



Vascularites du Système Nerveux Central

Hubert de BOYSSON
Service de Médecine Interne
CHU de CAEN
deboysso-h@chu-caen.fr

Concepts Généraux

- ▶ Atteinte **inflammatoire** (+/-isolée) des vaisseaux intracrâniens (et/ou médullaires)
 - **Biopsie = gold-standard**
 - A défaut = angiographie pathologique
- ▶ Atteinte neurovasculaire **isolée** ou **contexte de maladie avec tropisme vasculaire cérébral** (=secondaire)
 - **Large bilan étiologique requis**
- ▶ Traitement non standardisé
 - **Recours aux immunosuppresseurs**

PLACE DE L'INTERNISTE

Quelles maladies peuvent donner des vascularites du SNC ?

Maladies inflammatoires

Infections

Pathologies malignes

Médicaments - toxiques



<u>Maladies systémiques</u>	<u>Infections</u>	<u>Cancers et hémopathies</u>	<u>Vascularites toxiques</u>	<u>Divers</u>
Lupus	Bactéries:	Leucémie à tricholeucocytes	Médicamenteuses:	
Polyarthrite rhumatoïde	Rickettsiose, Lyme +	LH et LNH	antibiotiques, antithyroïdiens	Déficits en complément
Syndrome de Sjögren	Tuberculose, syphilis+	Lymphomes angiocentriques	anti-épileptiques, AINS	Vascularites urticariennes
Sclérodémie systémique	méningocoque, bartonella, brucella	Syndromes myélodysplasiques	anti-TNF α	GVH
Connectivites mixtes	Virus:	Cancers broncho-pulmonaires	Drogues:	Sd de Schnitzler
Sarcoïdose	HIV, VBV, HCV +	Cancers du rein	Amphétamines, cocaïne	sd auto-inflammatoires
SAPL	CMV, VZV	Cancers coliques		Déficits immunitaires
Myopathies inflammatoires	Parasites:			
Vascularites systémiques	Ecchinococcose, cryptococcose, cysicercose			
MICI	Champignons:			
Histiocytose	Aspergillose, mucormycose, schistosomiase			

adapté du traité de maladies systémiques

Atteintes du SNC au cours des vascularites systémiques

Fréquence

- Périartérite noueuse : 3-38 % (vs SNP 50-75 %)
- PAM : 12-18 % (vs SNP 10-58 %)
- GPA : 2-18 % (vs SNP 11-67 %)
- EGPA : 6-25 % (vs SNP 50-78 %)

Seror et al, Medicine, 2006

Pagnoux et Guillevin, Neurologic manifestations of ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa. In: Erkan D, Levine SR, editors.

EMC neurologie



Et si le bilan est négatif

Vascularite cérébrale primitive



**Atteinte
neurologique
centrale isolée**

**Atteinte
vasculaire
(Histologie
et/ou
angiographie)**

**Exclusion des
autres causes
pouvant
expliquer le
tableau**

Manifestations cliniques

- Polymorphes et non spécifiques
- Triade:
 - **Céphalées:** (50 à 60% des cas)
 - **Déficit neurologique** (moteur, sensitif, phasique...): 40 à 80% des cas
 - **Signes d'encéphalopathies:** 20 à 50% des cas

Céphalées
Symptômes déficitaires
Symptômes positifs
Trouble de la vigilance

Aigues

Chroniques

Céphalées
Syndromes démentiels
Troubles psychiatriques

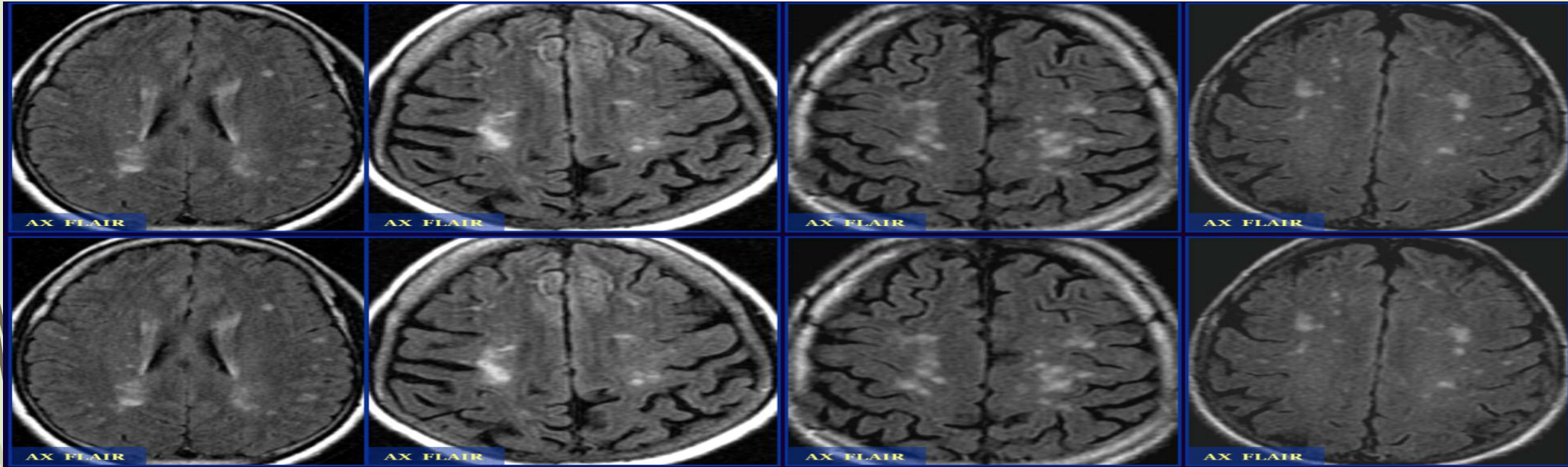


IRM cérébrale

- Séquences utiles (nécessaires) (T1, T2, FLAIR, diffusion, T2*, séquences vasculaires)
- La normalité de l'IRM remet en question le diagnostic

Hypersignaux FLAIR -> $\geq 90\%$ des cas

Mais non discriminant...



