redoutables et peuvent se compliquer d'infarctus cérébraux. Seuls quelques cas mentionnent la survenue de complications neurovasculaires artérielles avec le méningocoque, mais il est probable que des atteintes infracliniques, visibles seulement à l'angio-IRM ou l'artériographie, soient plus fréquentes, de signification pronostique indéterminée. Des complications veineuses, retardées, sont possibles également, de mécanisme moins bien connu^[81]. Le traitement repose sur les antibiotiques à fortes doses, souvent associés à une corticothérapie transitoire. L'évolution est généralement favorable, mais avec des séquelles fréquentes, en particulier chez l'enfant.

Spirochètes

Syphilis. La syphilis (*Treponema pallidum*) peut toucher les artères dans les formes tardives de la maladie. Ainsi l'aorte, les vaisseaux rétinéens, la peau et le SNC peuvent être touchés. L'atteinte du SNC se manifeste le plus souvent par des déficits en rapport avec des infarctus cérébraux. L'imagerie neurovasculaire montre une très nette prédominance des lésions au niveau des gros vaisseaux (carotides, artères vertébrobasilaires). Les lésions

ischémiques prédominent, mais des hémorragies sont décrites. Le rehaussement méningé est classique. La ponction lombaire permet de poser le diagnostic. Le TPHA/VDRL et le *fluorescent treponemal antibody absorption* (FTA) sont positifs dans le sang et dans le LCS. Le traitement fait appel à une antibiothérapie, le plus souvent une pénicilline, en l'absence d'allergie, comme pour toute neurosyphilis. Une corticothérapie initiale est souvent prescrite en association, pour limiter le risque de réaction d'hypersensibilité de Jarisch-Herxheimer. Dans les formes cérébrovasculaires très sévères, la prescription d'un immunosuppresseur peut se discuter. La régression des signes clinicobiologiques est toutefois classiquement la règle.

Maladie de Lyme. *Borrelia burgdorferi* est la bactérie responsable de la maladie de Lyme. Les tiques sont les principaux vecteurs de la maladie, dans tout l'hémisphère nord. La première manifestation est cutanée avec l'érythème chronique migrant au niveau du site de piqûre. Dans les formes tardives (secondaires et tertiaires), outre les atteintes cardiaques, articulaires et cutanées, le système nerveux peut être touché. Il peut s'agir de méningite lymphocytaire, d'une atteinte d'un nerf crânien ou d'une radiculonévrite. Dans les formes tertiaires, les atteintes neurologiques centrales incluent des lésions de sclérose multiple, d'encéphalite, des tumeurs cérébrales, des vascularites (lorsqu'une biopsie cérébrale est pratiquée, elle révèle une vascularite lymphocytaire), responsables d'encéphalopathie ou de troubles psychiatriques, et des myélopathies^[82]. L'imagerie cérébrale montre typiquement des lésions parenchymateuses (ischémiques et/ou hémorragiques) souvent associées à un rehaussement méningé. Quelques cas d'anévrismes sont décrits. La ponction lombaire révèle un LCS inflammatoire avec une hyperprotéinorachie, une pléiocytose lymphocytaire, une sécrétion intrathécale d'IgG avec bande oligoclonale. La sérologie est positive dans le sang et dans le LCS. L'acide désoxyribonucléique (ADN) de la bactérie peut être retrouvé dans le sang, le LCS et le tissu cérébral par PCR.

Non traitée, la neuroborréliose peut évoluer vers un état de grabatisation avec ataxie, parapésie spastique, troubles cognitifs et finalement le décès. Un traitement introduit précocement dans la maladie permet d'éviter ces complications. La ceftriaxone pendant 3 semaines est proposée en première intention et permet habituellement une normalisation de la clinique, de l'imagerie et du LCS. Dans les formes sévères, un traitement immunosuppresseur (corticothérapie éventuellement associée à un immunosuppresseur) peut être adjoint aux antibiotiques.

Endocardite

Les endocardites infectieuses peuvent être à l'origine de lésions neurovasculaires. Plusieurs mécanismes, possiblement intriqués, concourent à la survenue de ces complications. Des emboles septiques, volontiers multiples, peuvent migrer dans la circulation cérébrale, source d'une réaction inflammatoire endothéliale, aboutissant à une vascularite nécrosante avec classiques « anévrismes mycotiques ». Ces anévrismes peuvent se rompre et donner des hémorragies cérébrales. Les germes le plus souvent incriminés sont *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus viridans*. Les anévrismes mycotiques se localisent préférentiellement dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne et, plus rarement, dans la fosse postérieure^[83]. Le traitement fait appel avant tout à une antibiothérapie adaptée à forte dose et prolongée. Certains anévrismes mycotiques peuvent nécessiter des interventions endovasculaires ou une chirurgie.

Rickettsioses

Les rickettsioses sont des infections liées à des bactéries à Gram négatif appartenant à la famille des *Rickettsiaceae*, intracellulaires obligatoires et ayant un tropisme pour les cellules endothéliales. Ces bactéries sont responsables des fièvres pourprées (fièvre boutonneuse méditerranéenne et fièvre des montagnes Rocheuses) et du typhus. Ces maladies ont la particularité d'avoir pour vecteurs des arthropodes (poux, puces, tiques ou acariens). Les infections à *Rickettsia* entraînent une vascularite cutanée locale, centrée par le point de morsure de l'arthropode et provoquée par la multiplication des bactéries dans les cellules endothéliales des vaisseaux du derme.

La fièvre boutonneuse méditerranéenne (*Rickettsia conorii*) et la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses (*Rickettsia rickettsii*) peuvent se compliquer de troubles neurologiques sévères, liés à une vasculite cérébrale, volontiers nécrosante. Il en résulte des céphalées, un tableau de confusion, de méningoencéphalite, de convulsion, de déficit plus ou moins transitoire, voire de coma. Le typhus (*Rickettsia prowazekii*) transmis par le pou de corps se complique exceptionnellement de vasculite cérébrale. Les autres rickettsioses (*Coxiella*, *Ehrlichia*, *Rochalimea* et *Bartonella*) s'accompagnent parfois de vasculite cutanée, mais a priori pas de vasculite cérébrale. Seule une observation d'ehrlichiose rapporte ce type de complication cérébrale.

Le diagnostic de rickettsiose repose sur la sérologie. L'isolement et la culture de la bactérie sont réservés à des laboratoires spécialisés. Le traitement fait appel avant tout aux tétracyclines, permettant une régression rapide des symptômes. L'adjonction de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs peut être nécessaire.

Brucellose

La brucellose est une infection granulomateuse secondaire à une bactérie intracellulaire du genre *Brucella* spp., pouvant évoluer sur un mode chronique. Cette maladie est devenue exceptionnelle en France grâce à l'application de règles d'hygiène vétérinaires. Toutefois, cette zoonose reste endémique en Asie, en Afrique, en Amérique latine et au Moyen-Orient. La maladie peut donc se déclarer chez des touristes ou migrants. La phase aiguë reste le plus souvent silencieuse. La forme chronique de l'infection est une véritable maladie systémique, avec de fréquentes atteintes ostéoarticulaires, génito-urinaires, cutanées, pulmonaires, cardiaques et/ou neurologiques. L'endocardite et les atteintes neurologiques centrales (survenant chez 5 % à 10 % des patients) font toute la gravité de la maladie. Des accidents ischémiques, des tableaux de méningoencéphalite, des troubles de la vigilance, des atteintes de nerfs crâniens et des troubles psychiatriques sont rapportés^[84]. Les vasculites cérébrales sont exceptionnelles et ne représentent que quelques cas^[85].

Le diagnostic repose par la mise en évidence du germe sur des hémocultures, dans le LCS ou sur des biopsies (notamment ostéo-médullaire). Le sérodiagnostic et la PCR peuvent également être contributifs. L'évolution est favorable grâce à une antibiothérapie, souvent double, voire triple, maintenue plusieurs mois, mais des séquelles sont possibles.

Mycoplasmes

Les mycoplasmes comptent plus d'une centaine d'espèces. Ces bactéries intracellulaires sont responsables d'un grand nombre d'infections, dépendant de leur tropisme. Les plus classiques sont les atteintes pulmonaires et gynécologiques. La survenue d'une vasculite cérébrale au cours d'une infection à mycoplasme reste exceptionnelle. Deux cas décrivent une potentielle implication de la bactérie.

Tuberculose

Les atteintes neurologiques de la tuberculose sont fréquentes et relèvent de plusieurs mécanismes. L'atteinte cérébrale se fait généralement par dissémination hémotogène et débute par une pachyméningite de la base, quasi constante^[86]. Au niveau des espaces sous-arachnoïdiens, il se forme autour du bacille une réaction inflammatoire aboutissant à un exsudat gélatineux pouvant se propager le long des nerfs crâniens et des vaisseaux, entraînant une vasculite. Les vaisseaux de toute taille peuvent être atteints. Les gros vaisseaux tels que la carotide ou les artères du polygone de Willis ou du système vertébrobasilaire ainsi que les artères cérébrales perforantes sont les plus souvent touchés. Leur atteinte peut entraîner des complications neurovasculaires à type d'infarctus cérébral ou d'hémorragie. L'imagerie cérébrale montre de manière quasi constante un rehaussement des méninges. Peuvent également être vus des lésions ischémiques et/ou hémorragiques, souvent dans le territoire sylvien, une hydrocéphalie, des tuberculomes ou des irrégularités vasculaires. Le diagnostic repose sur la mise en évidence du bacille dans le LCS à l'examen direct ou en culture, ou sur une biopsie. La PCR peut également être contributive. Une co-infection par le VIH ou une immunodépression sous-jacente doivent être systématiquement recherchées. Si une

biopsie est effectuée, l'analyse histologique des vaisseaux atteints montre qu'ils sont occlus par un infiltrat inflammatoire constitué de cellules mononucléées et de cellules géantes.

Le traitement antituberculeux (pendant au moins 12 mois, avec une quadrithérapie initiale) est associé, en cas d'atteinte du SNC, à une corticothérapie pendant au moins 1 mois afin d'éviter une majoration paradoxale de l'atteinte du SNC, liée à la libération d'antigènes tuberculeux en début de traitement. La mortalité est élevée et les séquelles sont possibles.

Maladie de Whipple

La maladie de Whipple est une infection secondaire à *Tropheryma whippeli*, bactérie à Gram positif du genre *Actinomycetes*. Cette infection peut évoluer sur un mode aigu et donner un tableau de rhumatisme inflammatoire, mais, le plus souvent, elle évolue de manière chronique. Il existe souvent une altération de l'état général, subfébrile, ainsi que des troubles digestifs, ostéoarticulaires (arthralgies), cardiaques (endocardite), ophtalmologiques et/ou cutanés. Les troubles neurologiques sont polymorphes et sont retrouvés chez environ 30 % des malades. Ils peuvent être isolés^[87]. Des troubles cognitifs, des troubles déficitaires, des syndromes cérébelleux, des troubles ophtalmologiques (ophtalmoplégie supranucléaire), des atteintes des nerfs crâniens, des convulsions, des myoclonies et des troubles psychiatriques sont rapportés^[88]. Les atteintes vasculaires cérébrales sont rares, mais peuvent prendre l'aspect d'une vasculite.

Le diagnostic repose sur l'histologie duodénale (mise en évidence de macrophages acide périodique de Schiff [PAS]-positifs sur des biopsies multiples) ou sur la PCR réalisée sur des biopsies ou du LCS et/ou du sérum. La culture et la détection de la bactérie sont difficiles et réservées à des centres spécialisés. Le triméthoprime-sulfaméthoxazole est le traitement de premier choix, en association à une corticothérapie dans les formes graves.

Infections virales

Généralités

Chez l'animal, de nombreux virus peuvent induire des vasculites. C'est le cas, chez le rat, du *human T-cell lymphoma virus* (HTLV) et du cytomégalo virus (CMV). Chez le cheval, le virus de l'artérite équine donne une vasculite nécrosante proche de la PAN. Chez la souris, certains virus du groupe *Herpès* donnent une vasculite des gros vaisseaux proche de la maladie de Takayasu. Chez l'homme, les principaux virus responsables de vasculite cérébrale sont le VZV et le VIH. L'atteinte cérébrale peut être isolée mais l'imagerie vasculaire cérébrale est presque toujours anormale. Des traitements antiviraux efficaces ne sont pas disponibles contre toutes ces infections et le pronostic de ces atteintes du SNC est souvent réservé. Le recours aux corticostéroïdes et aux immunosuppresseurs est parfois nécessaire, mais majore l'immunodépression et donc la réplication virale.

VZV et HSV

Les virus du groupe *Herpès* et en particulier le VZV et le HSV ont un tropisme bien connu pour le SNC et occasionnent des tableaux neurologiques très polymorphes, souvent d'une extrême gravité. L'atteinte vasculaire est quasi constante et occasionne des accidents vasculaires ischémiques et/ou hémorragiques multiples, des anévrysmes et/ou des dissections^[89].