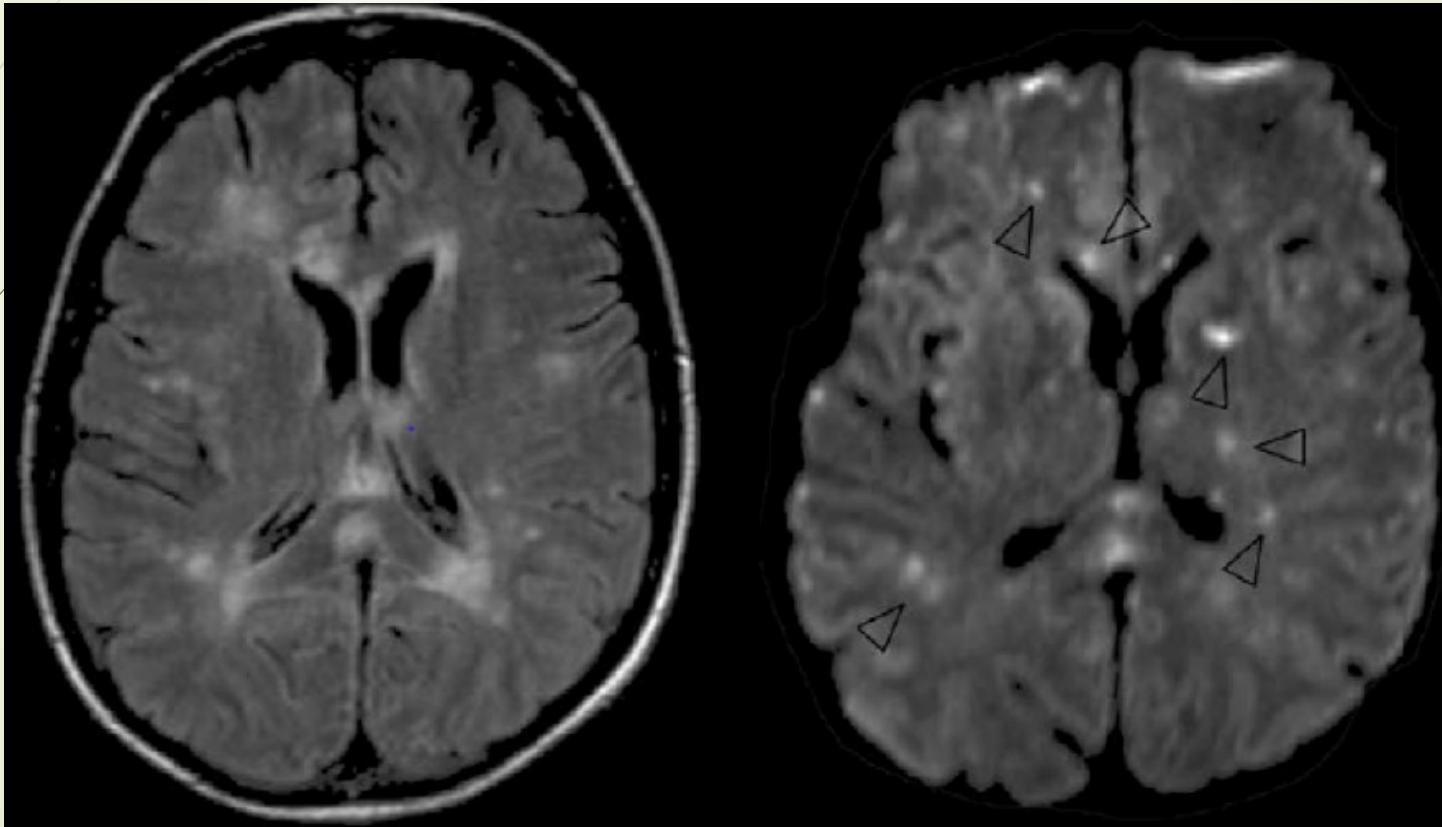
Lupus

SAPL

Gougerot-Sjögren

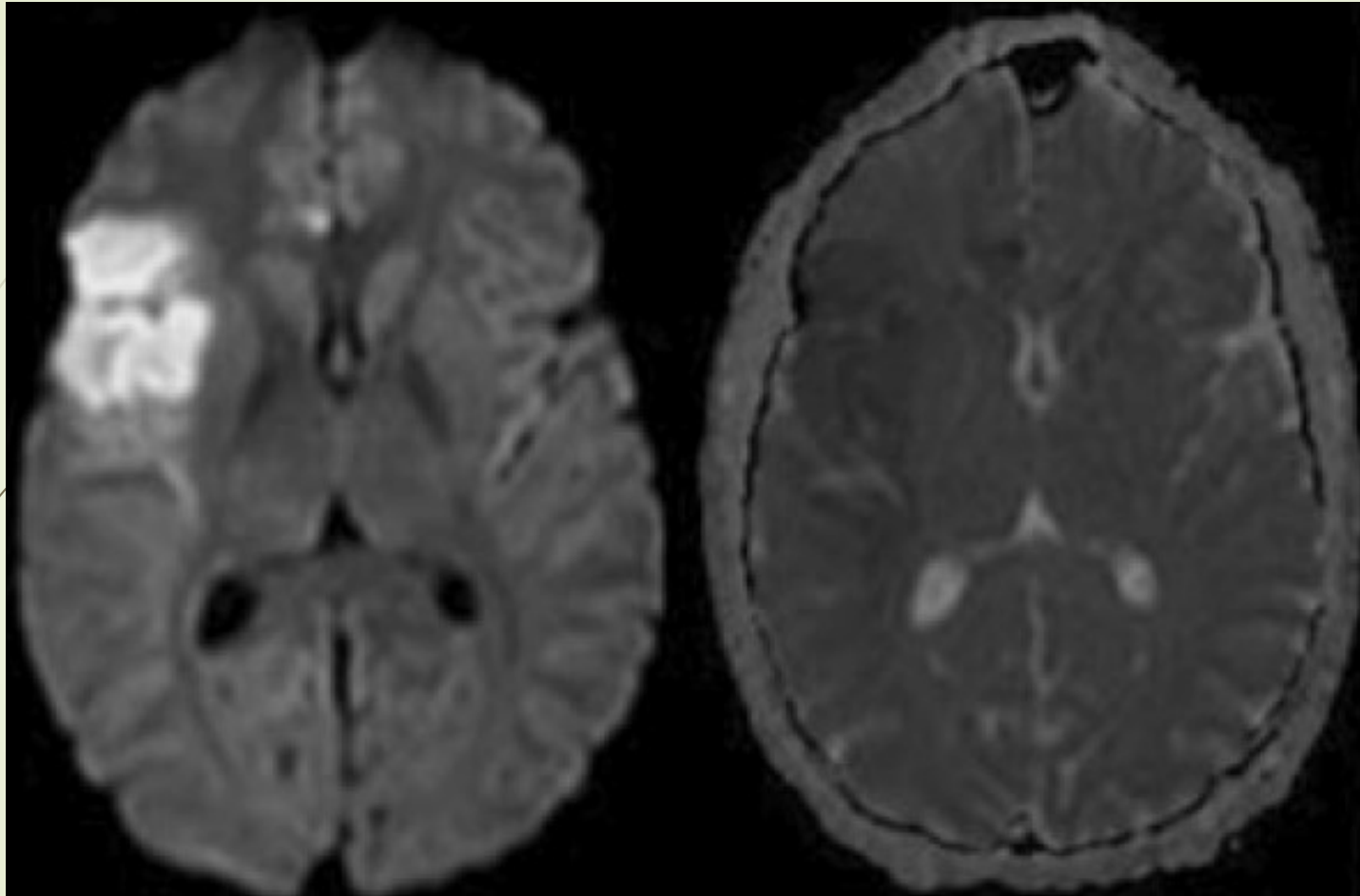
GPA

Lésions ischémiques: 50 à 90%



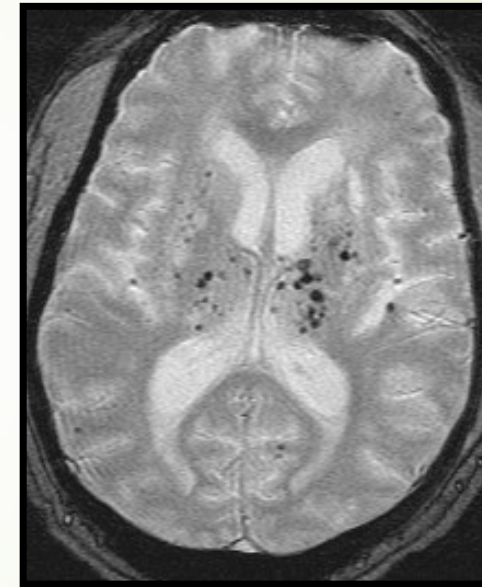
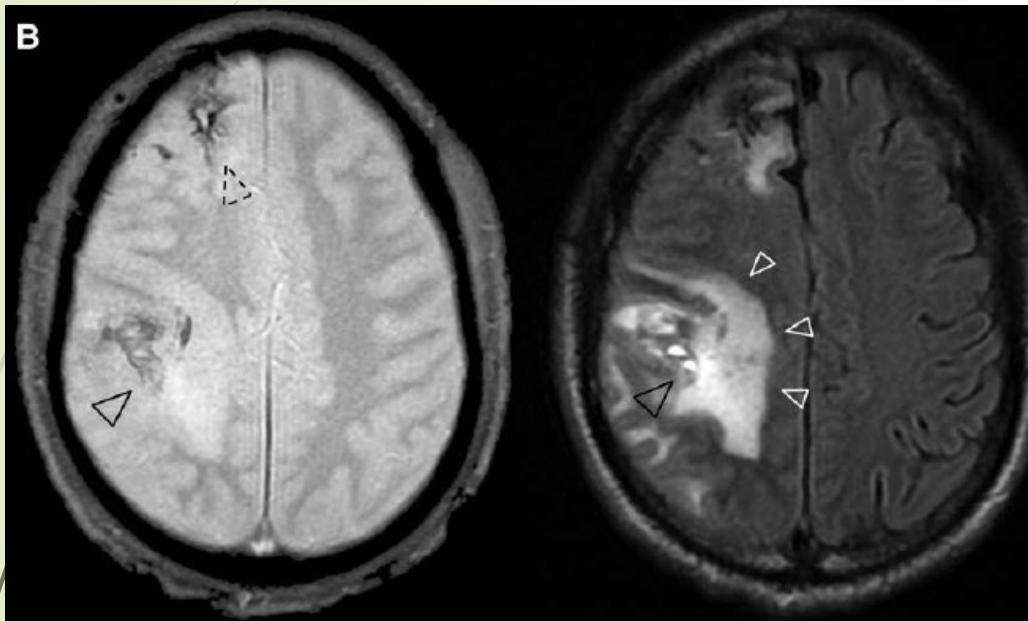
Multiples lésions FLAIR

Multiples Infarctus en diffusion

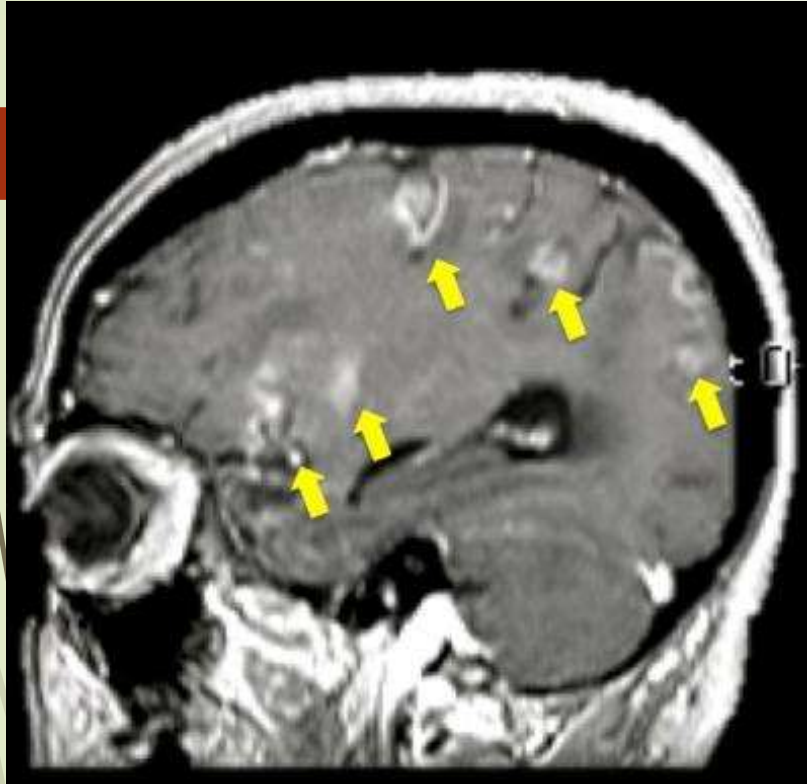


Séquence de diffusion + ADC

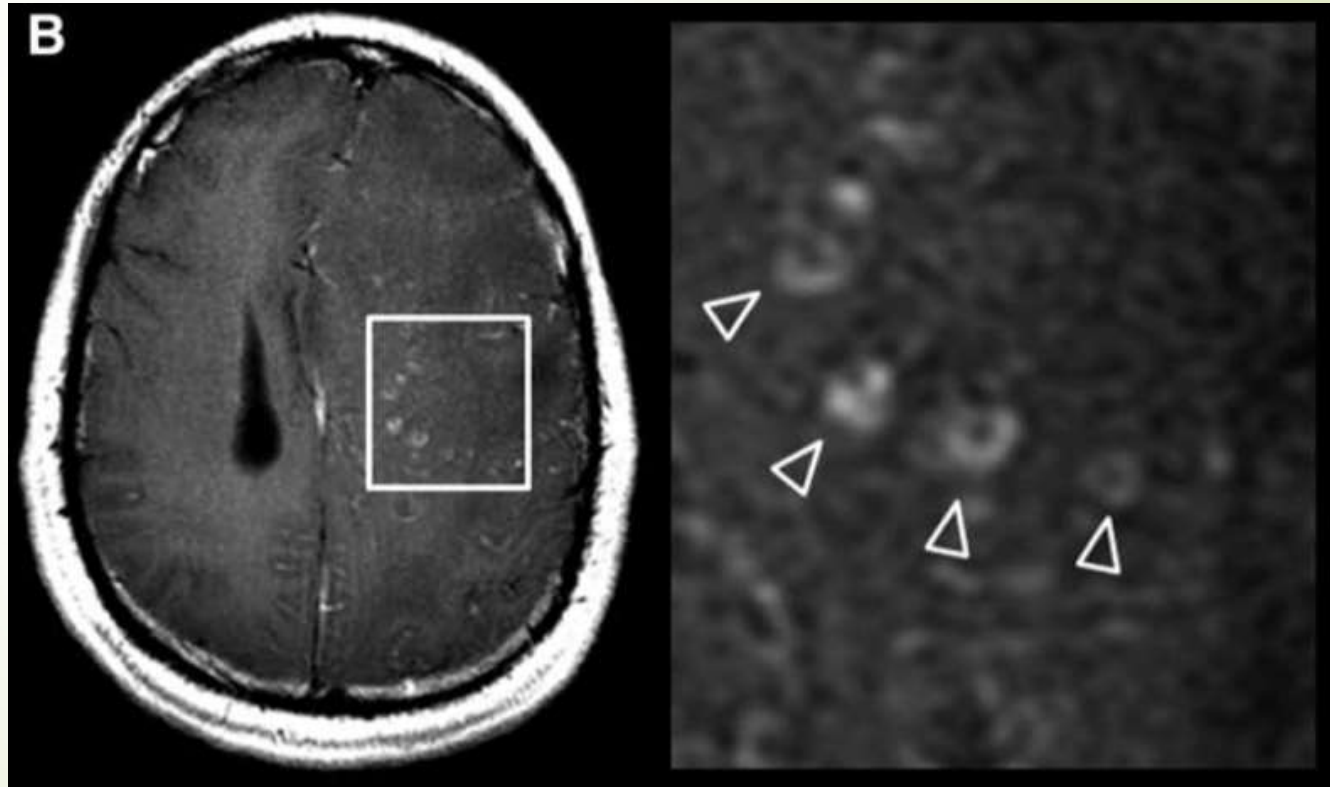
Lésions hémorragiques: 10 à 33%

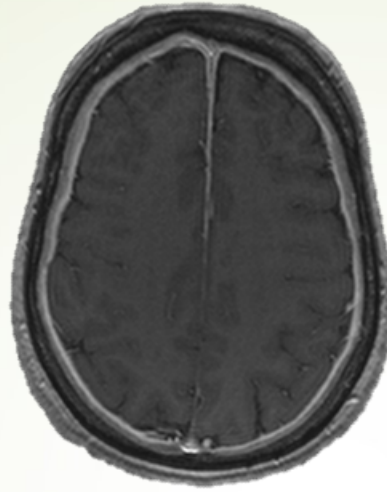
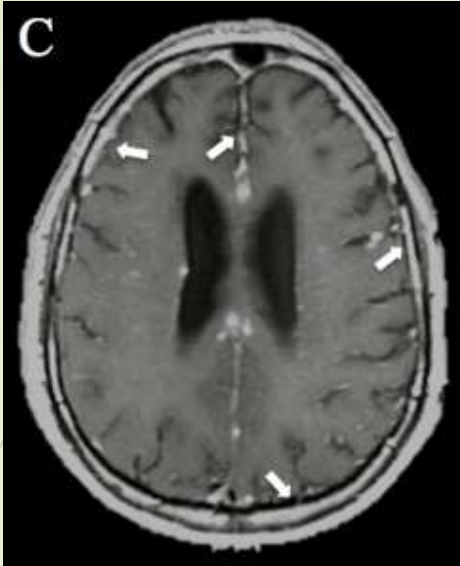