La vasculopathie ou vasculite cérébrale liée au VZV est de diagnostic aisé lorsque surviennent des céphalées, des troubles de la vigilance, et des déficits focaux dans les semaines suivant un zona. En pratique, le rash cutané n'est cependant pas constant et le tableau neurologique peut être plus insidieux. Les vasculites peuvent survenir lors de la primo-infection par le VZV (varicelle) ou lors d'une réactivation du virus (zona), durant laquelle le virus peut migrer par voie axonale d'un ganglion sensitif, où il était latent, jusqu'aux artères cérébrales. Elles concernent tant les patients immunodéprimés que les patients immunocompétents. Les gros vaisseaux (carotides, artères du polygone de Willis, troncs vertébrobasilaires) sont plus souvent touchés de manière isolée chez les patients immunocompétents, tandis que les grosses et les petites artères sont atteintes de manière plus diffuse chez les patients immunodéprimés. Cette

atteinte des petits vaisseaux se traduit par des tableaux de myélie, d'encéphalopathie, d'encéphalomyélite, de convulsion, de troubles cognitifs et/ou de ventriculite.

L'infection par le HSV peut donner d'exceptionnelles vascularites focales nécrosantes avec infiltrat lymphocytaire méningé et périvasculaire. Des hémorragies focales, secondaires à la nécrose, sont possibles.

La ponction lombaire montre une pléiocytose à prédominance mononucléée lymphocytaire, avec synthèse intrathécale d'Ig dirigées contre le virus. La recherche du génome viral peut être faite sur le LCS par PCR. La recherche d'IgG anti-VZV par *enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa) dans le LCS semble toutefois plus sensible que la recherche de l'ADN. Lorsqu'une biopsie est pratiquée, celle-ci peut montrer une vascularite, souvent granulomateuse, avec ou sans nécrose fibrinoïde. Des inclusions virales peuvent être visibles dans les parois vasculaires ou dans les histiocytes en microscopie électronique ou détectées par PCR.

Le traitement fait appel à une combinaison de corticostéroïdes et d'antiviraux (aciclovir en pratique). Le pronostic est en général sombre en cas de vascularite cérébrale cliniquement avérée, en particulier chez le patient immunodéprimé. Chez le patient infecté par le VIH, l'introduction d'un traitement anti-VIH peut conduire à un syndrome de reconstitution du système immunitaire et induire une aggravation de la vasculopathie. La corticothérapie permet de limiter le risque et/ou l'importance de cette complication.

VIH

Différentes formes de vascularite peuvent survenir au cours de l'infection par le VIH, de type PAN cutanée notamment. Les vascularites cérébrales sont plus rares mais graves. Elles peuvent être directement liées à une invasion endothéliale par le virus ou être secondaires à certaines infections opportunistes (VZV, CMV, syphilis, tuberculose, champignons) ou au traitement antirétroviral. Le diagnostic différentiel comporte aussi les lymphomes cérébraux. Lorsque les petits vaisseaux cérébraux sont atteints, le tableau clinique est souvent bruyant avec une altération de l'état général et des fonctions cognitives (pseudodémences, confusion). Des déficits focaux transitoires ou définitifs, par atteinte des plus gros vaisseaux, des tableaux d'encéphalite et/ou de myélopathie sont possibles^[90]. L'imagerie cérébrale montre de nombreuses lésions ischémiques et/ou hémorragiques, fortement évocatrices de vascularite. Les lésions artérielles sont souvent profuses, avec anévrysmes multiples^[91]. Les biopsies montrent de nombreux infiltrats lymphocytaires angiocentriques ou périvasculaires^[91]. La mise en évidence du virus sur les biopsies est exceptionnelle.

Le traitement fait appel aux traitements antiviraux, souvent associés à une corticothérapie et, dans les cas les plus graves, à des immunosuppresseurs.

CMV

L'infection par le CMV est le plus souvent asymptomatique chez le sujet immunocompétent. En revanche, en cas d'immunodépression en particulier de type cellulaire (VIH, transplantation, traitements immunosuppresseurs, hémopathies), elle peut devenir symptomatique. Les principales manifestations sont digestives, neurologiques (par atteinte des vaisseaux méningés, extraduraux et médullaires), ophtalmologiques, hépatiques, pulmonaires, hématologiques et/ou cutanées. Le CMV a un tropisme particulier pour les cellules endothéliales, préférentiellement des artères de petit et moyen calibre. La plupart des cas de vascularite cérébrale liée au CMV sont décrits chez des patients co-infectés par le VIH. Le tableau est alors souvent bruyant et polymorphe (encéphalopathie, infarctus profonds, hémorragies cérébro-méningées, méningoencéphalite ou radiculomyélite, atteinte des nerfs crâniens). L'IRM montre des hypersignaux parenchymateux, à prédominance périventriculaire. L'artériographie cérébrale peut montrer des sténoses segmentaires sur les artères intracrâniennes. L'étude du LCS objective une pléiocytose à prédominance lymphocytaire et une hyperprotéinorachie. Le CMV peut être identifié par PCR, par sérologie (technique Elisa) et en culture dans le sang et le LCS. Le diagnostic peut être affirmé par l'étude immunohistologique du tissu cérébral infecté qui révèle des inclusions nucléaires et/ou cytoplasmiques virales en « œil de hibou »

dans les cellules endothéliales, les astrocytes et/ou les neurones. L'inflammation peut toucher les artères et les veines. Des foyers de nécrose fibrinoïde et des nodules microgliaux peuvent être également vus.

Le traitement repose sur le ganciclovir ou le foscarnet par voie intraveineuse initialement, associé à un traitement antirétroviral en cas de co-infection par le VIH. L'adjonction d'une corticothérapie est parfois nécessaire au début et en association, en cas de formes graves, notamment chez le patient infecté par le VIH.

VHB

Le lien entre la PAN et le VHB est connu. Les atteintes neurologiques centrales sont rapportées chez 3% à 38% des patients atteints de PAN liée au VHB, et sont très rarement isolées^[48]. Des céphalées et/ou des troubles cognitifs modérés sont possibles transitoirement au cours de l'infection aiguë par le VHB mais aucun cas de vascularite isolée du SNC n'a été décrit à ce jour en rapport avec le VHB.

VHC

La survenue d'une vascularite dans un contexte d'infection au VHC est la plupart du temps liée à une cryoglobulinémie mixte. Trente à 50% des patients infectés par le VHC ont une cryoglobuline sans aucune traduction clinique. Lorsqu'elle devient symptomatique et devient responsable d'une vascularite, chez moins de 10% d'entre eux, ce sont surtout les petits vaisseaux qui sont atteints, en particulier de la peau, des reins et des nerfs périphériques^[92]. Les atteintes neurologiques centrales sont rares et ne sont pas toujours symptomatiques, bien que des anomalies puissent être détectées sur l'imagerie cérébrale. Lorsque l'atteinte neurologique centrale est symptomatique, le tableau est polymorphe (convulsions, déficits focaux, troubles cognitifs et/ou tableaux d'encéphalopathie).

Des cas de vascularites cérébrales chez des patients infectés mais sans cryoglobulinémie ont été rapportés; elles étaient isolées, parfois considérées comme des PAN liées au VHC.

HTLV-1

Le HTLV-1 est un rétrovirus, endémique au Japon, en Afrique, aux Caraïbes et en Amérique latine. L'infection est responsable de deux maladies différentes et graves: la leucémie-lymphome à cellules T de l'adulte et la myélopathie (ou paraparésie) spastique tropicale. Par ailleurs, des atteintes systémiques sont possibles avec des manifestations ophtalmologiques (uvéites, vascularite rétinienne), dermatologiques, musculaires, pulmonaires, neurologiques (surtout périphériques) et vasculaires. Des vascularites nécrosantes sont décrites, en particulier rétinienne ou de type PAN cutanée, mais elles ne touchent qu'exceptionnellement le SNC, étant alors en général granulomateuses. Le diagnostic repose sur la sérologie et la PCR dans le sang, le LCS et/ou une biopsie.

L'évolution est assez aléatoire, globalement favorable, parfois spontanément, mais avec de fréquentes séquelles neurologiques. En cas de vascularite cérébrale, une corticothérapie associée à un immunosuppresseur (cyclophosphamide) est certainement à envisager.

Parvovirus B19

Le parvovirus B19 est l'agent du mégalythème épidémique ou « cinquième maladie » qui touche surtout l'enfant. Chez l'adulte immunodéprimé (infection par le VIH, hémopathie, transplantation), l'infection peut causer une vascularite cutanée, avec purpura vasculaire déclive, classiquement en phase virémique, et parfois cérébrale. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'ADN du virus dans le sang et/ou le LCS par PCR. Les tests sérologiques sont moins sensibles (33%)^[93].

La survenue d'une vascularite cérébrale au cours d'une infection par le parvovirus B19 nécessite d'introduire un traitement par corticostéroïdes éventuellement associés à un immunosuppresseur dans les atteintes graves. Les Ig intraveineuses ont également été utilisées avec succès.

Autres virus

D'exceptionnelles vascularites cérébrales ont été décrites chez des patients atteints de fièvre jaune (amarile), d'infection par le

virus West Nile, de primo-infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV) ou par le virus JC [94].

Infections fongiques

Généralités

Le diagnostic de vascularite cérébrale fongique est difficile à établir et doit être évoqué de façon systématique chez tout patient immunodéprimé présentant des signes d'atteinte du SNC. Certains champignons ont un tropisme vasculaire (en particulier l'aspergillose et la mucormycose) et peuvent occasionner des vascularites soit par dissémination hématogène, soit par envahissement à partir d'un foyer adjacent. L'histologie montre souvent un infiltrat inflammatoire vasculaire pariétal avec nécrose et, éventuellement, une thrombose luminale. Dans certains cas, la nécrose pariétale peut entraîner la formation d'anévrismes mycotiques dont la principale complication est l'hémorragie.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence du champignon sur des prélèvements, qui doivent être systématiquement mis en culture sur milieu de Sabouraud. Il peut s'agir de biopsies, d'hémocultures ou de culture du LCS. Les sérologies peuvent être contributives, en particulier pour l'aspergillose et la cryptococcose. Le traitement fait appel aux antifongiques, exceptionnellement associés à une courte corticothérapie selon le type et la sévérité de l'infection, mais le pronostic reste en général sombre en raison du fréquent retard diagnostique, de la fragilité du patient et de l'importance des atteintes du SNC lorsque les manifestations neurologiques se déclarent.

Aspergillose

Aspergillus spp. est un champignon filamenteux, cosmopolite responsable d'infections invasives, surtout chez les patients immunodéprimés. Les facteurs de risque identifiés sont les neutropénies prolongées, les greffes de cellules souches hématopoïétiques et d'organes, l'infection par le VIH, les chimiothérapies, la toxicomanie intraveineuse, le diabète et les infections granulomateuses (greffe aspergillaire sur une caverne tuberculeuse par exemple). Les organes les plus fréquemment atteints sont les poumons, les sinus et les orbites.

Le SNC peut être atteint par contiguïté ou par atteinte hématogène ; le taux de mortalité avoisine alors les 100 %. Les artères à visée cérébrale ainsi que les artères intracrâniennes peuvent être touchées. Des anévrismes mycotiques peuvent se former (touchant préférentiellement les gros vaisseaux) avec un risque hémorragique non négligeable. Le scanner peut montrer des hypodensités corticales et sous-corticales correspondant à des infarctus cérébraux, hyperintenses en IRM. Des lésions cérébrales multiples, en « cocardes » irrégulières et se rehaussant après injection de produit de contraste, sont également classiques, pouvant correspondre à des abcès cérébraux. Un rehaussement diffus des méninges, des sinus et de l'orbite et des pseudotumeurs pleines sont décrits. La ponction lombaire peut révéler une pléiocytose à prédominance lymphocytaire et une importante protéinorachie. L'examen direct est généralement négatif et c'est donc surtout la culture du LCS qui permet le diagnostic d'aspergillose. La sérologie et l'antigénémie aspergillaire sont souvent très positives. Les biopsies confirment la présence du champignon dans la paroi des vaisseaux de petit et de gros calibre, plus ou moins associée à des lésions inflammatoires et des thrombi.

Le traitement fait appel au voriconazole, à l'amphotéricine B ou à la caspofungine. Si les lésions sont accessibles à la chirurgie, des résections peuvent être proposées.

Mucormycoses

Les mucormycoses sont liées à des champignons filamenteux ubiquitaires de la famille des *Zygomycetes* et de l'ordre des *Mucorales* (nombreux genres, dont *rhizopus* et *absidia*). Ce champignon, cosmopolite et opportuniste, a un tropisme particulier pour les poumons, le tube digestif, l'orbite, le cerveau et les sinus de la face. Les patients immunodéprimés (surtout les diabétiques) sont particulièrement à risque.