Microbleeds



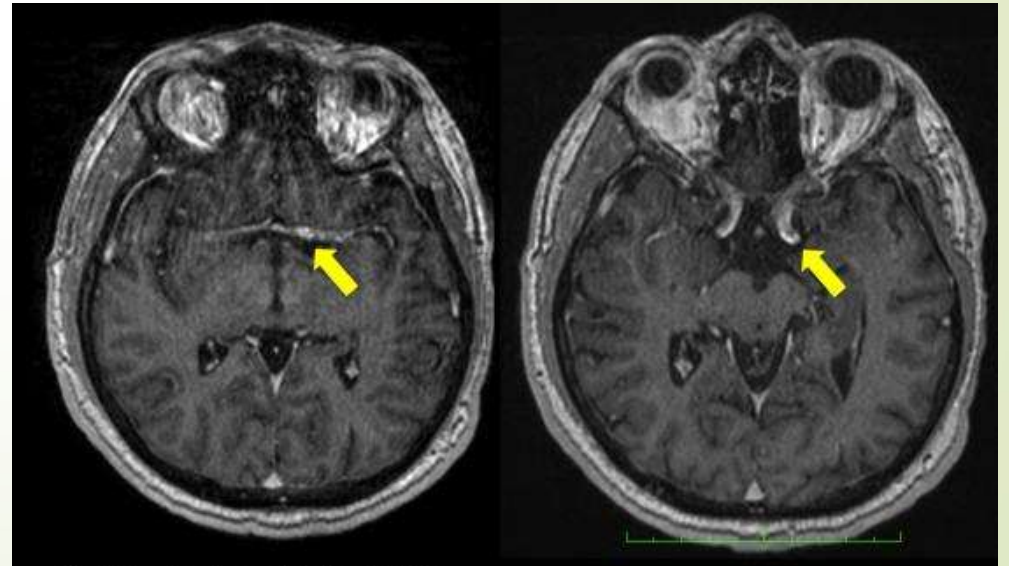
Prises de gadolinium: 40 à 50%

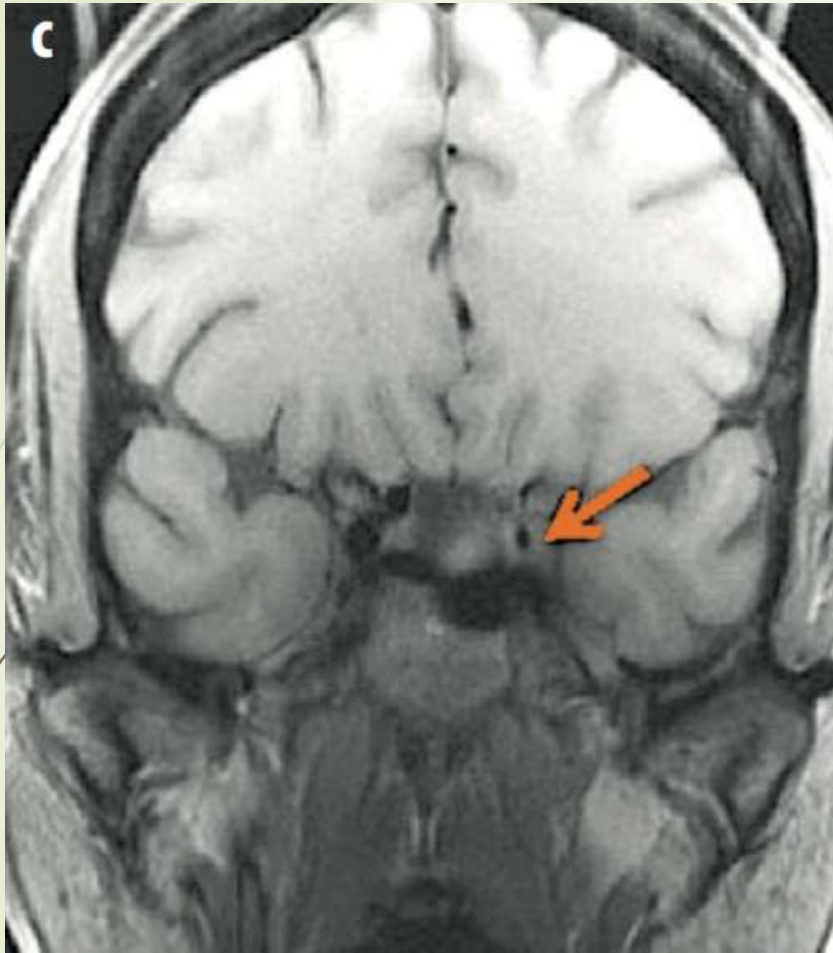




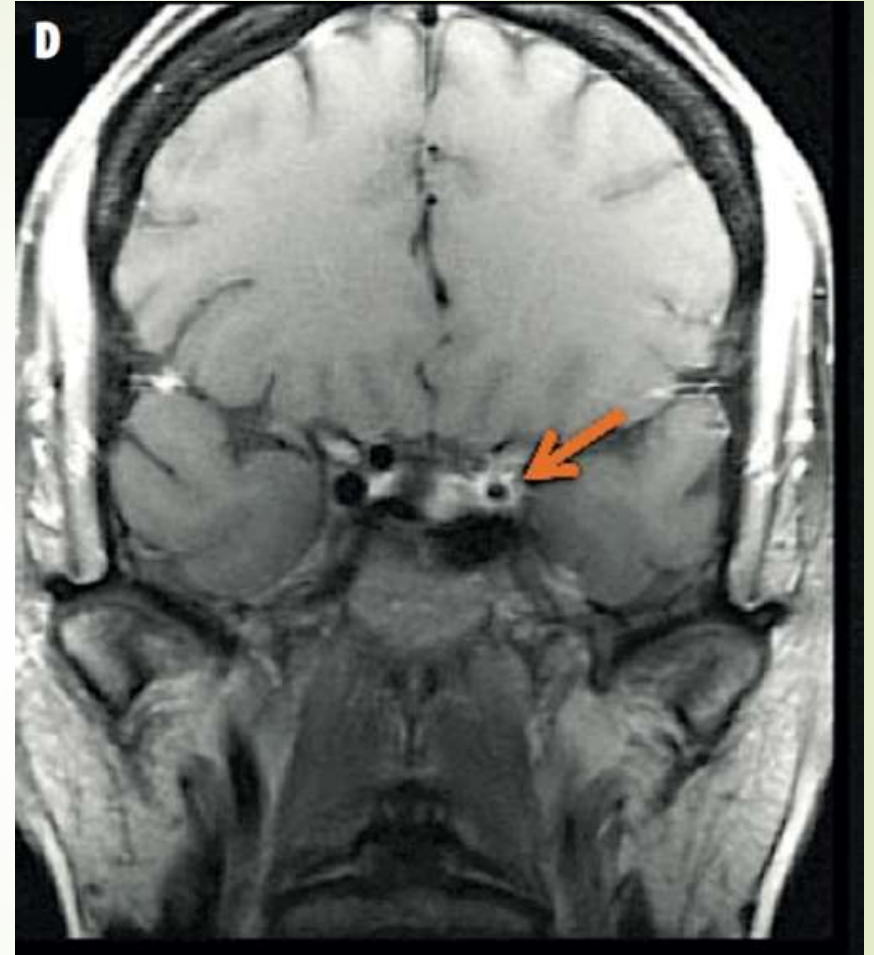
Rehaussements méningés

Prise de contraste vasculaire





Sans Gado



Avec Gado

**Séquences en sang noir sans et avec gadolinium –
prise de contraste de la paroi de la carotide interne**

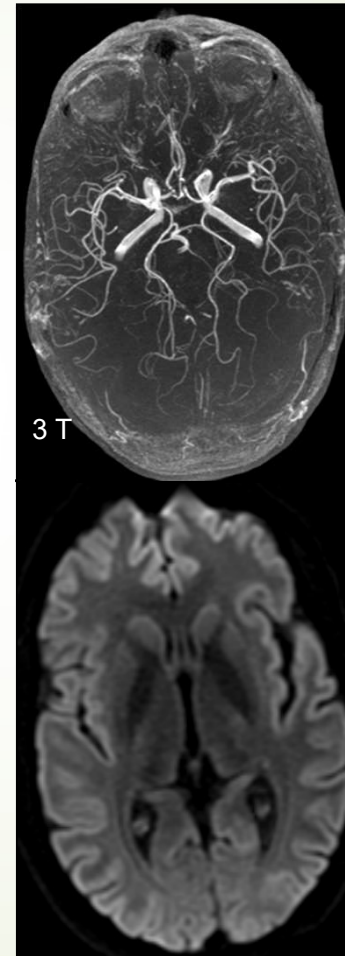
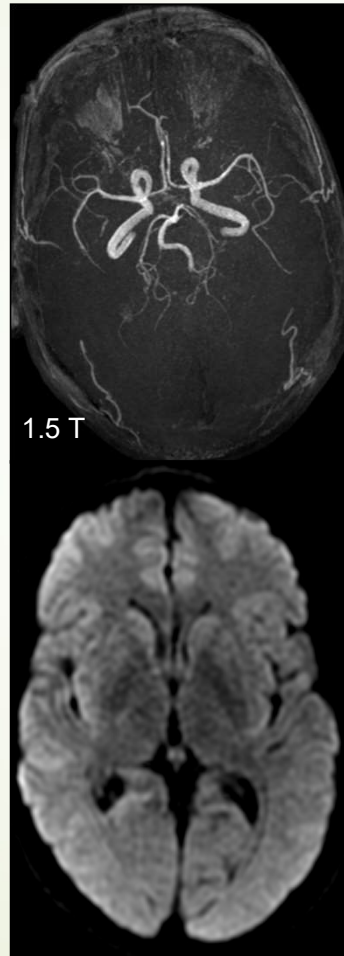
Atteinte médullaire

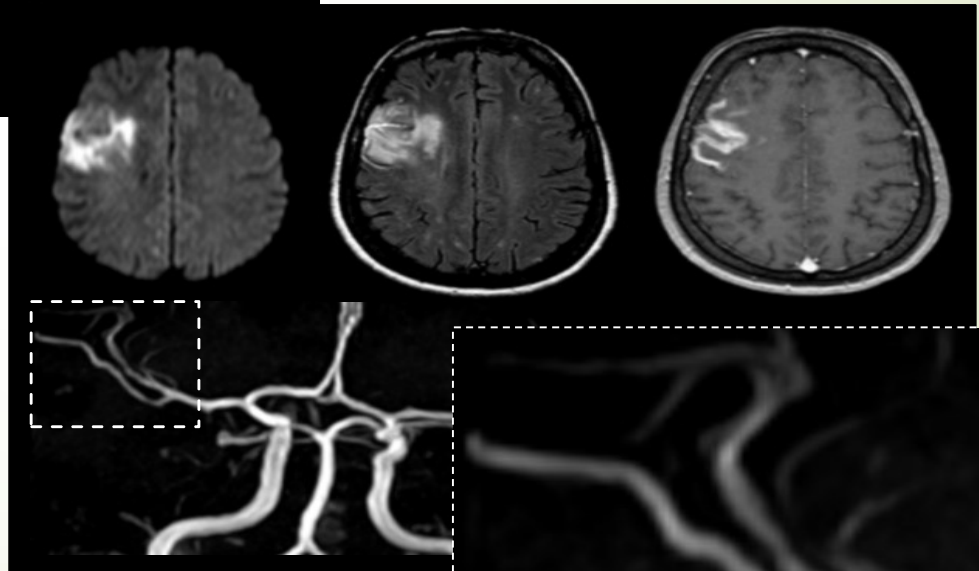
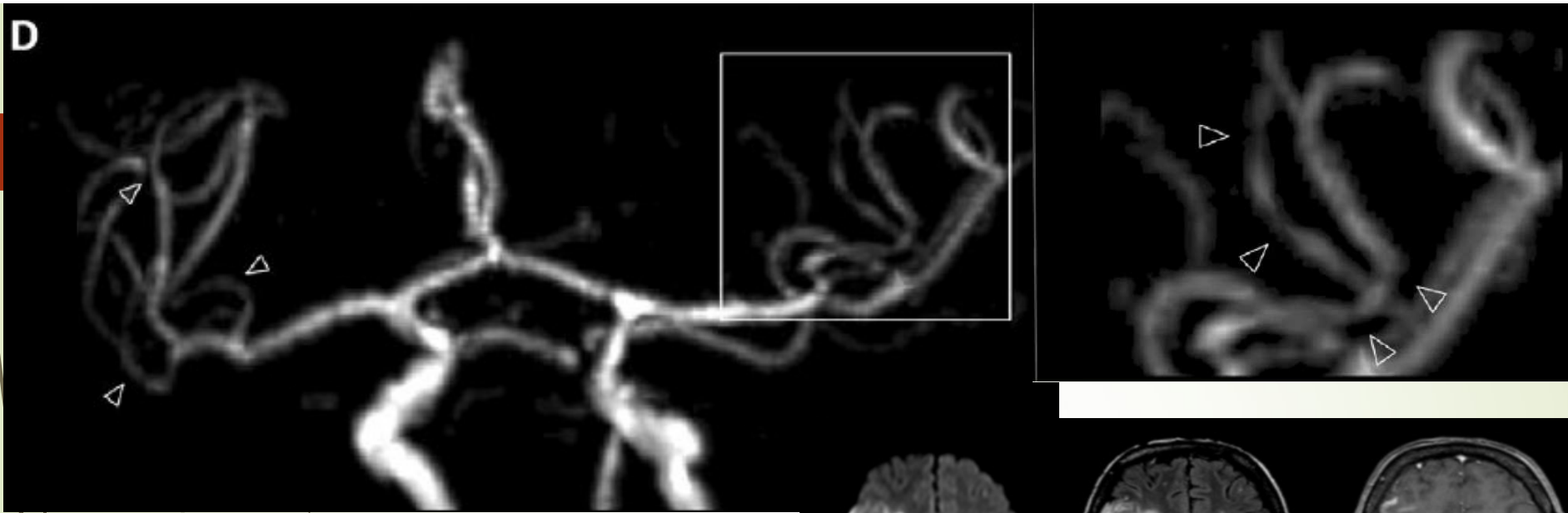


T1 + Gadolinium



Angiographie par résonance magnétique

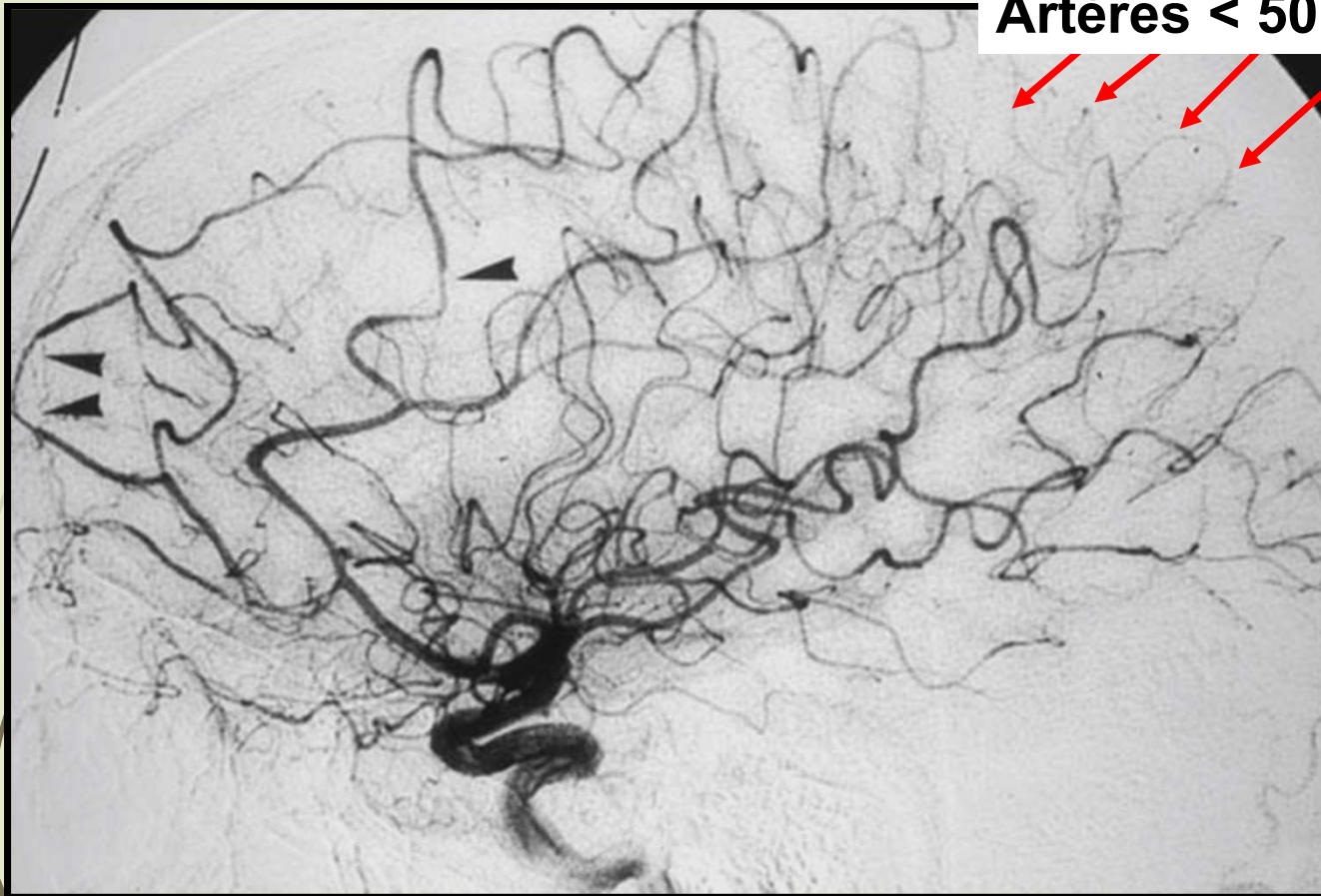




Multiples Sténoses Vasculaires en ARM

Angiographie conventionnelle

Artères < 500 μm



- Sténoses
 - Étagées
 - Multifocales
- Dilatations fusiformes
- Irrégularités pariétales
- Occlusions

Angioscanner



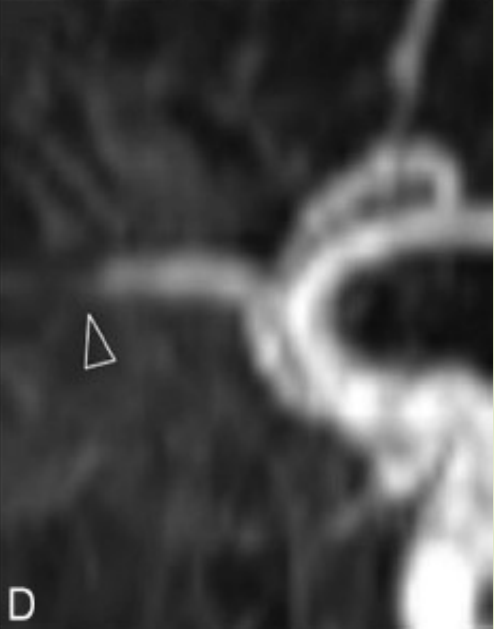
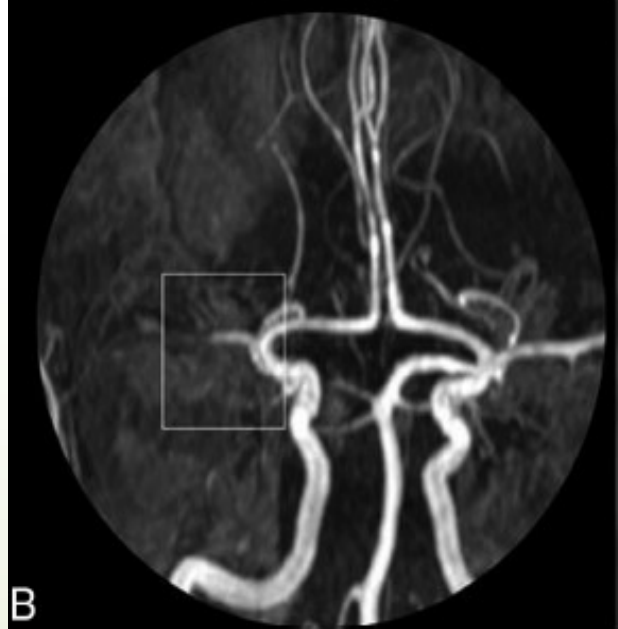
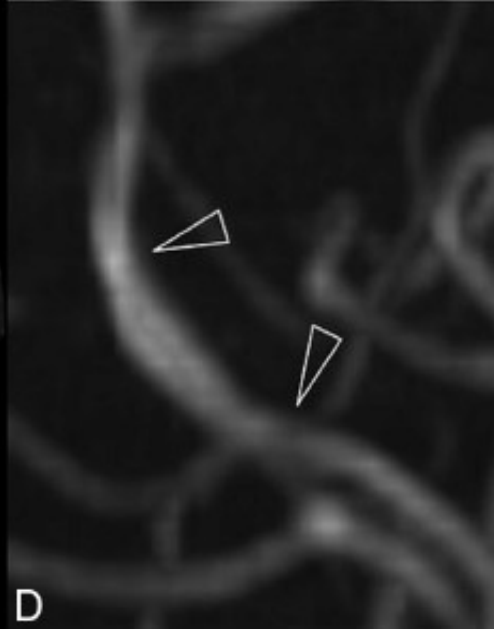
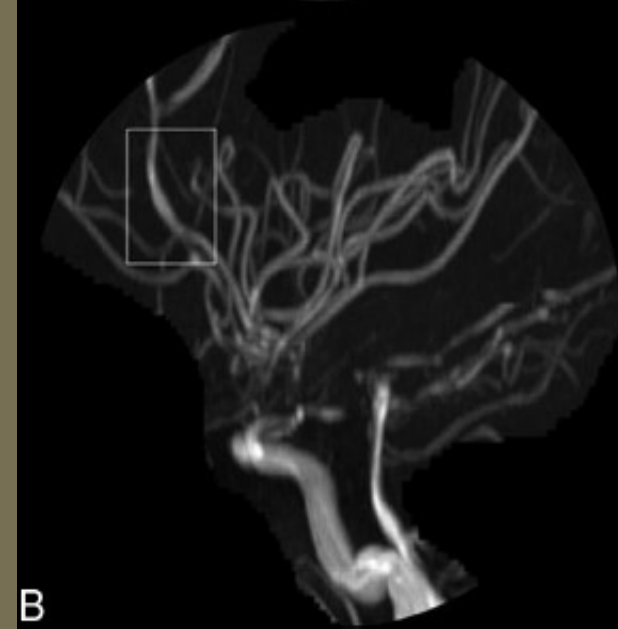
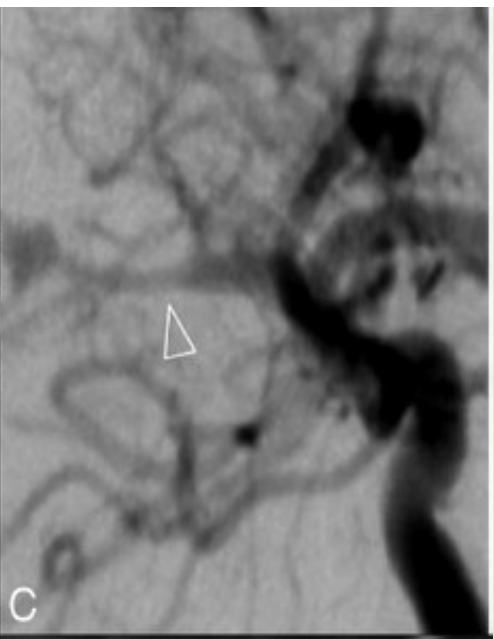
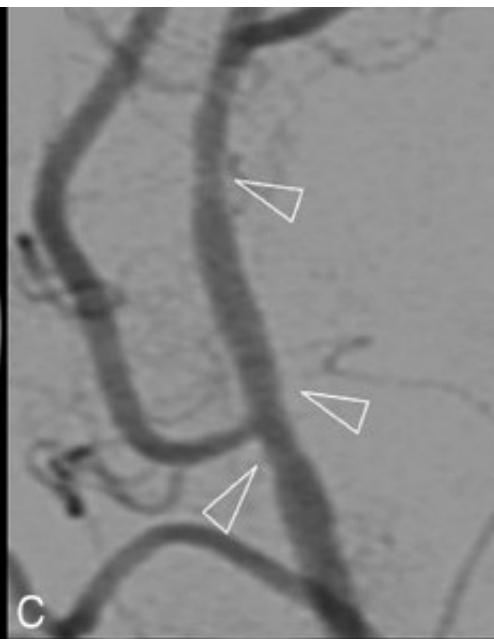
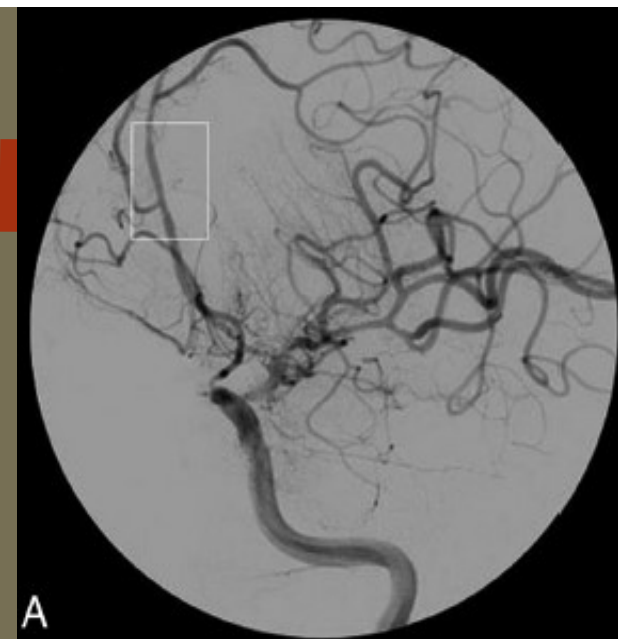
Quid ARM versus Angiographie conventionnelle ?

- Analyse de 31 patients avec vascularite cérébrale primitive
- Ayant eu **avant tout traitement** une ARM et une Angio Conv

Table 3: Diagnostic performance of 1.5T and 3T 3D-TOF-MRA in primary central nervous system vasculitis compared with DSA

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)	PPV	NPV
Diagnosis per patient	96 (24/25)	100 (6/6)	96.77 (30/31)	100	85.7
Diagnosis per segment on all MR units (n = 31)	83.3 (116/141)	98.9 (627/634)	95.9 (743/775)	94.3	96.2
1.5 MR units (n = 20)	81.5 (75/92)	98.5 (402/408)	95.4 (477/500)	92.6	95.9
3T MR units (n = 11)	83.7 (41/49)	99.6 (225/226)	96.7 (266/275)	97.6	96.6

Note:—PPV indicates positive predictive value; NPV, negative predictive value.