Les formes rhinocérébrales sont les plus fréquentes et sont souvent d'évolution fulminante. La contamination cérébrale se fait souvent par contiguïté à partir d'un foyer adjacent, mais la dissémination par voie hématogène est possible. Le scanner

et l'IRM montrent des infarctus multiples. L'angiographie et/ou l'angio-IRM peuvent montrer des signes de vascularite. Les biopsies cérébrales révèlent une vascularite avec nécrose pariétale et microthrombi, occasionnant de multiples infarctus, et souvent la présence d'un infiltrat inflammatoire avec cellules géantes et présence des filaments mycéliens. Le traitement fait appel à l'amphotéricine B. Une prise en charge chirurgicale est souvent nécessaire, au prix d'un délabrement important.

Coccidioïdomycose

Les coccidioïdomycoses sont liées à *Coccidioides immitis* ou *Coccidioides posadasii*, et sont endémiques dans les régions arides des États-Unis, d'Amérique centrale et du Sud. La contamination se fait par inhalation des spores, ce qui explique le tropisme privilégié pour les poumons. Les patients immunodéprimés, en particulier les diabétiques, semblent plus à risque.

L'infection peut disséminer par voie hématogène et toucher le foie, la rate et le SNC. Elle se manifeste alors par une méningite granulomateuse basilaire, qui peut se compliquer de vascularite des petits et moyens vaisseaux avec multiples infarctus ischémiques cérébraux. Des hémorragies sous-arachnoïdiennes (liées à des ruptures d'anévrismes), des tableaux d'hydrocéphalie, des abcès cérébraux sont possibles [95]. Les sérologies sont positives dans le sang et dans le LCS. Les biopsies ou autopsies peuvent confirmer la vascularite et mettre en évidence le champignon au sein d'une infiltration granulomateuse. Le traitement fait appel aux antimycotiques azolés (itraconazole, fluconazole) et peut nécessiter le recours aux injections prolongées d'amphotéricine B par voie intrathécale. Le pronostic est très sombre et les séquelles presque constantes.

Histoplasmose

L'histoplasmose américaine liée à *Histoplasma capsulatum*, champignon cosmopolite, prédomine sur le continent américain. Le tropisme est surtout pulmonaire, en raison de son mode de contamination respiratoire. Des formes polyviscérales, en particulier cérébrales, sont décrites chez le patient immunodéprimé (infection par le VIH, transplantation, traitement immunosuppresseur, notamment par anti-TNF- α , hémopathies). Il peut s'y associer une vascularite nécrosante des petits et moyens vaisseaux, à l'origine d'infarctus cérébraux multiples [96]. Des tableaux de méningite basilaire, des atteintes des nerfs crâniens et une infiltration bilatérale des surrénales peuvent orienter le diagnostic, qui repose avant tout sur la mise en évidence de la levure dans les crachats, le sang, le LCS ou tout prélèvement biopsique d'un organe atteint. Les sérologies peuvent également aider au diagnostic. Le traitement fait appel à l'itraconazole ou fluconazole.

Cryptococcose disséminée

Les cryptococques (*Cryptococcus neoformans*) sont des levures cosmopolites et opportunistes responsables d'infections disséminées chez les patients immunodéprimés (infection par le VIH, transplantation, traitement immunosuppresseur, notamment chez les patients traités pour LES). La contamination se fait par voie respiratoire après inhalation de poussières contaminées. Une dissémination hématogène est possible secondairement, principalement vers la peau où l'infection donne alors des lésions granulomateuses, et vers le SNC, causant alors une méningoencéphalite, dont le pronostic est sombre. Il peut exister une inflammation vasculaire cérébrale des petits vaisseaux, responsable de troubles neurologiques polymorphes allant de simples céphalées à des troubles de la vigilance. Le diagnostic peut se faire par la mise en évidence du champignon sur un prélèvement (sang, LCS, biopsies), à l'examen direct avec coloration à l'encre de Chine et/ou à la culture. Les sérologies peuvent être contributives. Le traitement n'est pas bien codifié mais repose le plus souvent sur l'utilisation d'une bithérapie associant amphotéricine B et flucytosine en traitement d'attaque, relayée par le fluconazole.

Candidose systémique

Candida est une levure saprophyte, cosmopolite et opportuniste. Sur des terrains fragiles (immunodépression, antibiothérapie, dénutrition profonde), l'infection à *Candida* peut devenir septicémique et aboutir à une forme systémique, avec dissémination hématogène, en particulier au niveau du SNC. L'atteinte

cérébrale peut se présenter sous la forme d'une vascularite granulomateuse et nécrosante, avec formation d'anévrismes. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de *Candida*, sur des hémocultures et/ou dans des prélèvements (tissus, LCS, urine). Les sérologie et antigénémie restent d'interprétation délicate. La présence simultanée d'antigènes candidosiques et d'anticorps antimannanes semblent plus sensibles pour le diagnostic de candidose invasive^[96]. Le traitement fait en général appel à l'amphotéricine B associée à la flucytosine ou à d'autres anticandidosiques plus récents.

Infections parasitaires

Généralités

Les lésions artérielles des vascularites cérébrales parasitaires peuvent être liées à une action directe de certains parasites sur l'endothélium vasculaire, ou être secondaires à des dépôts de complexes immuns, suite à la stimulation chronique du système immunitaire par le parasite. L'association des deux mécanismes est possible. La majorité des vascularites parasitaires du SNC décrites est constituée de nématodes et protozooses^[97]. Quel que soit le parasite incriminé, la certitude diagnostique ne peut être apportée que par des données histologiques (inflammation granulomateuse) qui ne sont obtenues que très rarement. Ainsi, l'imputabilité de la parasitose dans la genèse de la vascularite est le plus souvent établie sur la chronologie des symptômes et la forte positivité des sérologies ainsi que sur la réponse au traitement antiparasitaire.

Neurocysticercose

La neurocysticercose est une parasitose du SNC liée aux larves de *Taenia solium*, parasite du porc en impasse chez l'homme. La contamination se fait par voie orale. Les larves migrent dans l'organisme et peuvent se localiser dans le muscle, l'œil ou le cerveau, où elles s'enkystent et peuvent demeurer des années. Les atteintes neurologiques peuvent être asymptomatiques ou être responsables de céphalées, de convulsions, de troubles de la vigilance et d'hydrocéphalie, qui surviennent surtout à la mort du parasite et sont liées à la réaction immunitaire aboutissant à la formation d'un granulome, qui peut prendre l'aspect d'une masse cérébrale. Les larves ont également un tropisme particulier pour les vaisseaux cérébraux, de toute taille, et peuvent être responsables de vascularite. L'occlusion des vaisseaux par le parasite aboutit à des infarctus, parfois compliqués d'hémorragies cérébrales ou méningées.

Le scanner cérébral est l'examen de première intention et peut montrer un ou plusieurs kystes hypodenses entourés d'un halo hyperdense correspondant à l'inflammation, des calcifications assez évocatrices et des hypodensités évoquant des infarctus cérébraux. L'IRM montre les kystes cérébraux ou sous-arachnoïdiens, qui se rehaussent avec le gadolinium. Les lésions vasculaires sont mieux visualisées à l'angiographie et/ou l'angio-IRM. La sérologie cysticercose, en Elisa, dans le sang ou le LCS est en général positive. Le traitement fait appel aux antiparasitaires, en particulier l'albendazole et/ou le praziquantel. Une corticothérapie peut être adjointe initialement pour limiter la réaction inflammatoire liée à la lyse des parasites. Enfin, le recours à la chirurgie peut être nécessaire (à visée diagnostique et/ou thérapeutique).

Trichinose

Les infections par *Trichinella spiralis* sont liées à la consommation de viande avariée, en particulier équine ou porcine, contenant des parasites enkystés. Ce nématode avait quasiment disparu de France et connaît depuis une vingtaine d'années une recrudescence en rapport avec son importation des pays d'Europe de l'Est. Classiquement, la triade de symptômes les plus courants associe œdème de la face, myalgies et fièvre. D'exceptionnelles observations de vascularite, proche de la PAN, sont rapportées, avec quelques atteintes du SNC. Le diagnostic repose sur des arguments clinicobiologiques (en particulier la forte hyperéosinophilie et l'augmentation des IgE) et la sérologie *Trichinella* qui devient positive à partir de la troisième semaine. Le traitement fait appel au flubendazole, à l'albendazole ou au thiabendazole. Une corticothérapie peut s'avérer nécessaire dans les atteintes sévères, initialement.

Amibiases

À ce jour, aucune vascularite cérébrale n'a été rapportée avec *Entamoeba histolytica*, qui est l'agent de l'amibiase la mieux connue, caractérisée par des douleurs abdominales fébriles en rapport avec une atteinte colique et/ou hépatique. D'exceptionnelles atteintes neurologiques centrales à type d'abcès sont décrites cependant.

Acanthamoeba et *Naegleria* sont d'autres amibes, ubiquitaires mais rares, vivant en eau douce et qui peuvent être responsables d'encéphalite granulomateuse. *Acanthamoeba* est mieux connue pour les kératites qu'elle peut occasionner chez les porteurs de lentilles. La contamination se fait par voie cutanée ou aérienne, avec une dissémination ensuite par voie hématogène. Les atteintes neurologiques centrales sont rares, se rencontrent surtout chez le sujet immunodéprimé, et sont presque systématiquement fatales. Souvent, le diagnostic n'est fait qu'à l'autopsie, qui retrouve des signes d'encéphalite granulomateuse nécrosante, au sein de laquelle le parasite peut être retrouvé. Des anévrismes mycotiques sont aussi décrits.

La ponction lombaire montre une forte cellularité à prédominance de polynucléaires neutrophiles et une importante protéinorachie. L'examen direct peut mettre en évidence des trophozoïtes mobiles. Il n'y a pas pour le moment de test sérologique fiable. Le traitement fait appel à l'amphotéricine B intraveineuse qui ne permet généralement pas de sauver le patient.

Toxocarose

Toxocara canis et *Toxocara cati* sont les ascaris du chien et du chat, respectivement. Ces parasitoses sont cosmopolites, avec une séroprévalence élevée chez l'homme qui se contamine en ingérant des aliments souillés par les œufs du parasite. La plupart des formes de toxocarose sont asymptomatiques ou bénignes. Toutefois, cette parasitose peut se compliquer de larva migrans viscérale ou oculaire. Dans les formes viscérales, le SNC peut être atteint et un syndrome démentiel, une méningoencéphalite, une myélite, des convulsions, une névrite optique ou une vascularite peuvent survenir. Le diagnostic repose sur la constatation d'une hyperéosinophilie élevée, d'une augmentation des IgE spécifiques et surtout sur la positivité de la sérologie. L'examen parasitologique des selles est inutile puisque aucune larve n'arrive au stade adulte chez l'homme. L'évolution est favorable soit spontanément, soit après un traitement associant une courte corticothérapie et un traitement antiparasitaire (souvent l'albendazole). Le recours aux immunosuppresseurs peut être nécessaire, dans les formes très graves.

Bilharzioses

Les bilharzioses sont liées à un trématode du genre *Schistosoma* (S.) (cinq espèces : *mansoni*, *intercalatum*, *japonicum*, *mekongi* et *haematobium*). Les larves du ver sont libérées en eau douce par des gastéropodes et infectent l'homme par contact avec des eaux infestées. Les zones de forte prévalence de bilharziose se situent dans les régions tropicales et subtropicales. Toutefois, des infections sont rapportées en Europe. Après le passage transcutané, le parasite migre jusqu'au système porte où il devient adulte et s'accouple. Les femelles migrent alors dans les tissus selon le tropisme propre à l'espèce. Sur le lieu de ponte, les œufs sont immunogènes et déclenchent une réaction inflammatoire locale granulomateuse. Lorsque l'infection est symptomatique, ce sont surtout les symptômes digestifs (*S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi*) et urinaires (*S. haematobium*) qui prédominent. Toutefois, des symptômes neurologiques peuvent apparaître, classiquement à un stade tardif, et témoignent d'une dissémination hémotogène du parasite vers le cerveau. Cette atteinte survient surtout au cours de maladies évoluées, au cours desquelles le cœur, les poumons, le foie et la rate sont infectés. Une vascularite cérébrale peut survenir, occasionnant de multiples lésions ischémiques^[98]. Biologiquement, l'hyperéosinophilie est souvent importante. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des œufs sur l'examen parasitologique des selles. Les sérologies et les biopsies peuvent être utiles. Le praziquantel est actif sur *Schistosoma* mais son utilisation seule induit un relargage sanguin du parasite qui peut majorer provisoirement la réaction immunitaire et aggraver les symptômes. Ainsi, le traitement fait presque toujours appel à une

corticothérapie initiale, suivie de la prise du praziquantel [98]. La chirurgie peut être nécessaire dans certaines atteintes neurologiques.

Autres parasitoses

Des cas de vascularite cérébrale granulomateuse diffuse liés à *Halicephalobus delectrix*, un nématode infectant le cheval, ont été rapportés [99]. Des vascularites systémiques, souvent de type PAN, ont été rapportées avec d'autres infections parasitaires (anguillulose, toxoplasmose, leishmaniose, ascariidose, paludisme) qui peuvent occasionner des manifestations neurologiques centrales, mais pas d'authentique vascularite cérébrale a priori.

Néoplasies et hémopathies

La survenue de troubles neurologiques au cours d'une hémopathie ou d'une néoplasie est fréquente et doit faire rechercher une localisation tumorale intracérébrale primitive ou secondaire, des complications thrombotiques liées au cancer, un syndrome paranéoplasique médié par des autoanticorps, une toxicité des traitements de chimiothérapie et/ou radiothérapie, des embolies d'origine cardiaque ou néoplasique, des infections opportunistes ou, plus rarement, une vasculopathie cérébrale (athérosclérose ou authentique vascularite). Si les pathologies malignes peuvent se compliquer de vascularite dans 3 % à 8 % des cas [47], celles-ci touchent surtout les petits et moyens vaisseaux de la peau. Cependant, de véritables vascularites systémiques sont décrites (de type PAN, purpura rhumatoïde, GPA, artérite à cellules géantes ou vascularite cryoglobulinémique), éventuellement avec atteinte du SNC. Les hémopathies sont plus souvent en cause que les tumeurs solides. Il s'agit surtout de lymphomes hodgkiniens ou non hodgkiniens, de syndromes myélodysplasiques, de leucémie à tricholeucocytes, de lymphadénopathie angio-immunoblastique, de gammopathies monoclonales ou de certains syndromes myéloprolifératifs. La survenue d'une vascularite au cours d'un syndrome myélodysplasique doit faire redouter une acutisation. Les tumeurs solides le plus fréquemment incriminées sont les cancers bronchopulmonaires, coliques et rénaux [47].

Les lymphomes intravasculaires et la granulomateuse lymphomatoïde (se caractérisant par la formation de granulome avec nécrose dans le poumon) sont parfois particulièrement difficiles à diagnostiquer et à différencier d'une vascularite primitive.

Le traitement de la néoplasie est évidemment nécessaire quand il est possible et peut aider à contrôler la vascularite cérébrale. Le recours à une corticothérapie est cependant souvent nécessaire, associée à un traitement immunosuppresseur, en particulier le cyclophosphamide en cas de forme grave. La mortalité reste élevée [47].

Autres maladies systémiques

Généralités

De nombreuses maladies systémiques, autres que les vascularites systémiques, peuvent se compliquer d'atteintes neurologiques centrales. Les vascularites cérébrales font partie du spectre de ces atteintes mais restent rares et de diagnostic difficile. Le plus souvent, il s'agit d'une hypothèse diagnostique, après avoir écarté les autres possibilités (infection et thrombose en particulier), mais rarement d'une vascularite prouvée.

Lupus érythémateux systémique

Au cours du LES, les atteintes neurologiques concernent entre 15 % et 75 % des patients. L'importante variabilité de ces chiffres selon les études dépend des manifestations prises en compte. Les céphalées ou les troubles neuropsychiques (troubles de l'attention, difficulté de concentration, asthénie) sont très fréquents, les accidents ischémiques plus rares. De plus, le LES peut être associé à une autre maladie, comme un SAPL et/ou un syndrome de Gougerot-Sjögren, tous deux également pourvoyeurs d'atteintes neurologiques centrales. L'atteinte inaugurale du SNC est rare au cours du LES. En 2002, Jennekens et al. dénombreaient 16 syndromes cliniques différents touchant le SNC au cours du LES (Tableau 3) [20]. Parmi les symptômes les plus fréquents sont

retrouvés les céphalées, les troubles cognitifs, les troubles psychiatriques, les accidents vasculaires cérébraux, les convulsions et les troubles de la vigilance [26, 100]. Ces manifestations peuvent s'expliquer par des phénomènes ischémiques (de loin les plus fréquents), des phénomènes hémorragiques, des lésions de la substance blanche, ou une dégénérescence neuronale. Les phénomènes ischémiques surviennent préférentiellement chez des patients ayant une maladie active, avec présence de forts titres d'anticorps anti-ADN natif et/ou antiphospholipides. La possibilité de survenue d'une authentique vascularite cérébrale au cours du LES reste très débattue, mais pourrait expliquer jusqu'à 12,5 % des atteintes neurologiques dans quelques études.

Fréquemment, l'IRM montre des hypersignaux non spécifiques de la substance blanche, siégeant préférentiellement au niveau périventriculaire et sous-cortical. L'IRM cérébrale ou médullaire peut montrer des micro-infarctus, des accidents vasculaires diffus (souvent dans un contexte de vascularite ou de SAPL), des hypersignaux T1 des noyaux gris centraux, une atrophie cérébrale, des dépôts d'héméosidérine en T2' aux jonctions cortico-sous-corticales en rapport avec des micro-saignements, et/ou des plages de démyélinisation postérieure. Il est parfois difficile de différencier une atteinte cérébrale du LES d'une sclérose en plaques. Récemment, la spectro-IRM a montré un intérêt dans l'évaluation pronostique des atteintes neurologiques centrales du LES. L'artériographie est le plus souvent non contributive, mais a pu montrer dans quelques rares cas des anévrysmes ainsi que des occlusions artérielles typiques de vascularite [101]. La plupart des études histologiques montrent une angiopathie des petits vaisseaux, cérébraux ou leptoméniges, associée à une occlusion de la lumière par des microthrombi fibrineux, une hyperplasie intinale, des dépôts hyalins, et parfois, seulement, des infiltrats inflammatoires, très rarement dans la paroi des vaisseaux.

Le traitement des vascularites cérébrales du LES n'est évidemment pas codifié, du fait de son extrême rareté. Il fait appel à de fortes doses de corticostéroïdes associées à des immunosuppresseurs, en pratique le cyclophosphamide d'abord, relayé ensuite par l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil. L'existence d'un SAPL justifie une anticoagulation efficace associée. Dans les atteintes neurologiques sévères du LES, le recours aux plasmaphères peut être utile [102]. Leur place en cas de vascularite n'est pas bien définie, mais elles peuvent être envisagées en cas de formes graves.

Syndrome des antiphospholipides

Le SAPL peut être primaire et isolé, ou être secondaire à une autre maladie, auto-immune, maligne, infectieuse ou liée à une prise de toxiques. Un SAPL est présent chez 25 % à 30 % des patients lupiques. Il se définit par l'association de manifestations thrombotiques et/ou d'avortements répétés et la présence durable d'anticorps antiphospholipides (anticoagulant de type lupique, anticorps antiphospholipide et/ou anticardiolipine). Outre les complications obstétricales et vasculaires thrombotiques, des manifestations neurologiques (migraines), cardiaques (valvulopathie), dermatologiques (purpura, livedo), néphrologiques et respiratoires sont décrites, certaines de façon assez récente.

Les atteintes vasculaires du SNC sont dominées par les accidents ischémiques, qui siègent surtout à l'étage encéphalique et particulièrement dans le territoire de l'artère sylvienne et de ses branches. Plus rarement, des convulsions et des chorées peuvent survenir, surtout chez les patients lupiques. L'IRM montre typiquement des infarctus cérébraux, souvent associés à des hypersignaux aspécifiques de la substance blanche périventriculaire (sur les séquences T2 et FLAIR). L'angio-IRM confirme l'occlusion vasculaire. L'association d'une vascularite cérébrale avec un SAPL est exceptionnelle et survient généralement chez des patients lupiques [103]. Le traitement du SAPL avec accidents thrombotiques repose sur les anticoagulants au long cours. L'existence d'une vascularite, qui reste souvent difficile à affirmer, doit faire discuter un traitement associé par corticostéroïdes et immunosuppresseurs.

Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde peut se compliquer d'atteintes extra-articulaires, y compris d'une vascularite rhumatoïde,

nécrosante ou non, et habituellement prédominant sur les vaisseaux de petit calibre (tous les vaisseaux, y compris cérébraux et l'aorte, peuvent être touchés). Elle se déclare le plus souvent chez des patients atteints depuis de nombreuses années, avec des lésions articulaires érosives et une séropositivité (facteur rhumatoïde et/ou anticorps anti-peptides cycliques citrullinés). Les atteintes cutanées, cardiaques, pleuropulmonaires et oculaires sont classiques. Beaucoup plus rarement, une atteinte neurovasculaire est possible. La vascularite cérébrale peut ne concerner que les enveloppes méningées ou être plus diffuse. Les céphalées sont quasi constantes et peuvent s'associer à des symptômes déficitaires, des convulsions, des troubles cognitifs^[104]. L'imagerie montre des lésions ischémiques et/ou hémorragiques, volontiers multiples et associées à un rehaussement méningé. L'angiographie peut montrer des lésions vasculaires multiples, segmentaires et focales. La biopsie, lorsqu'elle est pratiquée, peut montrer des aspects de vascularite authentique.

Le traitement fait appel aux corticostéroïdes associés au cyclophosphamide en cas d'atteinte grave du SNC. Les anti-TNF- α ont parfois été utilisés avec succès pour le traitement de ces vascularites, dans des formes cutanées ou systémiques, mais ont aussi été rapportés comme cause possible de vascularite (en général cutanée) chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Syndrome de Gougerot-Sjögren

Les complications neurologiques centrales et périphériques du syndrome de Gougerot-Sjögren sont rapportées chez 10 % à 20 % des patients. La présentation clinique peut se faire par phases alternées de poussées-rémissions, comme au cours de la sclérose en plaques. Des tableaux de méningite aseptique, méningoencéphalite, troubles psychiatriques, troubles cognitifs, de convulsions ou d'atteintes focales (déficits transitoires en rapport avec des accidents vasculaires cérébraux, neuropathie optique, myélopathie) sont rapportés. Quelques cas de vascularite cérébrale ont été décrits, chez des patients ayant une maladie évoluée.

L'imagerie cérébrale est souvent anormale chez les patients atteints de syndrome de Gougerot-Sjögren (hypersignaux T2 de la substance blanche, périventriculaires ou sous-corticaux, de signification mal déterminée), en l'absence de tout signe neurologique clinique. En cas d'atteinte vascularitique, un rehaussement méningé, des lésions diffuses, inflammatoires de la substance blanche et éventuellement des lésions ischémiques et/ou hémorragiques peuvent se voir. Le traitement fait appel aux corticostéroïdes associés au cyclophosphamide, pour les formes graves. Certains auteurs proposent d'effectuer des échanges plasmatiques, comme au cours du LES grave.

Polychondrite atrophiante

La polychondrite atrophiante est une maladie inflammatoire systémique affectant les structures cartilagineuses (oreilles, nez, articulations, tractus respiratoire), mais aussi les yeux, la peau, le système cardiovasculaire, le rein et le SNC. Dans presque un tiers des cas, la maladie s'associe à des vascularites, le plus souvent cutanées de type leucocytoclasique. Le diagnostic de la maladie repose avant tout sur la clinique et l'évolution par poussées inflammatoires. La recherche d'autoanticorps, notamment dirigés contre le collagène de type II, n'est contributive que chez 40 % à 50 % des patients. Une biopsie cartilagineuse peut montrer un infiltrat inflammatoire associé à de la nécrose, non spécifique.

Les complications neurologiques sont rares et polymorphes (céphalées, infarctus cérébraux, convulsions, méningite, encéphalite, troubles cognitifs et psychiatriques). Une vascularite du SNC est possible, mais il s'agit d'une complication rare^[105].

Sclérodémie systémique

Les patients sclérodermiques semblent avoir des lésions précoces de leucoaraiose, témoignant d'une possible modification structurelle sclérodermique des artères et artérols cérébrales, ainsi qu'un nombre plus important de calcifications cérébrales^[106]. L'atteinte neurologique est cependant le plus souvent asymptomatique et de découverte fortuite sur l'imagerie. La

présence de signes neurologiques centraux chez un patient sclérodermique doit avant tout faire rechercher une hypertension artérielle et/ou une crise rénale sclérodermique.

De rares cas de vascularites ont été décrits, le plus souvent cutanées et/ou rénales, avec souvent présence d'ANCA. Seules quelques observations décrivent une vascularite cérébrale. Là encore, dans ces cas, le traitement fait appel aux corticostéroïdes à doses adaptées (risque de déclenchement d'une crise rénale) associés à un immunosuppresseur, le plus souvent le cyclophosphamide.