- **Excellente concordance entre ARM 3D et Angiographie conventionnelle**

ARM 1,5T et Angiographie conventionnelle -> coefficient kappa = 0.82 (95% CI, 0.75– 0.93)

ARM 3T et Angiographie conventionnelle -> coefficient kappa = 0.87 (95% CI, 0.78–0.91)

- **ARM en première intention +++**

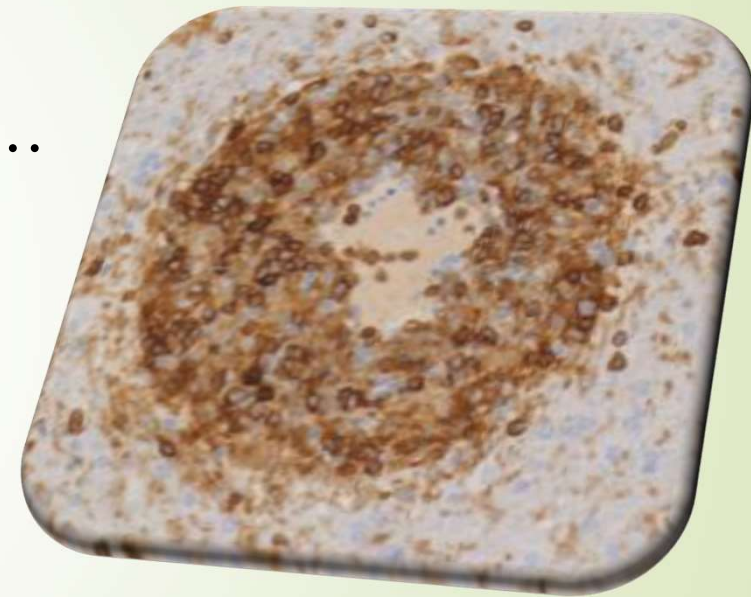
La ponction lombaire

- **Anormale dans 50 à 85%** des cas, toute cause confondue
- **Intérêt dans le bilan étiologique**
 - **Prélèvements infectieux ++**
 - **Prélèvement histologique ++**

*Birnbaum J et al, Arch Neurol, 2009
Hajj-Ali RA, Autoimmun Rev, 2013*

La biopsie neuro-méningée

- Pratiquée dans <50% des cas
- Microbio, recherche de clonalité...
- 3 patterns décrits
 - Formes lymphocytaires
 - Formes granulomateuses
 - Formes nécrosantes
- +/- dépôts bêta-amyloïdes



Qui biopsier en priorité ?

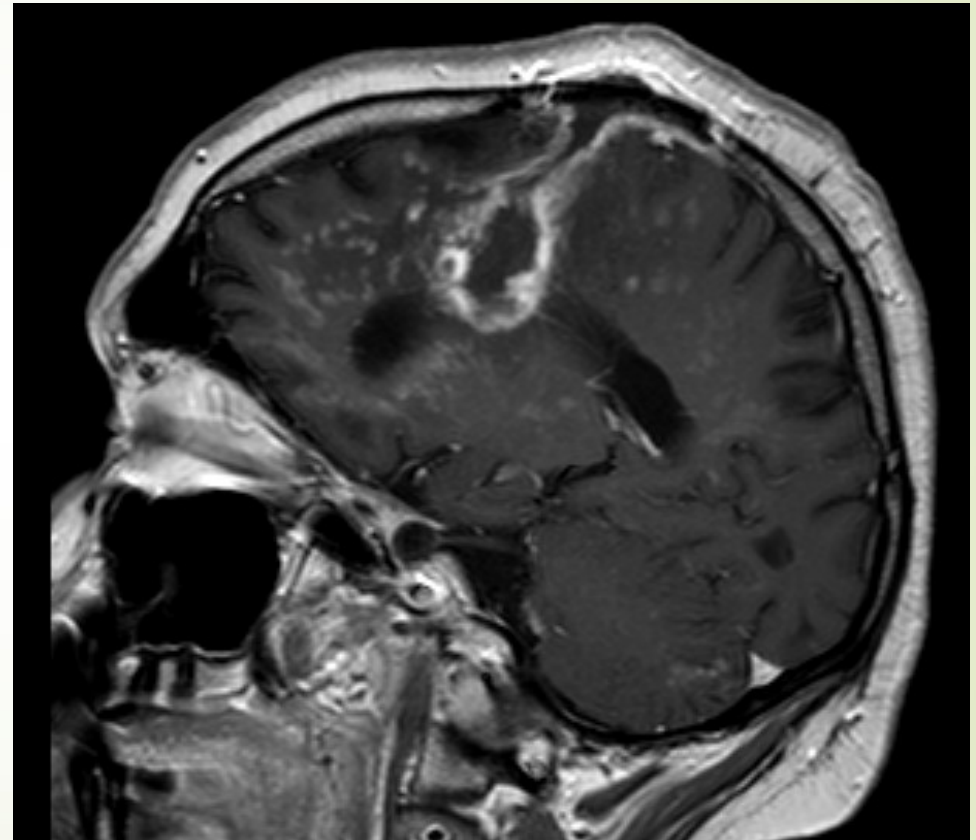
- Analyse des 51 biopsies cérébro-méningées réalisées dans le registre COVAC'
- 26/34 (=76%) des biopsies guidées par l'imagerie étaient rentables
 - Voie stéréotaxique plus rentable (89% vs. 62% pour la chirurgie ouverte)
- Biopsie **non-lésionnelle** positive chez 8/17 (=47%) patients

Biopsies positives versus Biopsies négatives

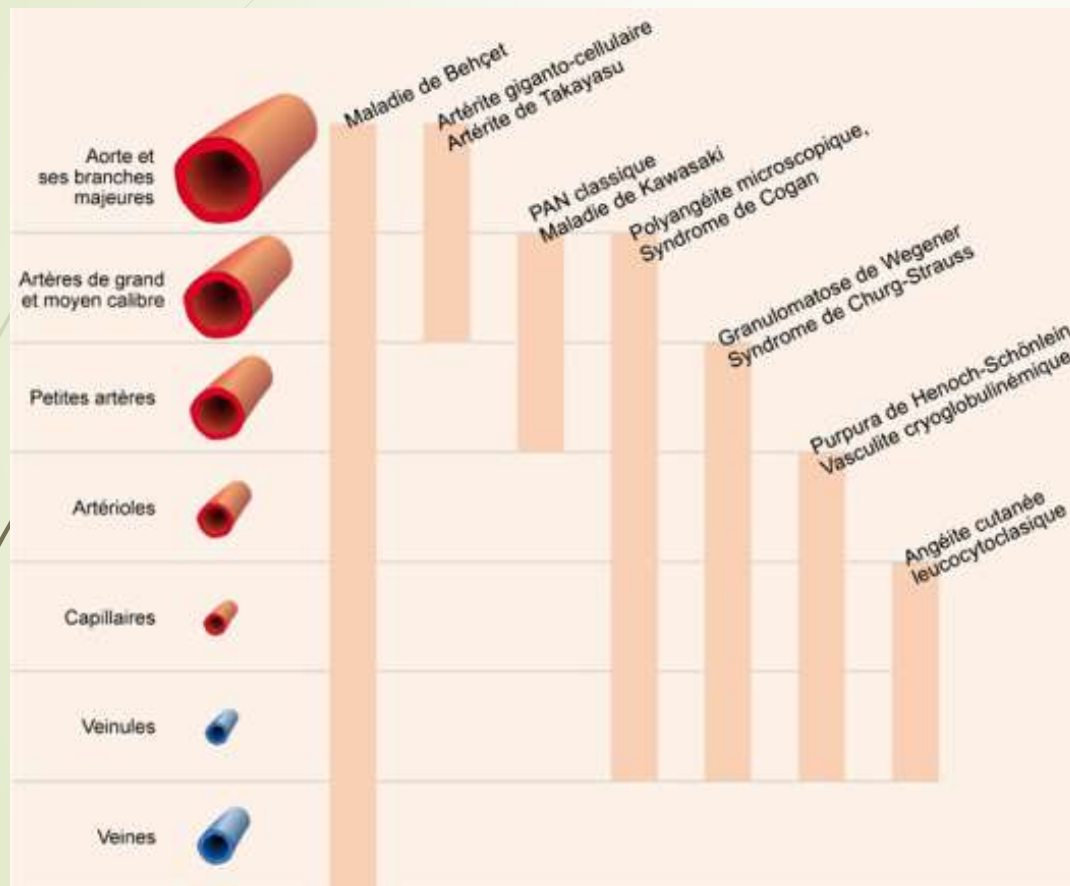
	Biopsie positive (n=34)	Biopsie négative (n=17)	P
Déficits focaux	19 (56)	17 (100)	0.001
Convulsions	22 (65)	3 (18)	0.001
LCR anormal	26/30 (87)	10/17 (59)	0.03
Lésions ischémiques IRM	16 (47)	14 (82)	0.02
Prises de gado	24/31 (77)	3/15 (20)	0.0003
Lésions pseudo-tumorales	11 (32)	1 (6)	0.04
Sténoses à l'ARM	6/31 (19)	14/17 (82)	<0.000 1
Sténoses à l'angio conv.	7/27 (26)	15/16 (94)	<0.000 1

Complications post-biopsies

- **12% des patients**
 - 2 abcès
 - 2 AIT
 - 1 fièvre isolée
 - 1 convulsion



Tentative de classification

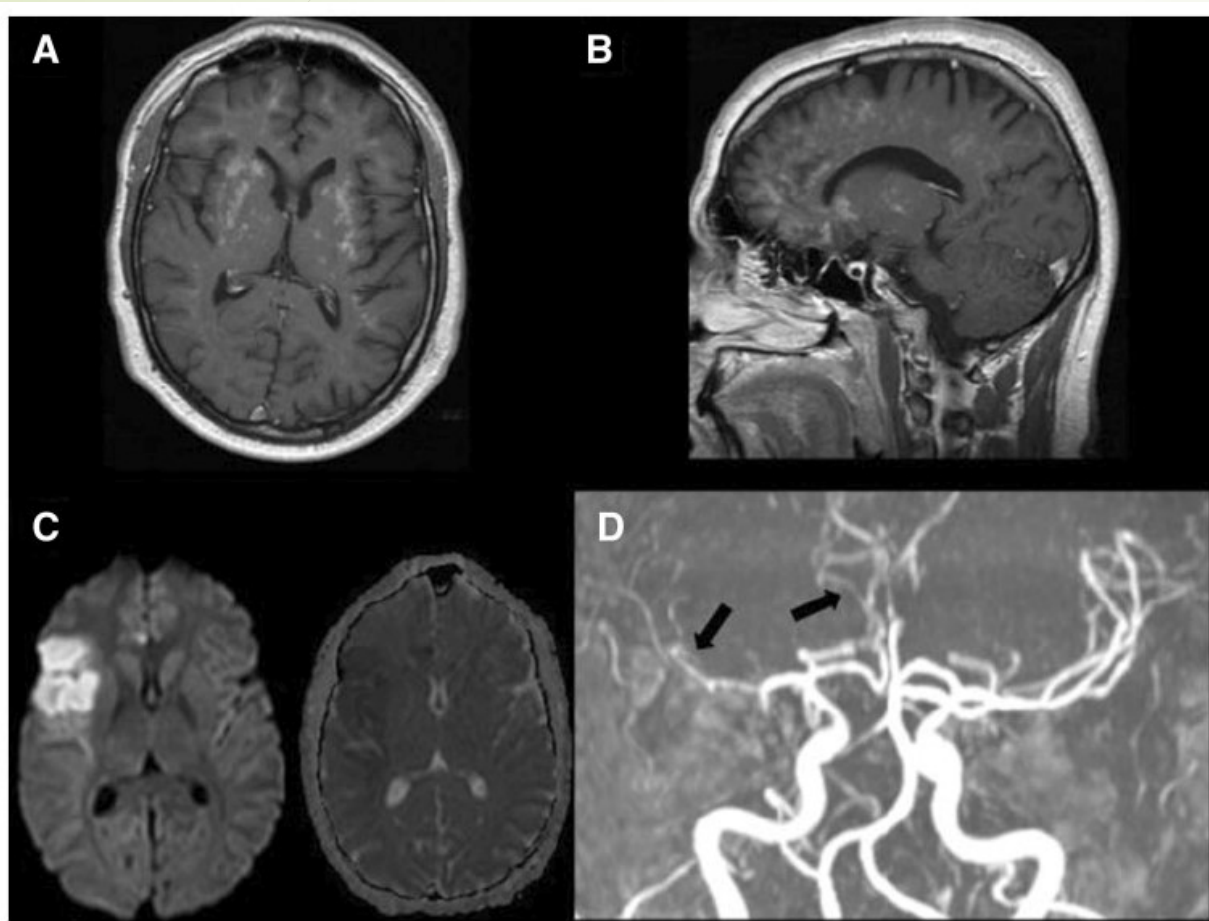


Singhal et al, *Ann Neurol*, 2016
 MacLaren, *QJM*, 2005

Atteinte des petits vaisseaux versus gros vaisseaux

	Petits Vaisseaux (n=26)	Gros/moyens vaisseaux (n=76)	
Age	42 (18-61)	49 (19-80)	0,04
Déficit focal	54%	88%	0,0002
Convulsions	77%	21%	<0,0001
PL anormale	91%	62%	0,008
Infarctus cérébral	38%	84%	<0,0001
Prise de gado	73%	36%	0,001
Rechutes	54%	24%	0,004