Sarcoïdose

La sarcoïdose est une maladie inflammatoire, granulomateuse et multisystémique d'étiologie encore inconnue. Les atteintes neurologiques surviennent dans moins de 10 % des cas. Elles peuvent intéresser le SNC et les nerfs périphériques et/ou crâniens. Les atteintes du SNC sont la conséquence d'un processus granulomateux, débutant généralement au niveau des méninges. Elles peuvent être isolées et/ou inaugurales. L'extension aux vaisseaux méningés et/ou cérébraux entraîne un engorgement périvasculaire inflammatoire pouvant aboutir à une authentique vascularite cérébrale. Toutefois cette complication est extrêmement rare et survient classiquement en association avec une infiltration granulomateuse diffuse du SNC.

L'étude du LCS peut révéler une méningite lymphocytaire avec augmentation des gammaglobulines, présence de bandes oligoclonales et élévation inconstante de l'enzyme de conversion, mais est normale dans près d'un tiers des cas. L'imagerie cérébrale oriente rapidement le diagnostic lorsque la maladie est connue. Il existe presque toujours un épaississement leptoméningé, éventuellement associé à des hypersignaux T2, se rehaussant en T1 après injection de gadolinium. Des formes pseudotumorales sont décrites. L'imagerie vasculaire peut orienter vers une vascularite cérébrale.

Le traitement fait appel aux corticostéroïdes à fortes doses et à un immunosuppresseur (le cyclophosphamide ou le méthotrexate), avec généralement une excellente réponse^[107]. Quelques observations ont suggéré que l'infliximab pouvait aussi être utilisé en cas de forme réfractaire.

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique)

Si les atteintes digestives de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique ne sont pas identiques, les manifestations extradiagnostiques peuvent être similaires, bien que plus fréquentes au cours de la maladie de Crohn. Les atteintes ostéoarticulaires (arthrites aseptiques, spondylarthropathies), cutanéomuqueuses (érythème noueux, aphtose buccale), oculaires (uvéïte, épisclérite), hépatobiliaires (stéatose, lithiase) et urinaires (lithiase) sont classiques. Les manifestations neurologiques centrales sont rares et concernent moins de 5 % des patients. Le plus souvent, il s'agit de complications vasculaires de nature thrombotique occasionnant des infarctus cérébraux. Des cas exceptionnels de vascularite cérébrale ont été rapportés, rarement documentés par une biopsie.

Maladie cœliaque

Les manifestations extradiagnostiques de la maladie cœliaque sont fréquentes (diabète, thyroïdite, dermatite herpétiforme, cirrhose biliaire primitive, néphropathie à IgA, rhumatisme inflammatoire, atteinte pulmonaire). Des atteintes neurologiques (centrales et périphériques) peuvent survenir, notamment des convulsions fébriles ou une ataxie cérébelleuse. L'imagerie cérébrale peut montrer des lésions de la substance blanche, le plus souvent non spécifiques. De très rares cas de vascularite cérébrale ont été décrits, peut-être fortuits^[108].

Autres maladies systémiques

De très rares cas de vascularite cérébrale ont été décrits au cours des myopathies inflammatoires, plus particulièrement la dermatomyosite juvénile^[109], des « connectivités mixtes » et du syndrome de Sharp^[110].

Autres pathologies

L'épithéliopathie en plaques (épithéliopathie pigmentaire aiguë plaçoïde multifocale) est une chorioretinite inflammatoire, d'origine inconnue, touchant surtout l'adulte jeune et évoluant le plus souvent de manière spontanément favorable, toutefois avec un risque non négligeable de séquelles visuelles et, moindre, de rechutes. Le fond d'œil montre des lésions blanchâtres circonscrites et polycycliques associées de manière inconstante à une hyalite. L'angiographie rétinienne confirme le diagnostic. La maladie peut se compliquer d'atteintes neurologiques centrales, le plus souvent des céphalées, voire une méningite aseptique. Des accidents vasculaires cérébraux ischémiques sont décrits, peut-être en rapport avec une vasculite cérébrale granulomateuse, mais une preuve histologique est rarement obtenue chez ces patients jeunes. Les corticostéroïdes associés à un immunosuppresseur sont nécessaires en cas d'atteinte du SNC et doivent souvent être maintenus en entretien en prévention des rechutes, pendant au minimum 6 à 12 mois^[111].

De rares cas de vasculite cérébrale ont été décrits au cours du syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter (spondylarthropathie réactionnelle), de la maladie du greffon contre l'hôte (*graft-versus-host disease* [GVH]), de la maladie d'Eales (rétinopathie d'origine vasculaire touchant surtout les hommes entre 20 et 30 ans d'origine indienne, et d'étiologie multifactorielle incluant auto-immunité et infection par *Mycobacterium tuberculosis*), et des lymphohistiocytoses hémophagocytaires (parfois liées à un déficit en perforine).

■ Vascularites primitives du système nerveux central

Généralités

La première description détaillée d'une vasculite cérébrale primitive date de 1959. Il s'agit d'une pathologie extrêmement rare et dont l'origine et les mécanismes physiopathologiques restent totalement mystérieux à ce jour. L'étude rétrospective des 101 patients de la Mayo Clinic (Rochester dans le Minnesota, aux États-Unis), suivis entre 1983 et 2003, estime son incidence annuelle à 2,4 par million d'habitants^[10]. Les hommes sont un peu plus souvent touchés que les femmes. L'âge de prédilection

au diagnostic se situe autour de 40 ans, mais toutes les catégories d'âge peuvent être concernées, y compris les enfants. Le diagnostic est difficile puisque la présentation clinique est très variable et non spécifique et qu'il n'existe pas de test spécifique de vasculite cérébrale primitive. Des critères diagnostiques ont été proposés, mais qui restent non validés (Tableau 3)^[112-114]. Dans la plupart des séries, seuls quelques patients ont eu une biopsie cérébrale et le diagnostic repose en fait pour la plupart des patients uniquement sur l'imagerie. De nombreuses formes et sous-groupes de patients ont de plus été individualisés, ce qui complique encore davantage l'étude de cette affection^[1-4, 7-10, 15, 115-117]. Enfin, l'absence d'études prospectives thérapeutiques rend complexe la prise en charge des patients, qui doit donc être multidisciplinaire et effectuée dans des centres référents.

Manifestations cliniques et investigations complémentaires

Les céphalées représentent le principal symptôme de la maladie (50-69 % des patients). Des troubles cognitifs sont très fréquents (30-71 %), suivis par des déficits neurologiques focaux ou diffus (13-50 %) liés à des accidents ischémiques transitoires (16 % à 33 %) ou, parfois, définitifs. Les hémorragies, notamment intracrâniennes (7 %-11 %), sont un peu plus rares, de même que les atteintes des nerfs crâniens ou du cordon médullaire (5-15 % des patients)^[25, 116]. La maladie est d'installation le plus souvent progressive, s'aggrave en quelques semaines ou mois (>50 % des patients), mais elle peut être plus aiguë. Bien que par définition aucun symptôme extraneurologique n'est présent, certains patients peuvent se plaindre d'asthénie, de fièvre modérée intermittente (<38,5 °C), d'arthralgies et/ou de troubles digestifs bénins et non spécifiques.

L'analyse du LCS permet d'exclure une infection et montre des anomalies chez 80-90 % des patients avec vasculite histologiquement prouvée (pléiocytose entre 0 et 575 cellules/ml, avec une médiane <20/ml; protéines entre 0,15 et 1,03 g/l, avec une médiane <0,12 g/l). Les examens sanguins visant à éliminer une cause de vasculite secondaire sont généralement normaux, sauf association fortuite. Cependant, une élévation de la VS (>20 mm/h) a été décrite chez plus de 60 % des patients avec vasculite primitive du SNC, mais généralement avec un taux de CRP normal. La présence isolée d'anomalies immunologiques peu spécifiques, comme un facteur rhumatoïde, des anticardiolipines

Tableau 3. Critères diagnostiques de vasculite primitive du système nerveux central (SNC) (d'après^[112-114]).

Critères de Calabrese et Malek, 1988	
1. Déficit neurologique récent (mais >6 mois), restant inexplicé après un bilan clinique et biologique poussé	
2. Lésions artérielles cérébrales documentées par artériographie et/ou preuve histologique	
3. Exclusion des vasculites systémiques et autres causes susceptibles d'expliquer les anomalies angiographiques ou histologiques	
Critères de Moore, 1989	
1. Céphalées avec déficits neurologiques multifocaux évoluant depuis plus de 6 mois ou d'installation et d'aggravation rapide	
2. Artériographie objectivant des sténoses artérielles segmentaires	
3. Exclusion d'une maladie systémique et d'une infection	
4. Biopsie cérébrale et/ou leptoméningée objectivant une inflammation vasculaire et/ou écartant une autre pathologie	
Critères de Siva, 2001	
1. Signes cliniques compatibles avec une atteinte multifocale ou diffuse du SNC, évoluant par poussée et/ou de manière progressive	Paramètre clinique
2. Exclusion d'une affection inflammatoire systémique ou d'une infection par des examens appropriés	Paramètre sanguin
3. Analyse du LCS compatible avec une inflammation du SNC (hyperprotéinorachie et pléiocytose) et excluant une infection et un processus néoplasique	Paramètre LCS
4. Anomalies à l'IRM évocatrices de vasculite du SNC et excluant les autres diagnostics; anomalie à l'angiographie cérébrale compatible avec une vasculite du SNC	Paramètre neuroradiologique
5. Biopsie cérébrale confirmant la présence d'une inflammation vasculaire et excluant une infection, une néoplasie ou une autre cause de vasculopathie	Paramètre histologique

LCS : liquide cérébrospinal; IRM : imagerie par résonance magnétique.

et/ou des anticorps antinucléaires à faible taux et/ou sans plus de spécificité en méthode Elisa, ne doit probablement pas totalement remettre en cause le diagnostic de vascularite cérébrale primitive, mais demeure intrigante et impose une surveillance biologique et clinique orientée du patient.

L'IRM est très sensible (97%), pouvant montrer de multiples infarctus bilatéraux (85%), impliquant à la fois le cortex et la substance blanche (63%), des lésions hyperintenses sur les séquences pondérées en T2 (à interpréter en fonction de l'âge et des autres facteurs de risque cardiovasculaires), de petites lésions hémorragiques méningées et/ou intracérébrales, parfois visibles plus tardivement seulement, sous la forme de *microbleeds* (dépôts d'hémosidérine) sur les séquences pondérées T2*. Un rehaussement du contraste des lésions intracranéennes ou méningées est possible, chez un tiers des patients, après une ischémie. Parfois, l'inflammation et/ou un épaississement des parois vasculaires d'une portion d'artère cérébrale peuvent être vus directement, notamment sur les IRM de haute résolution. Sur les séquences FLAIR, un aspect de vaisseau hyperintense peut être observé, qui correspond à une sténose artérielle intracranéenne ou à des spasmes, ne permettant donc pas de différencier SVCR et vascularite. L'angio-IRM avec le temps de vol (TOF-3D) peut révéler des sténoses segmentaires proximales des artères cérébrales, y compris sur le cercle de Willis et/ou sur les petites artères intraparenchymateuses supérieures à 0,7 mm de diamètre. Ainsi, une atteinte des plus petits vaisseaux n'est pas visualisée sur l'angio-IRM. L'utilisation de nouveaux appareils d'IRM à 3 T va probablement permettre l'examen de ces petites artères intracranéennes, du moins les premières divisions, dans un proche avenir. L'artériographie conventionnelle est donc justifiée quand l'angio-IRM est non informative. Elle est capable de visualiser les petits vaisseaux jusqu'à 500 nm de diamètre. Toutefois, sa sensibilité n'est pas absolue, car l'examen est normal chez 40%-60% des patients dont le diagnostic est confirmé par la biopsie^[21,118]. Les images les plus classiques et typiques sont des sténoses, occlusions et/ou des dilatations segmentaires et multifocales de plusieurs artères intracranéennes. Elles sont toutefois rarement aussi diffuses et réparties de manière « homogène » qu'au cours du SVCR. Le développement d'une circulation collatérale et/ou un retard à l'évacuation du produit de contraste peuvent aussi être observés, secondaires aux sténoses artérielles d'amont.

Histopathologie

L'existence d'une vascularite cérébrale n'est pas un facteur de risque de complications de la biopsie cérébrale. Elle reste pourtant peu souvent pratiquée. Dans l'étude de la Mayo Clinic, seuls 63% des 101 patients ont eu une biopsie^[9]. En raison du caractère multifocal et segmentaire de l'atteinte vasculaire, il est préférable d'effectuer cette biopsie à ciel ouvert, dirigée sur une lésion ou sur la pointe temporelle de l'hémisphère non dominant par défaut, incluant du tissu parenchymateux et leptoméningé, surtout s'il existe un rehaussement méningé à l'IRM. Les échantillons de biopsie doivent être systématiquement soumis à des analyses microbiologiques pour exclure les infections, y compris à l'aide de colorations spécifiques, de mise en culture dans des milieux dédiés pour les mycobactéries et champignons, et de tests virologiques (PCR pour HSV et VZV). Une recherche de dépôts de protéines β -amyloïdes devrait également être faite systématiquement, car leur présence semble associée à un phénotype clinique différent^[9]. Idéalement, en fonction des possibilités techniques locales, des échantillons de tissu doivent être congelés pour permettre des analyses immunohistochimiques supplémentaires éventuelles (ou une étude en microscopie électronique).

Trois anomalies histologiques peuvent être constatées : une vascularite granulomateuse (58%), une vascularite purement lymphocytaire (28%), ou avec nécrose fibrinoïde (14%). Aucune corrélation entre l'aspect histologique et la présentation clinique ou le pronostic n'a été clairement identifiée à ce jour. L'atteinte granulomateuse est la plus fréquente et est caractérisée par une inflammation angiocentrique associée à des granulomes et des cellules géantes multinucléées. Les dépôts de protéines β -amyloïdes sont habituellement associés à cette atteinte granulomateuse.

Sous-groupes de vascularite primitive du système nerveux central

Patients avec atteinte médullaire

Moins de 30 patients présentant une atteinte de la moelle épinière développée avant, simultanément ou après l'atteinte cérébrale ont été rapportés à ce jour. Toutefois, ils représentent tout de même 5-14% de tous les cas rapportés de vascularite du SNC^[116]. Les atteintes médullaires isolées et histologiquement prouvées sont toutefois très rares. Chaque niveau de la moelle épinière peut être touché, mais la plupart des cas concernaient le niveau thoracique ou le cône terminal, avec parfois une inflammation des dernières racines nerveuses à l'IRM. L'atteinte de la moelle épinière ne semble pas aggraver le pronostic global des patients. En pratique, il est difficile de distinguer une atteinte de la moelle épinière liée à une vascularite d'une myélite transverse aiguë, qui peut se rencontrer au cours du LES ou de la neurosarcoïdose. Il faut également souligner que des cas de vascularite de la moelle épinière ont été rapportés en association avec un lymphome, en particulier hodgkinien.

Formes pseudotumorales

Des aspects de lésion solitaire pseudotumorale ont été décrits chez 5-15% des patients^[16]. Dans la plupart des cas, le diagnostic était une découverte histologique chez un patient biopsié dans la crainte d'une lésion cérébrale maligne, d'un syndrome lymphoprolifératif ou d'une infection cérébrale. Les manifestations cliniques dépendent évidemment du site de la lésion. Toutefois, une progression plus rapide qu'au cours des autres types de vascularite cérébrale primitive a été suggérée, avec un intervalle plus court entre les premiers symptômes et le diagnostic. L'angiographie cérébrale, lorsqu'elle est pratiquée, peut révéler un effet de masse, plutôt que des signes de vascularite. Histologiquement, la vascularite est plus souvent granulomateuse que lymphocytaire et des dépôts de protéines β -amyloïdes sont présents dans près d'un tiers des cas. Enfin, l'évolution de ces patients avec lésions tumorales semble favorable, à condition d'un traitement adéquat associant corticoïdes et immunosuppresseurs. En revanche, dans ce sous-groupe, la présence de dépôts de protéines β -amyloïdes indiquerait un moins bon pronostic^[9]. L'utilité et le bénéfice de l'exérèse chirurgicale complète de la pseudotumeur restent à déterminer. Quand elle est réalisée, elle ne doit pas dispenser, à notre avis, d'un traitement immunosuppresseur concomitant.

Dépôts β -amyloïdes

Les patients avec des dépôts de protéines β -amyloïdes constituent peut-être un sous-groupe différent. On ne sait pas, cependant, si les dépôts de protéines β -amyloïdes peuvent induire une vascularite, ou, au contraire, ne sont que les témoins et cicatrices histologiques des lésions parenchymateuses cérébrales inflammatoires et ischémiques de la vascularite. De plus, l'angiopathie amyloïde cérébrale est une affection relativement fréquente, dont la fréquence augmente avec l'âge, et l'association pourrait n'être que fortuite. Cependant, les patients avec dépôts amyloïdes et vascularite du SNC sont généralement plus jeunes que ceux atteints d'angiopathie amyloïde cérébrale commune.

Un quart des patients étudiés par Salvarani et al. avait des dépôts de protéines β -amyloïdes. Ils étaient plus âgés que ceux sans dépôts, avaient une évolution plus rapide de la maladie, de plus fréquentes atteintes cognitives et hallucinations, ainsi qu'un rehaussement des lésions cérébrales sur l'IRM. En revanche, contrairement à l'angiopathie amyloïde cérébrale, l'hémorragie cérébrale était une manifestation rare et, finalement, leur pronostic global ne semblait pas différent de celui des patients sans dépôts amyloïdes^[9].

Formes avec une atteinte leptoméningée

Les huit patients de la série de la Mayo Clinic qui avaient un rehaussement leptoméningé sur l'IRM avaient un mode d'entrée plus rapide dans leur maladie, davantage de troubles cognitifs, mais peut-être un meilleur pronostic global. Tous ont eu une

confirmation biopsique, mais l'angiographie était normale chez six d'entre eux. Enfin, quatre avaient des dépôts de protéines β -amyloïdes^[7].

Patients avec artériographie normale

Il a été suggéré que les patients pouvaient être divisés en deux catégories selon la taille des artères (principalement) touchées. Toutefois, les définitions précises de ces deux catégories et la délimitation entre les grandes ou moyennes artères, pour le premier groupe, et les artères de petite taille, pour le second groupe, ne sont pas consensuelles. Les patients avec atteinte des grandes ou moyennes artères ont habituellement des anomalies angiographiques, mais une biopsie négative, tandis que ceux avec une maladie des vaisseaux de petite taille ont plus souvent une vascularite prouvée par biopsie, mais une angiographie normale. Pour Salvarani et al.^[10], les grandes artères sont les artères carotides internes dans leurs trajets intracrâniens et les portions proximales des artères cérébrales antérieures, moyennes et postérieures. Les autres sont de petit calibre. Pour MacLaren et al.^[14], la distinction se fait entre artères de moyen et petit calibre, la différence se faisant seulement selon les résultats de l'angiographie conventionnelle ou de l'angio-IRM.

Les patients avec angiographie normale semblent avoir une maladie initialement plus parlante cliniquement, avec davantage de troubles cognitifs, d'encéphalopathie, une IRM presque toujours anormale et des anomalies du LCS. Ils ont en revanche une meilleure réponse initiale au traitement, mais un risque de rechute un peu plus important, avec quelques données contradictoires sur ce dernier point. Les six patients avec atteinte des vaisseaux de petite taille de MacLaren et al.^[14] ont rechuté, dans les deux années suivant le diagnostic initial pour un tiers d'entre eux, contre aucun de ceux ayant une atteinte des vaisseaux de taille moyenne. Quatre (50%) des huit patients de Salvarani et al.^[8] avec angiographie normale ont rechuté, contre seulement 23,7% des 76 avec anomalies angiographiques. Toutefois, dans l'ensemble de leur cohorte de 101 patients, Salvarani et al.^[8,10] ont observé que les patients avec atteinte mixte des gros et petits vaisseaux rechutaient plus souvent que ceux avec atteinte exclusive des vaisseaux de petite taille (30% versus 9%).

Formes pédiatriques

Benseler et al.^[11], à Toronto (Canada), ont rapporté la plus grande cohorte pédiatrique à ce jour d'enfants atteints de vascularite cérébrale primitive, 62 diagnostiqués sur angio-IRM et/ou angiographie conventionnelle et 13 avec vascularite des petits vaisseaux (angiographie normale) confirmée par une biopsie chez 11 d'entre eux^[6,11-13,119-122]. L'âge médian au diagnostic était de 7 ans, avec une légère prépondérance masculine (sex-ratio de 1,6). Les déficits neurologiques focaux sont les symptômes les plus fréquents, avec les hémiparésies (80%), les déficits sensoriels de l'hémicorps (79%) et les déficits de la motricité fine (73%). Des troubles neurologiques diffus, incluant des troubles de la concentration (29%), des troubles cognitifs (37%), de l'humeur ou de la personnalité (26%), des maux de tête (56%) et/ou des crises épileptiques (15%) sont fréquents. En imagerie, les lésions artérielles étaient plus souvent multifocales (76%) et proximales (86%) avec une tendance à l'unilatéralité et une atteinte préférentielle de la circulation cérébrale antérieure. Les enfants avec atteintes des petits vaisseaux (angiographie normale) ont plus souvent des crises épileptiques (85%), des céphalées (62%) et des troubles cognitifs (54%)^[11].

Seul un tiers des 62 enfants avec anomalies à l'imagerie (atteinte des gros vaisseaux) a guéri sans séquelle notable, tandis qu'un autre tiers a eu une forme rapidement progressive. Les paramètres prédictifs de mauvais pronostic étaient l'existence de troubles cognitifs, le caractère multifocal des lésions parenchymateuses avec lésions de la substance grise sur l'IRM, la bilatéralité et/ou la présence de sténoses distales à l'angiographie initiale^[6]. Toutefois, seuls deux tiers de ces enfants avaient reçu un traitement immunosuppresseur^[12]. Dans la seconde étude portant sur 13 enfants avec atteinte des petits vaisseaux (angiographie normale), le traitement reposait, comme chez l'adulte, sur une association de corticostéroïdes et de cyclophosphamide initialement, relayé

ensuite par l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil, avec un bon pronostic dans plus 40% des cas mais aussi un risque de rechute de l'ordre de 40% à 2 ans^[12].

■ Traitement et pronostic

Le traitement des patients atteints de vascularite cérébrale n'est absolument pas codifié aujourd'hui. En cas de forme secondaire, le traitement de la pathologie causale doit évidemment être entrepris de manière adaptée. Le traitement des vascularites infectieuses repose avant tout sur la thérapie anti-infectieuse appropriée, qui peut parfois être suffisante seule. L'existence d'une atteinte du SNC au cours d'une maladie systémique constitue habituellement un élément de mauvais pronostic, en particulier au cours des vascularites systémiques. Le traitement repose alors le plus souvent sur la combinaison de corticostéroïdes et d'un immunosuppresseur, le plus souvent le cyclophosphamide durant la phase initiale.

Le corticostéroïde de choix est la prednisone par voie orale. La posologie est élevée en traitement d'attaque, de l'ordre de 1 mg/kg/j. La prescription préalable et initiale de bolus de méthylprednisolone est courante (1 bolus intraveineux de 250-1 000 mg/j pendant 1 à 3 j) au début de la prise en charge et/ou en cas de forme clinique grave. On recommande ensuite de diminuer rapidement la posologie de corticostéroïdes au bout de 4 semaines de traitement. La diminution doit ensuite être plus prudente et progressive dans le but d'atteindre une demi-dose (0,5 mg/kg/j) au bout de 3 mois de traitement, puis 5-10 mg/j au bout de 12 mois. Cette décroissance de dose doit être interrompue en cas de poussée de la maladie évidemment. La surveillance des effets secondaires et l'adjonction de traitements adjuvants sont indispensables : supplémentation potassique, prévention de l'ostéoporose cortisonique par l'association vitamine D-calcium, voire bisphosphonates. La prednisone est interrompue progressivement dans un délai moyen de 12 à 24 mois, si possible. Le contrôle à long terme de la maladie est lié le plus souvent aux immunosuppresseurs, plus qu'aux corticoïdes.

Le cyclophosphamide est l'immunosuppresseur de choix en traitement d'attaque. La place du rituximab dans le traitement des vascularites systémiques inflammatoires est grandissante, mais il n'est pas encore totalement approuvé, encore moins pour les atteintes du SNC. Le cyclophosphamide reste donc pour le moment le traitement de référence, en l'absence de contre-indication. Il peut être administré par voie orale à la dose quotidienne de 2 à 3 mg/kg/j ou par bolus intraveineux de 0,5 à 0,7 g/m², toutes les 2 semaines durant 1 mois puis toutes les 3 semaines jusqu'à rémission. Les cystites hémorragiques induites par le cyclophosphamide peuvent être prévenues par une diurèse abondante, la prise du médicament le matin plutôt que le soir et le mesna. À plus long terme, le risque oncogène est certain avec une augmentation de fréquence des cancers en général et en particulier des cancers de la vessie (risque multiplié par 33), des myélodysplasies, des cancers cutanés et des lymphomes (risque multiplié par 11). Les doses totales de cyclophosphamide reçues pour obtenir la rémission sont en général limitées de nos jours, surtout s'il est administré par voie intraveineuse, réduisant probablement les effets secondaires et le potentiel oncogène de cet agent^[12,3]. Une fois la rémission obtenue, le cyclophosphamide est remplacé par un immunosuppresseur d'entretien : l'azathioprine (par voie orale à la dose de 2 à 3 mg/kg/j), le méthotrexate (intramusculaire ou oral à la dose de 0,3 mg/kg/semaine), peut-être plus lipophile et diffusant mieux dans le LCS, ou le mycophénolate mofétil, en cas de contre-indication aux deux précédents car moins efficace en prévention des rechutes au cours des vascularites systémiques associées aux ANCA^[5,4,56,124]. Le pronostic des vascularites secondaires du SNC varie en fonction de la pathologie générale responsable.