Atteinte des petits vaisseaux *versus* gros vaisseaux



A-B Homme 31 ans

- Troubles cognitifs et convulsions
- IRM : Multiples lésions Gado+
- Imagerie vasculaire négative
- Biopsie positive

C-D Homme 25 ans

- Hémiplégie G + PF
- IRM: infarctus fronto-operculaire D
- ARM anormale

RESEARCH PAPER

Subtypes of primary angiitis of the CNS identified by MRI patterns reflect the size of affected vessels

Simon Schuster,¹ Henrike Bachmann,¹ Vivien Thom,¹ Ann-Katrin Kaufmann-Buehler,² Jakob Matschke,³ Susanne Siemonsen,² Markus Glatzel,³ Jens Fiehler,² Christian Gerloff,¹ Tim Magnus,¹ Götz Thomalla¹

Interpretation Multi-parametric MRI distinguishes two subtypes of PACNS that most likely differ concerning the affected vessel size. Biopsy-proven PACNS primarily involves smaller vessels beyond the resolution of vascular imaging, while imaging-based PACNS affects predominantly medium-sized vessels leading to false-negative biopsy results. Using distinct MRI patterns may be helpful for selecting patients for appropriate invasive diagnostic modalities.



Quelques cas particuliers

Granulomatose avec polyangéite

Characteristic	All patients N = 35	GPA phenotype		P-value ^a
		G-CNS N = 20	V-CNS N = 13	
CNS svmptoms. n (%)				
Headaches	23 (66)	19 (95)	4 (31)	0.0002
Sensory impairment	15 (43)	10 (50)	5 (38)	0.72
Motor impairment	11 (31)	1 (5)	9 (69)	0.0002
Vestibular syndrome	8 (23)	4 (20)	3 (23)	1
Hearing loss	8 (23)	7 (35)	1 (8)	0.11
Psychiatric/mood disorders	3 (9)	0	3 (23)	0.05
Diabetes insipidus	2 (6)	2 (10)	0	0.51
MRI findings. n (%)				
Cerebral pachymeningitis	16 (46)	16 (80)	0	—
Spinal cord pachymeningitis	4 (11)	3 (15)	0	—
Cerebral ischaemic lesions	15 (43)	0	13 (100)	—
Ischaemic stroke	9 (60)	0	8 (62)	
Extensive white matter lesions	6 (40)	0	5 (38)	
Cerebral haemorrhagic lesions	2 (6)	0	0	—
Brain and/or spinal cord vessel abnormalities	7 (20)	0	5 (38)	—
Pituitary gland enlargement with infundibular thickening	2 (6)	2 (10)	0	—

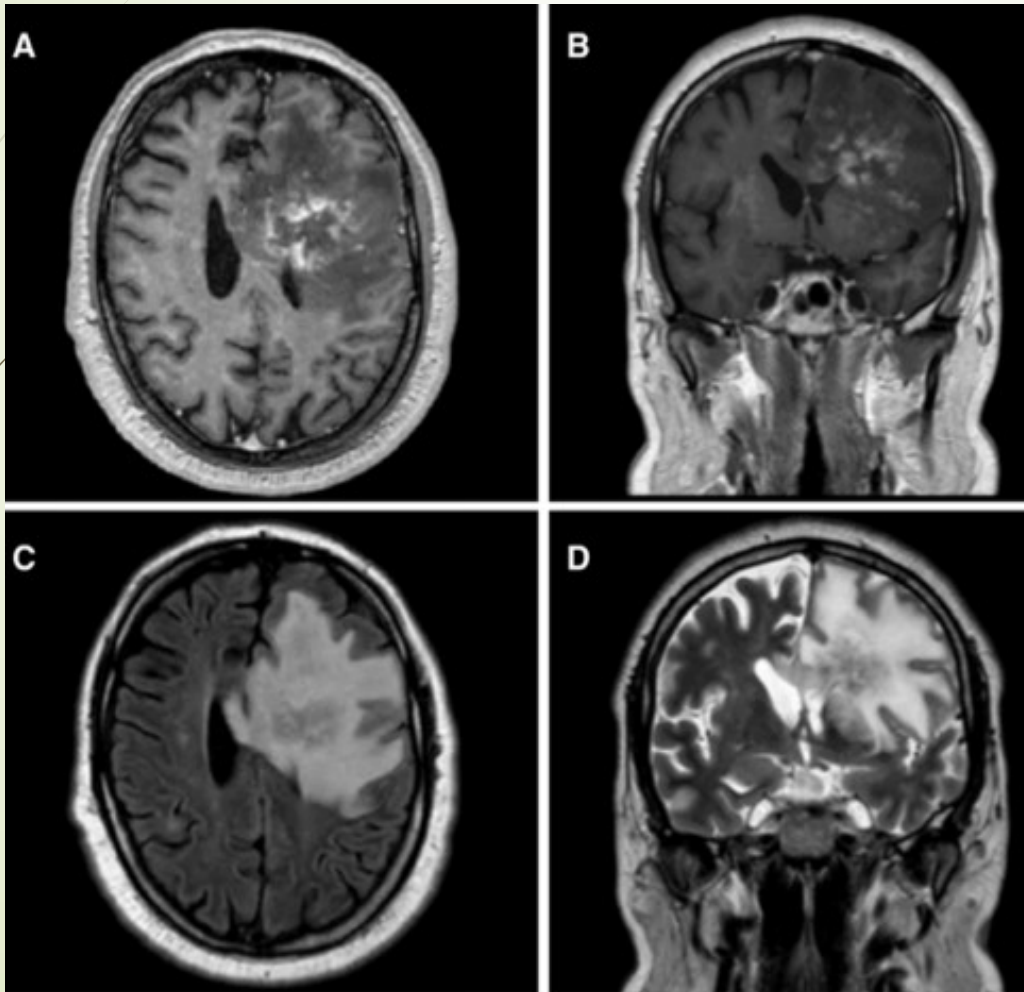
Les atteintes neuro-psychiatriques du lupus (ACR 1999)

- Méningite aseptique
- **Atteinte cérébrale vasculaire**
- Syndrome démyélinant
- Mouvements anormaux
- Myélopathie- myélite
- Epilepsie
- Troubles cognitifs
- Troubles de l'humeur
- Céphalées
- Psychose
- Anxiété
- Confusion



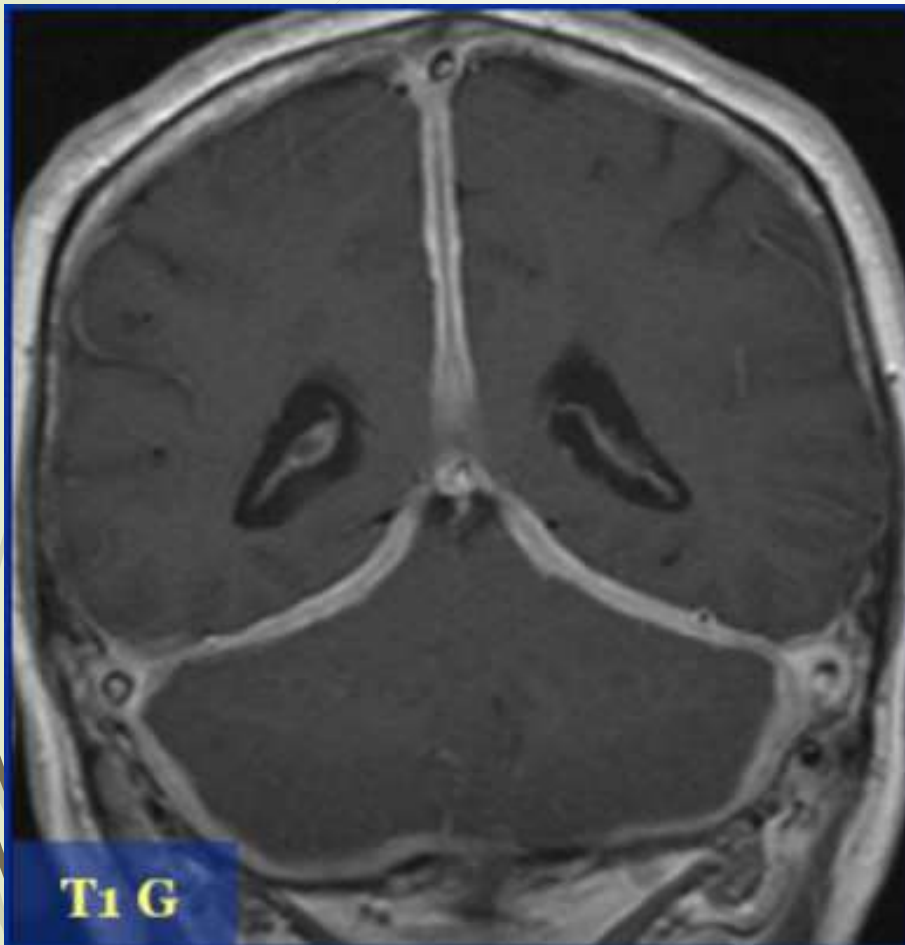
ACR criteria, Arthritis Rheumatol, 1999
Rodrigues M et al, Lupus, 2017

Formes pseudo-tumorales: 5-10%



Rentabilité de la biopsie +++

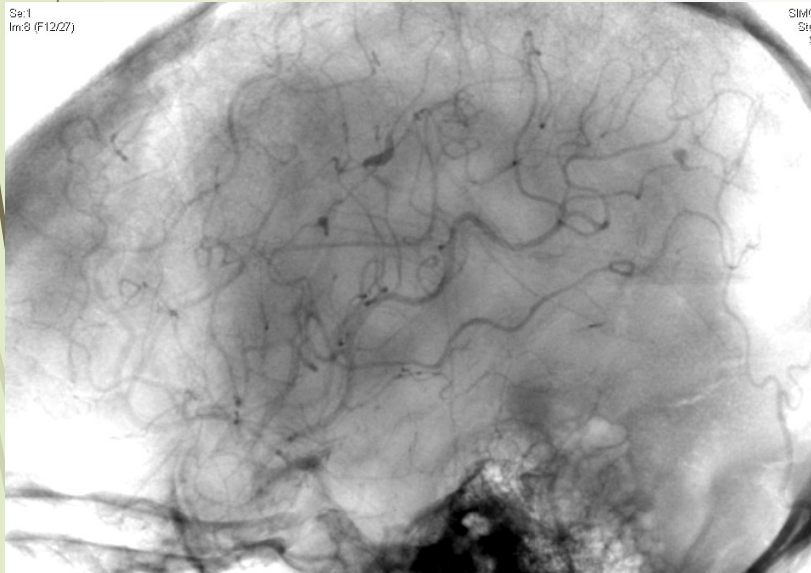
Pachyméningite



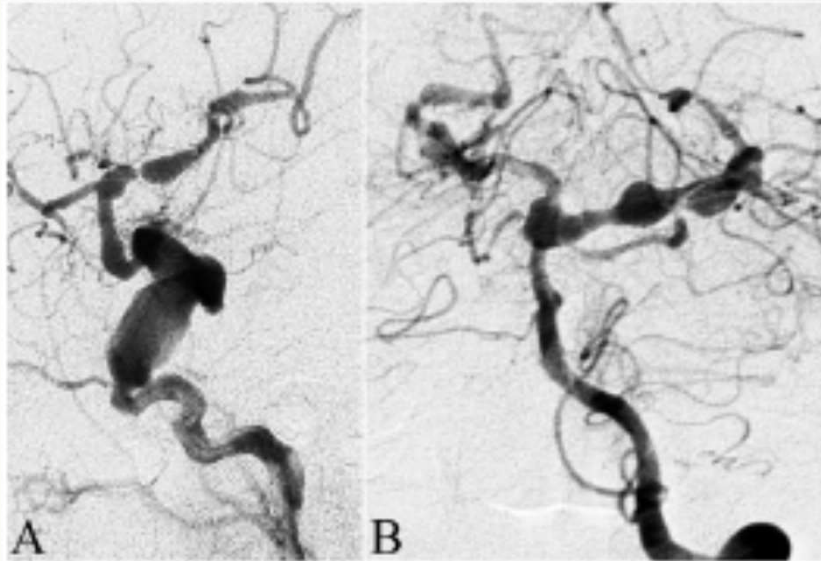
Ecarter en premier lieu:

- Tuberculose
- GPA
- Sarcoidose
- Erdheim Chester

Formes ectasiantes



Vascularite cérébrale primitive



VIH



PAN

Kossorotoff et al, neurology, 2006
Oh et al, Neurology, 2008

Les diagnostics différentiels

DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS DES VASCULARITES CEREBRALES

Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible +++

Poussée hypertensive aiguë avec vasospasme (avec ou sans leucoencéphalopathie postérieure réversible)

Athérosclérose intracrânienne

Dissection(s) artérielle(s) intracrânienne(s)

Pathologie thrombotique (avec ou sans vasculopathie associée)

Syndrome des antiphospholipides

CIVD (coagulation intravasculaire
disséminée) et autres coagulopathies
Microangiopathies thrombotiques

Maladie de Degos

Syndrome de Sneddon

Pathologies artérielles emboliques

Accidents de
cathéterisation (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)

Leuco-encéphalopathie vasculaire par
mutations du gène COL4A1 (dominant
retinal vasculopathy with cerebral
leukodystrophy)

Vasculopathies cérébro-rétininiennes

Syndrome MELAS (mitochondrial
encephalomyopathy, lactic acidosis, and
stroke-like episodes)

Homocystinurie

Maladie de Fabry

Vasospasme artériel cérébral post-hémorragie
sous-arachnoïdienne, post-traumatique, post-
artériographie...

Vasculopathie cérébrale post-radique

Histiocytose intravasculaire

Lymphome endovasculaire

Tumeurs cérébrales et lymphomes cérébraux
(pour les 5% de formes pseudo-tumorales de
vascularite cérébrale primitive)

ADEM (acute disseminated
encephalomyelitis) et sclérose en
plaques (phase initiale)

Le syndrome de vasoconstriction cérébral réversible

- Clinique évocatrice
 - **Céphalées, en coup de tonnerre**
 - Déficit focal, souvent transitoire
- **Facteur déclenchant très fréquent**
- Imagerie neuro-vasculaire anormale

SVCR et Médicaments/toxiques
Antidépresseurs (ISRS)
Vasoconstricteurs x <i>décongestionnants nasaux</i> x <i>Ephédrine</i>
Drogues et toxiques x <i>Cannabis, cocaïne, LSD, amphétamines</i>
Antimigraineux x <i>triptans</i> x <i>ergotamine</i>
Autres x <i>tacrolimus, CYC</i> x <i>Interferon alpha</i> x <i>erythropoïétine</i> x <i>IgIV</i>

Calabrese et al, Ann Intern Med, 2007

Ducros et al, Brain, 2007

Hajj-Ali et al, Arthritis Rheum, 2002

	Vascularites primitives du SNC (n=110)	Syndrome de vasoconstriction cerebral réversible (n=173)	<i>P</i>
Manifestations cliniques			
Céphalées initiales	59 (54)	171 (99)	<0.0001
Céphalées en coup de tonnerre	3 (3)	163 (94)	<0.0001
Céphalées en coup de tonnerre récurrentes	0	151 (87)	<0.0001
Déficit neurologique	97 (88)	41 (24)	<0.0001
Convulsions	35 (32)	9 (5)	<0.0001
Troubles cognitifs	52 (47)	8 (5)	<0.0001
Troubles de la vigilance	30 (27)	1 (1)	<0.0001
Ataxie cérébelleuse	33 (30)	2 (1)	<0.0001

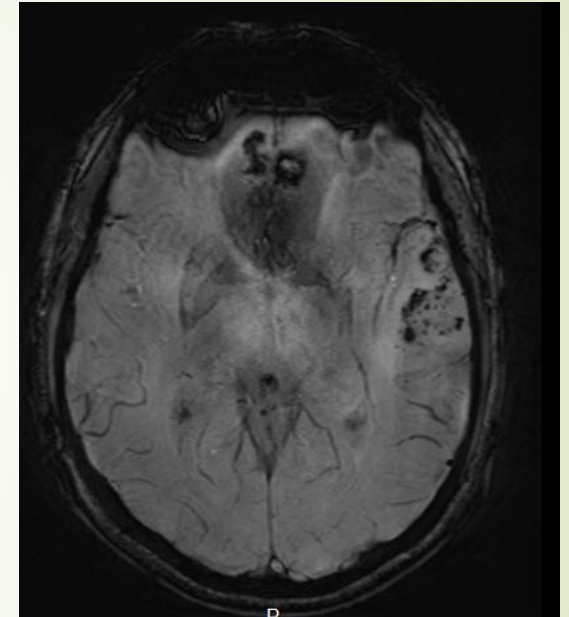
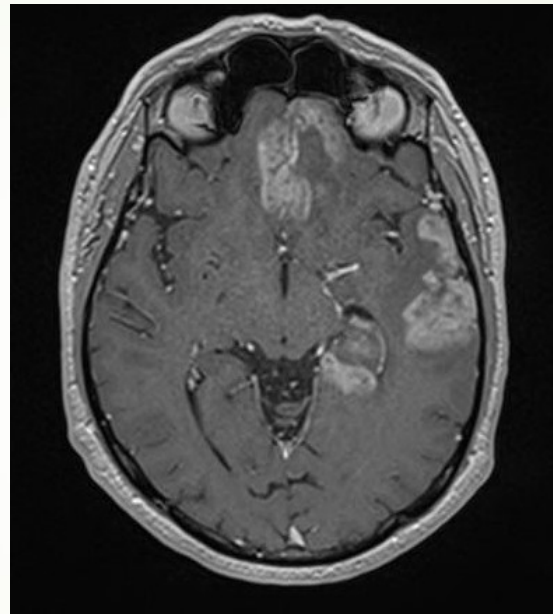
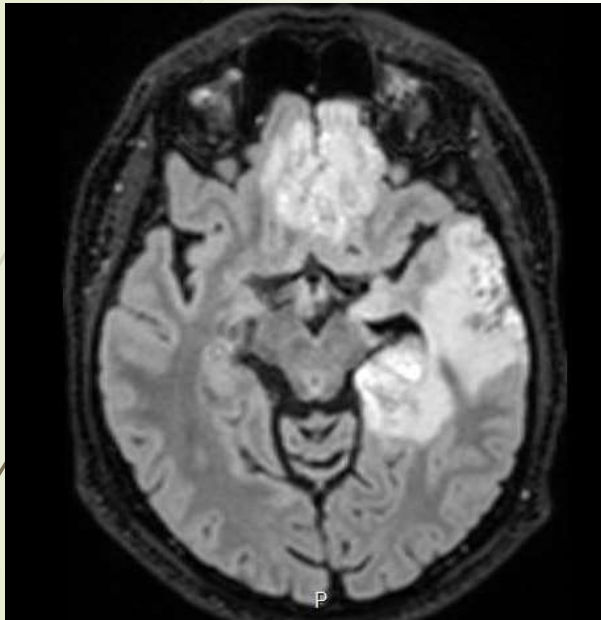
Présentation clinique
radicalement différente !

	Vascularites primitives du SNC (n=110)	Syndrome de vasoconstriction cerebral réversible (n=173)	<i>P</i>
LCR anormal	71/102 (70)	72/140 (51)	0.005
Première imagerie cérébrale anormale	110 (100)	53 (31)	<0.0001
Ischémie aiguë à l'imagerie	84 (76)	13 (8)	<0.0001
Hémorragie parenchymateuse	22 (20)	15 (9)	0.006
Hémorragie méningée	18 (16)	47 (27)	0.04

Présentation radiologique différente
!

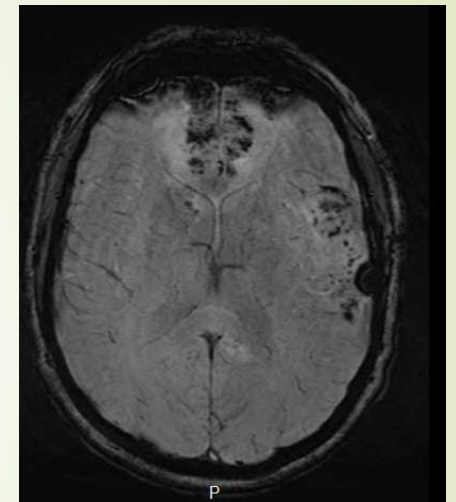
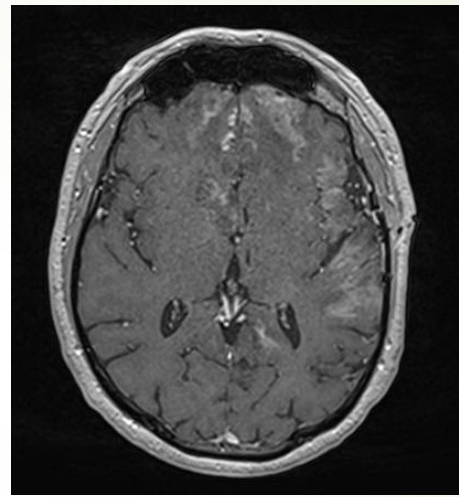
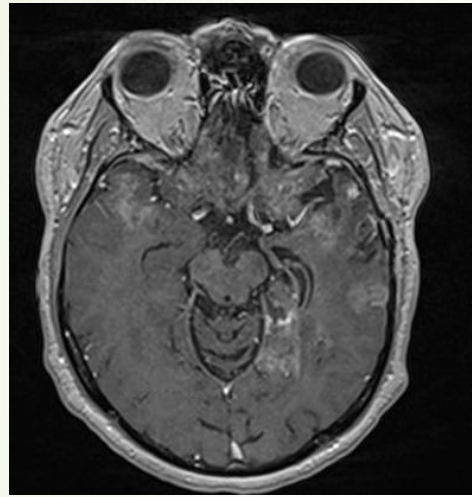
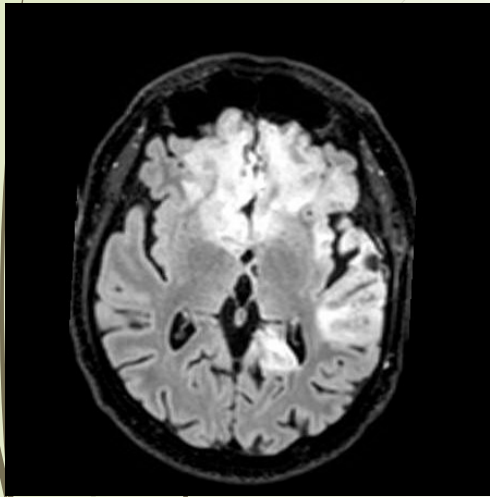
Autre diagnostic différentiel de VCP

- Homme 54 ans, Céphalées, crises convulsives, troubles visuels



- Bilan infectieux, immunologique, néoplasique (TEP scanner) négatif
- Angiographie négative, PL inflammatoire
- Biopsie cérébrale normale
- Diagnostic de **vascularite cérébrale primitive retenu -> ENDOXAN**

A M3



- Poursuite de la dégradation clinique
- Nouvelle Biopsie cérébrale
- Recherche de clonalité -> LYMPHOME T

Accepted Manuscript

Title: Primary Central Nervous System Vasculitis and its mimicking diseases – clinical features, outcome, comorbidities and diagnostic results – a case control study

Authors: J. Becker, P.A. Horn, K. Keyvani, I. Metz, C. Wegner, W. Brück, F.M. Heinemann, J.C. Schwitalla, P. Berlit, M. Kraemer

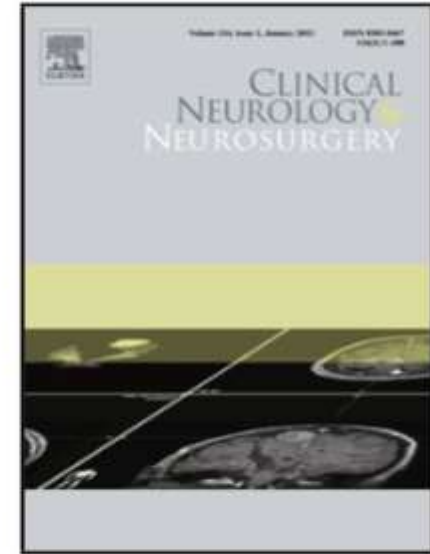


Table 2: Diseases in the Non-PCNSV cohort

Total= 44 out of 69 patients

Diagnose	Absolute Frequency	Relative Frequency
Secondary Central Nervous System Vasculitis	10	22.7%
Multiple Sclerosis and MS-Spectrum Diseases	6	13.6%
Moyamoya Disease	5	11.3%
Embolic Stroke of Unknown Origin	5	11.3%
Atherothrombotic Stroke	3	6.8%
Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome	3	6.8%
Susac's Syndrome	2	4.5%
Amyloid Beta-Related Angiitis	2	4.5%
Sneddon Syndrome	2	4.5%
Stroke of Other Origin	3	6.8%
Cardioembolic Stroke	1	2.2%
Cerebral Infarction by Paradoxical Embolism	1	2.2%
Migrainous Stroke	1	2.2%
Behcet's Disease	1	2.2%

Donc, quel bilan « minimal » ? (1/3)*

- (re) faire l'examen clinique extra-neurologique
- Trio systématique
 - IRM avec gadolinium
 - Angiographie
 - Ponction lombaire

* Bilan basé sur aucune recommandation; à adapter au contexte !