Le traitement des vascularites primitives du SNC est encore moins bien établi et ne repose sur aucune étude contrôlée. Le pronostic est classiquement « réservé ». L'évolution était considérée comme inexorable et fatale dans les premières publications mais semble bien meilleure maintenant^[1]. Dans la série de la Mayo Clinic, les taux de rechute et de décès à 13 mois étaient de 26%

et 17 % respectivement et seuls trois des 101 patients avaient un score de Rankin supérieur ou égal à 4, soit des déficits et un handicap sévères modérément sévères à leur dernière visite de suivi^[10]. Dans cette étude, 43 % des patients ont été traités par corticostéroïdes seuls et 81 % d'entre eux avec des résultats jugés satisfaisants ; 54 % ont reçu des corticostéroïdes et du cyclophosphamide, avec 81 % également de bons résultats. La définition de la réponse au traitement et les meilleurs paramètres de suivi restent à déterminer. L'amélioration clinique prévaut en pratique, car à l'heure actuelle, les données manquent pour définir le rôle de l'imagerie lors du suivi des patients (et/ou des contrôles du LCS ou d'autres examens). Le schéma thérapeutique est calqué sur celui des vascularites systémiques, tel que décrit plus haut.

L'identification de sous-groupes de patients avec des pronostics différents pourrait aider à déterminer le traitement le plus adapté et son intensité. Comme mentionné ci-dessus, les patients présentant des déficits neurologiques focaux multiples, des troubles cognitifs, des infarctus cérébraux et/ou une atteinte des gros vaisseaux semblent avoir un risque plus élevé de décès. L'atteinte des petits vaisseaux, associée à une angiographie normale, ou un rehaussement méningé à l'IRM sont à l'inverse corrélés à une meilleure réponse aux traitements, mais avec des rechutes fréquentes^[10,14]. Dans l'étude pédiatrique de Benseler et al., aucun des 62 enfants n'est décédé durant les 20 mois de suivi, mais seulement 34 % d'entre eux ont récupéré sans séquelle^[6]. Les facteurs prédictifs de mauvaise évolution neurologique étaient les troubles cognitifs, les céphalées, les atteintes multifocales et bilatérales parenchymateuses à l'IRM, et les lésions sténosantes multiples, bilatérales et/ou distales à l'angiographie. Le risque de rechute est moins bien connu. Chez l'adulte, il est au moins de 25 % (26 des 101 patients de la Mayo Clinic)^[10]. Chez les enfants avec vascularite cérébrale des petits vaisseaux, il est de l'ordre de 40 % à 2 ans^[12].

En pratique, nous recommandons de traiter tous les patients atteints de vascularite cérébrale primitive par l'association corticostéroïdes et immunosuppresseur, du moins ceux dont la maladie est confirmée par biopsie. En cas de doute, une corticothérapie d'épreuve seule peut être tentée dans un premier temps. L'utilisation d'autres agents immunosuppresseurs, moins toxiques que le cyclophosphamide, comme l'azathioprine, le méthotrexate ou le mycophénolate mofétil en première ligne ou en cas de résistance au cyclophosphamide est possible, mais repose sur quelques cas de la littérature seulement. Les inhibiteurs du TNF- α ont aussi été signalés efficaces chez deux patients réfractaires au traitement conventionnel : l'infliximab (5 mg/kg) en perfusion unique dans un cas, et l'étanercept (25 mg deux fois par semaine pendant 5 mois, puis une fois par semaine pendant 3 mois supplémentaires) dans l'autre. Les Ig intraveineuses et le rituximab ont été administrés à certains patients atteints de LES ou GPA avec atteintes du SNC, mais il n'y a pas de données concernant leur utilisation en cas de vascularite primitive du SNC^[125].

La durée exacte et optimale du traitement n'est pas connue. La décision d'arrêter le traitement est délicate et de nombreux médecins préfèrent maintenir pendant très longtemps, voire à vie, de faibles doses d'immunosuppresseurs et/ou de prednisone, dans la crainte d'une rechute. La prescription concomitante de médicaments antiagrégants plaquettaires, ou même d'anticoagulants chez les patients ayant fait un accident ischémique, doit sans doute être aussi envisagée, en fonction des autres facteurs de risque cardiovasculaires et des caractéristiques des patients.



■ Références

- Calabrese LH. Primary angitis of the central nervous system : the penumbra of vasculitis. *J Rheumatol* 2001;**28**:465-6.
- Calabrese LH. Diagnostic strategies in vasculitis affecting the central nervous system. *Cleve Clin J Med* 2002;**69**(suppl2):S1105-8.
- Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med* 2007;**146**:34-44.
- Neel A, Pagnoux C. Primary angitis of the central nervous system. *Clin Exp Rheumatol* 2009;**27**(1suppl52):S95-107.
- Pagnoux C, Cohen P, Guillemin L. Vasculitides secondary to infections. *Clin Exp Rheumatol* 2006;**24**(2suppl141):S71-81.
- Benseler SM, Silverman E, Aviv RI, Schneider R, Armstrong D, Tyrrell PN, et al. Primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis Rheum* 2006;**54**:1291-7.
- Salvarani C, Brown Jr RD, Calamia KT, Christianson TJ, Huston 3rd J, Meschia JF, et al. Primary central nervous system vasculitis with prominent leptomeningeal enhancement: a subset with a benign outcome. *Arthritis Rheum* 2008;**58**:595-603.
- Salvarani C, Brown Jr RD, Calamia KT, Christianson TJ, Huston 3rd J, Meschia JF, et al. Angiography-negative primary central nervous system vasculitis: a syndrome involving small cerebral vessels. *Medicine* 2008;**87**:264-71.
- Salvarani C, Brown Jr RD, Calamia KT, Christianson TJ, Huston 3rd J, Meschia JF, et al. Primary central nervous system vasculitis: comparison of patients with and without cerebral amyloid angiopathy. *Rheumatology* 2008;**47**:1671-7.
- Salvarani C, Brown Jr RD, Calamia KT, Christianson TJ, Weigand SD, Miller DV, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007;**62**:442-51.
- Elbers J, Halliday W, Hawkins C, Hutchinson C, Benseler SM. Brain biopsy in children with primary small-vessel central nervous system vasculitis. *Ann Neurol* 2010;**68**:602-10.
- Hutchinson C, Elbers J, Halliday W, Branson H, Laughlin S, Armstrong D, et al. Treatment of small vessel primary CNS vasculitis in children: an open-label cohort study. *Lancet Neurol* 2010;**9**:1078-84.
- Cellucci T, Benseler SM. Central nervous system vasculitis in children. *Curr Opin Rheumatol* 2010;**22**:590-7.
- MacLaren K, Gillespie J, Shrestha S, Neary D, Ballardie FW. Primary angitis of the central nervous system: emerging variants. *QJM* 2005;**98**:643-54.
- Pagnoux C, Zuber M, Guillemin L. Vascularites cérébrales. *Rev Neurol* 2008;**164**(HS2):109-17.
- Molloy ES, Singhal AB, Calabrese LH. Tumor-like mass lesion - an under-recognized presentation of primary angitis of the central nervous system. *Ann Rheum Dis* 2008;**67**:1732-5.
- Stone JH, Pomper MG, Roubenoff R, Miller TJ, Hellmann DB. Sensitivities of noninvasive tests for central nervous system vasculitis: a comparison of lumbar puncture, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1994;**21**:1277-82.
- Ducros A, Boukobza M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser MG. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain* 2007;**130**(Pt12):3091-101.
- Kossorotoff M, Touze E, Godon-Hardy S, Serre I, Mateus C, Mas JL, et al. Cerebral vasculopathy with aneurysm formation in HIV-infected young adults. *Neurology* 2006;**66**:1121-2.
- Ritter MA, Dziewas R, Papke K, Ludemann P. Follow-up examinations by transcranial Doppler ultrasound in primary angitis of the central nervous system. *Cerebrovasc Dis* 2002;**14**:139-42.
- Alrawi A, Trobe JD, Blaivas M, Musch DC. Brain biopsy in primary angitis of the central nervous system. *Neurology* 1999;**53**:858-60.
- Benseler S, Schneider R. Central nervous system vasculitis in children. *Curr Opin Rheumatol* 2004;**16**:43-50.
- Miller DV, Salvarani C, Hunder GG, Brown RD, Parisi JE, Christianson TJ, et al. Biopsy findings in primary angitis of the central nervous system. *Am J Surg Pathol* 2009;**33**:35-43.
- Younger DS. Vasculitis of the nervous system. *Curr Opin Neurol* 2004;**17**:317-36.
- Molloy ES, Hajji-Ali RA. Primary angitis of the central nervous system. *Curr Treat Options Neurol* 2007;**9**:169-75.
- Jennekens FG, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part I. Clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 2002;**41**:605-18.
- Ainiala H, Hietaharju A, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Metsanoja R, et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. *Arthritis Rheum* 2001;**45**:419-23.
- Nived O, Sturfelt G, Liang MH, De Pablo P. The ACR nomenclature for CNS lupus revisited. *Lupus* 2003;**12**:872-6.
- Hanly JG. ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus: limitations and revisions to neuropsychiatric variables. *Lupus* 2004;**13**:861-4.
- Hajji-Ali RA, Calabrese LH. Central nervous system vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2009;**21**:10-8.
- Hajji-Ali RA, Furlan A, Abou-Chebel A, Calabrese LH. Benign angiopathy of the central nervous system: cohort of 16 patients with clinical course and long-term follow-up. *Arthritis Rheum* 2002;**47**:662-9.
- Chen SP, Fuh JL, Chang FC, Lirng JF, Shia BC, Wang SJ. Transcranial color Doppler study for reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Neurol* 2008;**63**:751-7.
- Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008;**7**:327-40.
- Kuker W. Imaging of cerebral vasculitis. *Int J Stroke* 2007;**2**:184-90.
- Molloy ES, Langford CA. Vasculitis mimics. *Curr Opin Rheumatol* 2008;**20**:29-34.