Donc, quel bilan « minimal » ? (2/3)

➤ Bilan infectieux minimal

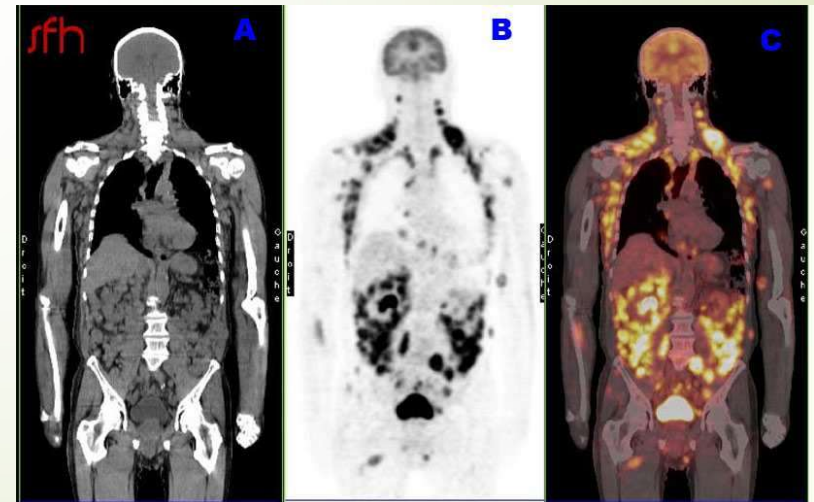
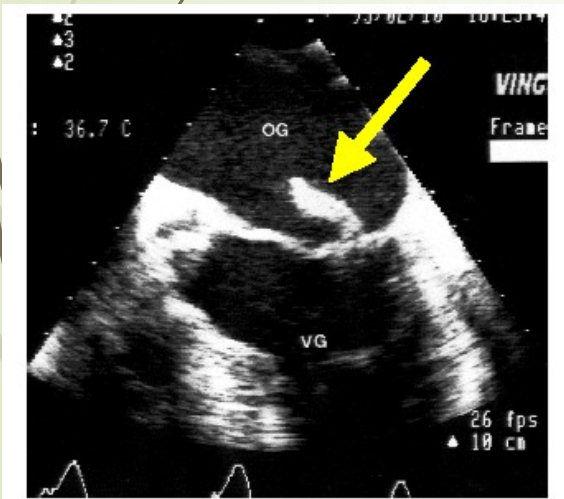
- Sérologies VIH, VHB, VHC
- PCR HSV et VZV sur LCR
- Quantiferon ++, Lyme, Syphilis

➤ Bilan immunologique

- AAN, ANCA, ACC/ACL/AB²GP1, ECA, EPP, complément, FR, cryoglobuline

Donc, quel bilan « minimal » ? (3/3)

- ➔ ETT
- ➔ Imagerie corps entier
- ➔ Biopsie cérébro-méningée dès que possible





Approches thérapeutiques

-
- Tableau clinique grave
 - Tableau rapidement évolutif

Degré d'urgence

- Tableau clinique frustré ou insidieux
- Peu évolutif

- Biopsie positive
- Bilan étiologique complet

Certitude diagnostique

- Doute diagnostic
- Artériographie cérébrale positive mais biopsie négative ou absente

Débuter traitement en urgence

Poursuite des investigations ou abstention + surveillance

Pagnoux et al, Rev Neurol, 2008
Siva et al, J Neurol, 2001
Zuber et al, J Neuroradiol, 1999



Modalités thérapeutiques

- Repose sur ce qui est fait dans les vascularites systémiques
- Importance du **traitement étiologique** si vascularite secondaire

Ce qui est fait

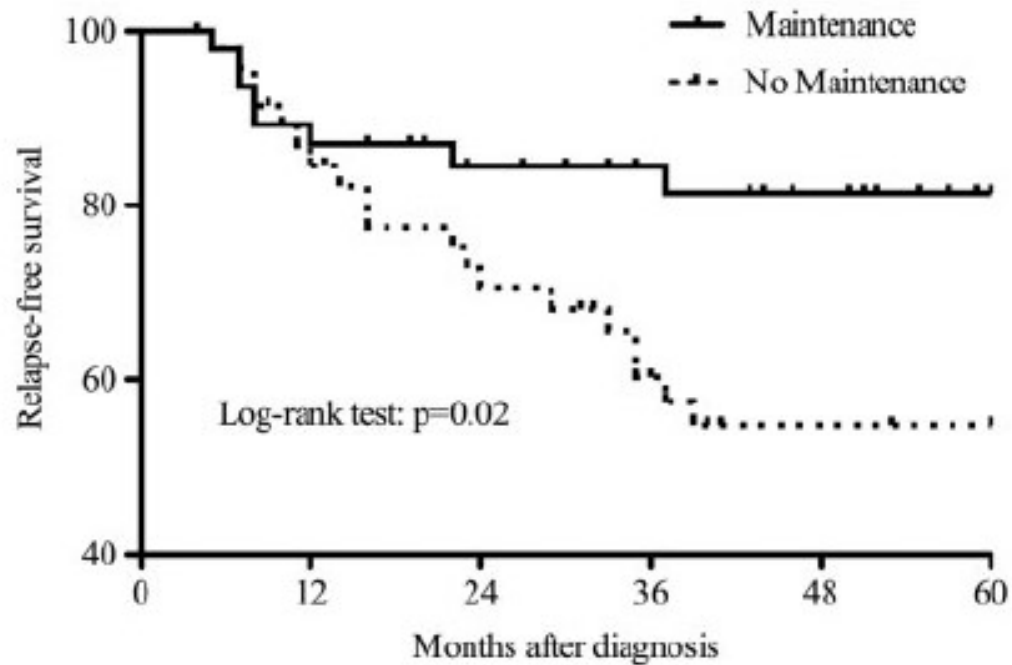
	Sur 112 patients français	Sur 163 patients américains
Glucocorticoïdes	110 (98)	157 (96)
Boli de Solumedrol	68 (61)	66 (42)
Durée de traitement	24 [3—198]	9 [0,4—107]
Traitement d'attaque avec un immunosuppresseur	92 (82)	84 (52)
Cyclophosphamide	89 (79)	74 (45)
Rituximab	3 (3)	1 (0,5)
Traitement d'entretien	51 (46)	
Azathioprine	40/51 (78)	
Methotrexate	7/51 (14)	
Mycophenolate mofetil	4/51 (8)	
Rituximab	0	

?

Pour quelle évolution ?

		Sur 112 patients français	Sur 163 patients américains
Evolution			
	Rémission	103 (92)	126/152 (83)
	Rechute	37 (33)	44 (28)
	Rémission prolongée sans rechute	70 (63)	?
	Amélioration du score de Rankin >2	52 (46)	?
	Décès	8 (7)	25 (15)
Score de Rankin			
	Initialement	4 [1—5]	?
	Aux dernières nouvelles	2 [0—5]	

Traitement d'entretien +++

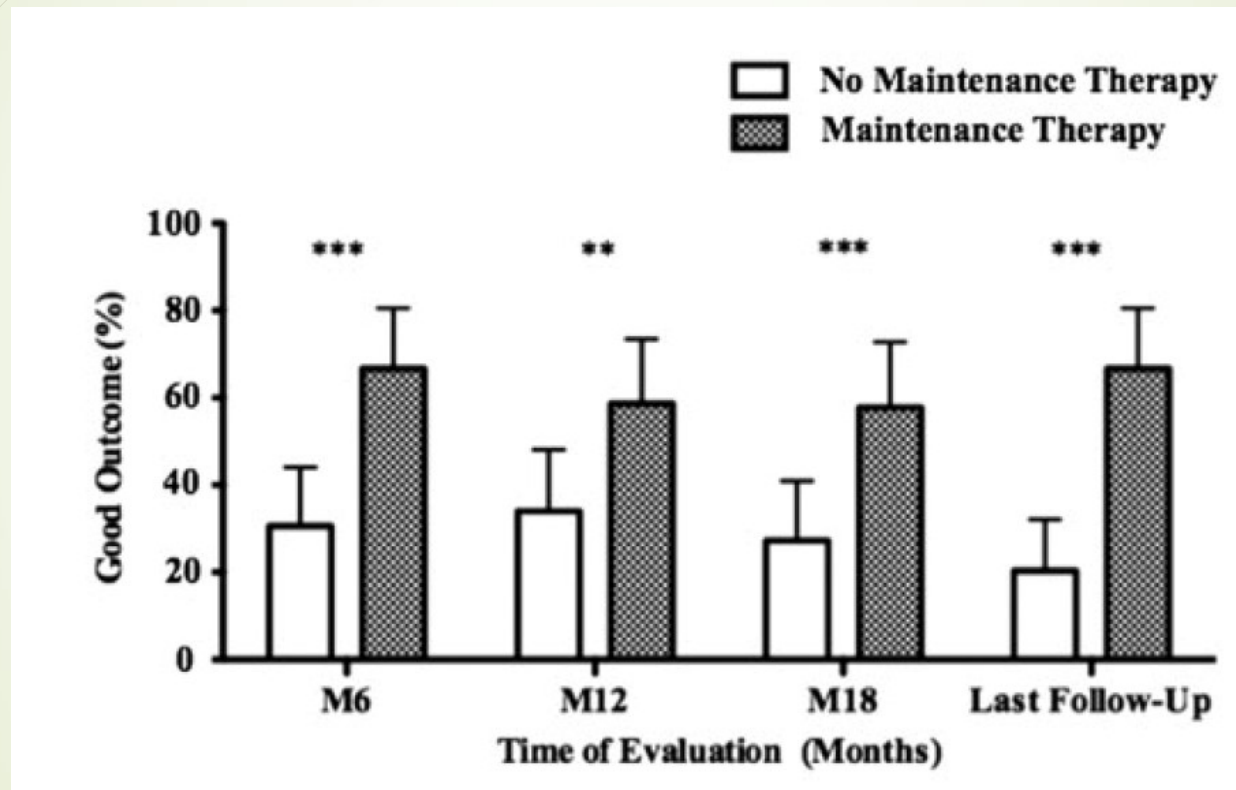


No. at risk	0	12	24	36	48	60
Maintenance	48	40	33	29	24	16
No Maintenance	49	38	31	23	19	17

HR à 7,8 [3,21-20,36] pour

- Une survie sans rechute
- Avec un score de Rankin ≤ 2

Entretien = diminution des séquelles





DONC

- ▶ **En attaque**
 - ▶ Cyclophosphamide en première intention
 - ▶ Probable place pour le Rituximab

- ▶ **Amélioration de la survie ?**

- ▶ **Entretien: AZA ++, MMF +, RTX**

*Salvarani C et al, Arthritis Rheumatol, 2015
Salvarani C et al, Neurology, 2014
Salvarani C et al, Semin Arthritis Rheumatol, 2015
Pagnoux C et al, Press Med, 2013*



Et le suivi ?

- ▶ Corticoïdes probablement au moins un an
- ▶ Durée du traitement d'entretien ?

- ▶ IRM + séquences vasculaires + gado répétées
 - ▶ Disparition des prises de contrastes ? +++

- ▶ ATTENTION !
 - ▶ Plus de rechutes chez les patients avec « atteinte des petits vaisseaux »



EN CONCLUSION

- Maladies **hétérogènes**
- **Large bilan indispensable (aide de l'interniste ++)**
- **Prise en charge multidisciplinaire**
- **Traitement étiologique +++**
- **Traitement d'entretien indispensable +++** (au moins dans les vascularites cérébrales primitives)



Registre COVAC'

deboysson-h@chu-caen.fr

06 17 18 82 73