- [36] Nadeau SE. Diagnostic approach to central and peripheral nervous system vasculitis. *Neurol Clin* 1997;15:759-77.
- [37] Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, Pego-Reigosa R, Lopez-Diaz MJ, Vazquez-Trianaes MC, et al. Strokes at time of disease diagnosis in a series of 287 patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Medicine* 2009;88:227-35.
- [38] Solans-Laque R, Bosch-Gil JA, Molina-Catenario CA, Ortega-Aznar A, Alvarez-Sabin J, Vilardell-Tarres M. Stroke and multi-infarct dementia as presenting symptoms of giant cell arteritis: report of 7 cases and review of the literature. *Medicine* 2008;87:335-44.
- [39] Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;88:318-23.
- [40] Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagor KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:621-30.
- [41] Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994;120:919-29.
- [42] Arnaud L, Haroche J, Limal N, Toledano D, Gambotti L, Costedoat-Chalumeau N, et al. Takayasu arteritis in France: a single-center retrospective study of 82 cases comparing white, North African, and black patients. *Medicine* 2010;89:1-17.
- [43] Molloy ES, Langford CA, Clark TM, Gota CE, Hoffman GS. Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1567-9.
- [44] Koenig CL, Langford CA. Takayasu's arteritis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2008;10:164-72.
- [45] Kussmaul A, Maier R. Ueber eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienkrankung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht. *Dtsch Arch Klin Med* 1866;1:484-518.
- [46] Saadoun D, Terrier B, Semoun O, Sene D, Maisonneuve T, Musset L, et al. Hepatitis C virus-associated polyarteritis nodosa. *Arthritis Care Res* 2011;63:427-35.
- [47] Fain O, Hamidou M, Cacoub P, Godeau B, Wechsler B, Paries J, et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum* 2007;57:1473-80.
- [48] Pagnoux C, Seror R, Henegar C, Mahr A, Cohen P, Le Guern V, et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French vasculitis study group database. *Arthritis Rheum* 2010;62:616-26.
- [49] Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine* 1996;75:17-28.
- [50] Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.
- [51] Wood LE, Tulloh RM, Kawasaki disease in children. *Heart* 2009;95:787-92.
- [52] Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996;94:1379-85.
- [53] Pagnoux C, Guillevin L. Neurologic manifestations of ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa. In: Erkan D, Levine SR, editors. *The neurologic involvement in systemic autoimmune disorders*. Amsterdam: Elsevier Science; 2004. p. 131-60.
- [54] Seror R, Mahr A, Ramanoelina J, Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L. Central nervous system involvement in Wegener granulomatosis. *Medicine* 2006;85:54-65.
- [55] Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:310-7.
- [56] Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008;359:2790-803.
- [57] Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-32.
- [58] Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211-20.
- [59] Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Ayme S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 2004;51:92-9.
- [60] Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005;143:632-8.
- [61] Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52:2926-35.
- [62] Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med* 2003;115:284-90.
- [63] Siva A, Altintas A, Saip S. Behçet's syndrome and the nervous system. *Curr Opin Neurol* 2004;17:347-57.
- [64] Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet's disease: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis* 2008;67:1656-62.
- [65] Akman-Demir G, Bahar S, Coban O, Tasci B, Serdaroglu P. Cranial MRI in Behçet's disease: 134 examinations of 98 patients. *Neuroradiology* 2003;45:851-9.
- [66] Akman-Demir G, Ayranci O, Kurtuncu M, Vanli EN, Mutlu M, Tugal-Tutkun I. Cyclosporine for Behçet's uveitis: is it associated with an increased risk of neurological involvement? *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(4suppl50):S84-90.
- [67] Saadoun D, Wechsler B, Resche-Rigon M, Trad S, Le Thi Huong D, Sbai A, et al. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2009;61:518-26.
- [68] Pillebout E. Adult Henoch-Schönlein purpura. *Presse Med* 2008;37:1773-8.
- [69] Soylemezoglu O, Ozkaya O, Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, Peru H, et al. Henoch-Schönlein nephritis: a nationwide study. *Nephron* 2009;112:c199-204.
- [70] Pillebout E, Alberti C, Guillevin L, Ouslimani A, Thervet E. Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch-Schönlein purpura. *Kidney Int* 2010;78:495-502.
- [71] Jara LJ, Navarro C, Medina G, Vera-Lastra O, Saavedra MA. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:410-5.
- [72] Maisonneuve T, Leger JM, Musset L, Cacoub P. Neurological manifestations in cryoglobulinemia. *Rev Neurol* 2002;158(10P1):920-4.
- [73] Saadoun D, Resche-Rigon M, Sene D, Terrier B, Karras A, Perard L, et al. Rituximab plus Peg-Interferon {alpha}/ribavirin compared to Peg-interferon {alpha}/ribavirin in hHepatitis C related mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2010;116:326-34, quiz 504-5.
- [74] Terrier B, Launay D, Kaplanski G, Hot A, Larroche C, Cathebras P, et al. Safety and efficacy of rituximab in nonrenal cryoglobulinemia vasculitis: data from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *Arthritis Care Res* 2010;62:1787-95.
- [75] Graslund A, Pouchot J, Hachulla E, Bletry O, Papo T, Vinceneux P. Typical and atypical Cogan's syndrome: 32 cases and review of the literature. *Rheumatology* 2004;43:1007-15.
- [76] No YJ, Lee EM, Lee DH, Kim JS. Cerebral angiographic findings in thromboangiitis obliterans. *Neuroradiology* 2005;47:912-5.
- [77] Csernok E, Lamprecht P, Gross WL. Clinical and immunological features of drug-induced and infection-induced proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies and myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibodies and vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:43-8.
- [78] Calabrese LH, Duna GF. Drug-induced vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8:34-40.
- [79] Marcon G, Giovagnoli AR, Mangiapane P, Erbetta A, Tagliavini F, Girotti F. Regression of chronic posterior leukoencephalopathy after stop of methotrexate treatment. *Neurol Sci* 2009;30:375-8.
- [80] Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Edworthy SM, Fauci AS, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1108-13.
- [81] Schut ES, Brouwer MC, de Gans J, Florquin S, Troost D, van de Beek D. Delayed cerebral thrombosis after initial good recovery from pneumococcal meningitis. *Neurology* 2009;73:1988-95.
- [82] Topkian R, Stieglbauer K, Aichner FT. Unexplained cerebral vasculitis and stroke: keep Lyme neuroborreliosis in mind. *Lancet Neurol* 2007;6:756-7, author reply 7.
- [83] Corr P, Wright M, Handler LC. Endocarditis-related cerebral aneurysms: radiologic changes with treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:745-8.
- [84] Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, Evirgen O, et al. Clinical manifestations and complications in 1 028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010;14:e469-78.
- [85] Inan AS, Ceran N, Erdem I, Engin DO, Senbayrak S, Ozyurek SC, et al. Neurobrucellosis with transient ischemic attack, vasculopathic changes, intracerebral granulomas and basal ganglia infarction: a case report. *J Med Case Reports* 2010;4:340.
- [86] Be NA, Kim KS, Bishai WR, Jain SK. Pathogenesis of central nervous system tuberculosis. *Curr Mol Med* 2009;9:94-9.
- [87] Lagier JC, Lepidi H, Raoult D, Fenollar F. Systemic Tropheryma whipplei: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. *Medicine* 2010;89:337-45.
- [88] Gerard A, Sarrot-Reynauld F, Liozon E, Cathebras P, Besson G, Robin C, et al. Neurologic presentation of Whipple disease: report of 12 cases and review of the literature. *Medicine* 2002;81:443-57.

- [89] Gildea D, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8:731-40.
- [90] Melica G, Brugières P, Lascaux AS, Levy Y, Lelièvre JD. Primary vasculitis of the central nervous system in patients infected with HIV-1 in the HAART era. *J Med Virol* 2009;81:578-81.
- [91] Gray F, Lesca MC, Keohane C, Paraire F, Marc B, Durigon M, et al. Early brain changes in HIV infection: neuropathological study of 11 HIV seropositive, non-AIDS cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992;51:177-85.
- [92] Tedeschi A, Barate C, Minola E, Morra E. Cryoglobulinemia. *Blood Rev* 2007;21:183-200.
- [93] Douvogiannis M, Litman N, Goldman DL. Neurologic manifestations associated with parvovirus B19 infection. *Clin Infect Dis* 2009;48:1713-23.
- [94] Terrier B, Martinez V, Seilhean D, Chapelon-Abrie C, Vaghefi P, Sanson M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy mimicking cerebral vasculitis in systemic granulomatosis. *J Infect* 2007;54:e133-5.
- [95] Zeller V, Lortholary O. Vasculitis secondary to fungal infections. *Presse Med* 2004;33(19Pt2):1385-8.
- [96] Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care* 2010;14:R222.
- [97] Lhote F. Systemic vasculitis during parasitosis. *Presse Med* 2004;33(19Pt2):1389-401.
- [98] Caumes E, Vidailhet M. Acute neuroschistosomiasis: a cerebral vasculitis to treat with corticosteroids not praziquantel. *J Travel Med* 2010;17:359, author reply 60.
- [99] Ondrejka SL, Procop GW, Lai KK, Prayson RA. Fatal parasitic meningoencephalomyelitis caused by *Halickephalobus delectrix*: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:625-9.
- [100] Sibley JT, Olszynski WP, Decoteau WE, Sundaram MB. The incidence and prognosis of central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19:47-52.
- [101] Liem MD, Gzesh DJ, Flanders AE. MRI and angiographic diagnosis of lupus cerebral vasculitis. *Neuroradiology* 1996;38:134-6.
- [102] Bartolucci P, Brechignac S, Cohen P, Le Guern V, Guillevin L. Adjunctive plasma exchanges to treat neuropsychiatric lupus: a retrospective study on 10 patients. *Lupus* 2007;16:817-22.
- [103] Quintero M, Mirza N, Chang H, Perl A. Antiphospholipid antibody syndrome associated with primary angitis of the central nervous system: report of two biopsy proven cases. *Ann Rheum Dis* 2006;65:408-9.
- [104] Caballol Pons N, Montala N, Valverde J, Brell M, Ferrer I, Martinez-Yélamos S. Isolated cerebral vasculitis associated with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2010;77:361-3.
- [105] Michel CJ. Vasculitis and relapsing polychondritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:441-4.
- [106] Terrier B, Charbonneau F, Touze E, Berezne A, Pagnoux C, Silvera S, et al. Cerebral vasculopathy is associated with severe vascular manifestations in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2009;36:1486-94.
- [107] Chapelon C, Ziza JM, Piette JC, Levy Y, Raguin G, Wechsler B, et al. Neurosarcooidosis: signs, course and treatment in 35 confirmed cases. *Medicine* 1990;69:261-76.
- [108] Rush PJ, Inman R, Bernstein M, Carlen P, Resch L. Isolated vasculitis of the central nervous system in a patient with celiac disease. *Am J Med* 1986;81:1092-4.
- [109] Regan M, Haque U, Pomper M, Pardo C, Stone J. Central nervous system vasculitis as a complication of refractory dermatomyositis. *J Rheumatol* 2001;28:207-11.
- [110] Matsui H, Udaka F, Oda M, Kubori T, Nishinaka K, Kameyama M. Encephalopathy and severe neuropathy due to probable systemic vasculitis as an initial manifestation of mixed connective tissue disease. *Neurol India* 2006;54:83-5.
- [111] Comu S, Verstraeten T, Rinkoff JS, Busis NA. Neurological manifestations of acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Stroke* 1996;27:996-1001.
- [112] Calabrese LH, Mallek JA. Primary angitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine* 1988;67:20-39.
- [113] Siva A. Vasculitis of the nervous system. *J Neurol* 2001;248:451-68.
- [114] Moore PM. Diagnosis and management of isolated angitis of the central nervous system. *Neurology* 1989;39(2Pt1):167-73.
- [115] Calabrese LH, Furlan AJ, Gragg LA, Ropos TJ. Primary angitis of the central nervous system: diagnostic criteria and clinical approach. *Cleve Clin J Med* 1992;59:293-306.
- [116] Salvarani C, Brown Jr RD, Calamia KT, Christianson TJ, Huston 3rd J, Meschia JF, et al. Primary CNS vasculitis with spinal cord involvement. *Neurology* 2008;70(24Pt2):2394-400.
- [117] Salvarani C, Brown Jr RD, Huston 3rd J, Hunder GG. Prominent perivascular enhancement in primary central nervous system vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(3suppl49):S111.
- [118] Chu CT, Gray L, Goldstein LB, Hulette CM. Diagnosis of intracranial vasculitis: a multi-disciplinary approach. *Journal of neuropathology and experimental Neurology* 1998;57:30-8.
- [119] Benseler SM, deVeber G, Hawkins C, Schneider R, Tyrrell PN, Aviv RI, et al. Angiography-negative primary central nervous system vasculitis in children: a newly recognized inflammatory central nervous system disease. *Arthritis Rheum* 2005;52:2159-67.
- [120] Aviv RI, Benseler SM, DeVeber G, Silverman ED, Tyrrell PN, Tsang LM, et al. Angiography of primary central nervous system angitis of childhood: conventional angiography versus magnetic resonance angiography at presentation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:9-15.
- [121] Cantez S, Benseler SM. Childhood CNS vasculitis: a treatable cause of new neurological deficit in children. *Nat Clin Pract* 2008;4:460-1.
- [122] Elbers J, Benseler SM. Central nervous system vasculitis in children. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:47-54.
- [123] Pagnoux C, Guillevin L. How can patient care be improved beyond medical treatment? *Best Pract Res* 2005;19:337-44.
- [124] Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2381-8.
- [125] Salvarani C, Brown Jr RD, Calamia KT, Huston 3rd J, Meschia JF, Giannini C, et al. Efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in primary central nervous system vasculitis resistant to immunosuppressive treatment. *Arthritis Rheum* 2008;59:291-6.

H. de Boysson, Interne.

Service de médecine interne, Centre de compétence maladies auto-immunes et systémiques rares, vascularites systémiques nécrosantes et sclérodémie systémique, Hôpital Côte de Nacre, Université de Caen, avenue de la Côte-de-Nacre, 14033 Caen, France.

C. Pagnoux, Praticien hospitalier (christian.pagnoux@cch.aphp.fr).

Service de médecine interne, Centre de référence maladies auto-immunes et systémiques rares, vascularites systémiques nécrosantes et sclérodémie systémique, Hôpital Cochin, Université Paris Descartes, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

Division de rhumatologie, Hôpital du Mont Sinai, 60 Murray Street, Toronto, ON, M5T 3L9, Canada.

M. Zuber, Professeur des Universités, chef de service.

Service de neurologie et neurovasculaire, Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph, 185, rue Raymond-Losserand, 75674 Paris cedex 14, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : de Boysson H, Pagnoux C, Zuber M. Vascularites du système nerveux central. *EMC - Neurologie* 2012;9(4):1-25 [Article 17-046-A-85].

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres décisionnels



Iconographies supplémentaires



Vidéos/ Animations



Documents légaux



Information au patient



Informations supplémentaires



Auto-évaluations



Cas clinique