



Thèse

2002

Public access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

---

Angéite primaire du système nerveux central : étude d'une cohorte de patients suspects d'un diagnostic d'angéite primaire du SNC et revue de la littérature

---

Gil, Marc Jacques

**How to cite**

GIL, Marc Jacques. Angéite primaire du système nerveux central : étude d'une cohorte de patients suspects d'un diagnostic d'angéite primaire du SNC et revue de la littérature. Doctoral Thesis, 2002. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:141

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:141>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:141](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:141)

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

Last deposit update in Archive ouverte UNIGE on 13.08.2025 09:34

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE  
Section de *médecine clinique*  
Département de Médecine Interne  
Division d'Immunologie et d'Allergologie

Thèse préparée sous la direction du Docteur Carlo Chizzolini, privat-docent

---

## **ANGEITE PRIMAIRE DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL**

ETUDE D'UNE COHORTE DE PATIENTS SUSPECTS D'UN DIAGNOSTIC  
D'ANGÉITE PRIMAIRE DU SNC  
ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

THESE

Présentée à la Faculté de Médecine  
de l'Université de Genève

Pour obtenir le grade de Docteur en  
Médecine

par

**Marc Jacques GIL**

de

Vernier (GE)

Thèse n°10275

GENEVE 2002

## Doctorat en médecine

Thèse de :

Monsieur Marc Jacques GIL  
originaire de Vernier (GE)

Intitulée :

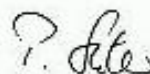
### ANGEITE PRIMAIRE DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Etude d'une cohorte de patients suspects  
d'un diagnostic d'angeïte primaire du SNC  
et revue de littérature

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur Jean-Michel DAYER, professeur ordinaire au Département de médecine interne, et de Monsieur Carlo CHIZZOLINI, privat-docent au Département de médecine interne, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 18 juillet 2002

Thèse n° 10275



Peter SUTER  
Doyen

## RESUME

Des progrès remarquables ont été accomplis dans la compréhension des maladies inflammatoires qui touchent la paroi des vaisseaux. Lorsque ces maladies affectent le système nerveux central (SNC) elle sont d'approche diagnostique et thérapeutique difficiles. Une histoire compatible avec une vasculite du SNC est celle d'un déficit neurologique qui reste inexplicé après des investigations extensives. Le diagnostic de certitude est basé sur une biopsie cérébrale positive.

Nous avons effectué une étude rétrospective de janvier 1992 jusqu'à décembre 2001 portant sur 8 cas pour lesquels nous avons retenu un diagnostic d'angéite primaire et isolée du SNC (PACNS). Notre collectif à été caractérisé et comparé à la littérature. La démarche diagnostique, l'attitude thérapeutique et l'évolution clinique ont été étudiées pour aboutir à une proposition de prise en charge des patients chez lesquels on suspecte une PACNS.

## **Remerciements**

*Au Dr C. Chizzolini pour son aide pratique,*

*Au Prof J.-M. Dayer et au Dr. M. Chofflon pour leurs commentaires,*

*Au Prof. T. Landis pour nous avoir fait participer au suivi des patients avec PACNS et au Dr O. Juge pour nous avoir donné l'accès à ses dossiers,*

*Aux Prof R. Janzer, Dr G. P. Pizzolato et Dr J. Delavelle pour leur contribution imagée,*

*A Béatrice, Thomas et Benjamin pour leur patience.*

# TABLE DES MATIERES

	<b>pages</b>
<b>1. INTRODUCTION : REVUE DE LA LITTERATURE</b>	
1.1 Définition, historique, classification de l'angéite primaire du SNC _____	6
1.2 Pathologie, pathogénèse _____	7
1.3 Clinique : symptômes, signes _____	9
1.4 Examens complémentaires : laboratoire, imagerie cérébrale, histologie _____	10
1.5 Diagnostic différentiel _____	16
1.6 Traitement, pronostic _____	21
1.7 Evolution clinique, réponse au traitement _____	23
<b>2. BUT, OBJECTIFS</b> _____	<b>25</b>
<b>3. PATIENTS ET METHODES</b>	
3.1 Cohorte de patients _____	26
3.2 Période d'observation _____	26
3.3 Critères retenus pour le diagnostic de PACNS _____	26
3.4 Paramètres démographiques _____	26
3.5 Paramètres cliniques _____	26
3.6 Paramètres biologiques _____	26
3.7 Paramètres radiologiques _____	27
3.8 Attitude thérapeutique _____	27
<b>4. RÉSULTATS</b>	
4.1 Age au début de la maladie et sexe _____	28
4.2 Délai pour l'établissement du diagnostic _____	28
4.3 Signes et symptômes présentés par notre collectif de patients _____	28
4.4 Laboratoire _____	29
4.5 Neuroimagerie _____	29
4.6 Biopsie cérébrale _____	30
4.7 Traitement initial instauré _____	31
4.8 Evolution clinique _____	31
4.9 Morbidité liée aux procédures diagnostiques invasives _____	32
4.10 Morbidité liée au traitement _____	32
<b>5. DISCUSSION</b>	
5.1 Caractérisation de notre collectif de patient et comparaison avec la littérature _____	33
5.2 Proposition d'une démarche diagnostique _____	36
5.3 Proposition d'une attitude thérapeutique _____	36
<b>6. CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b> _____	<b>38</b>

<b>7. BIBLIOGRAPHIE</b>	39
-------------------------	----

## **8. ANNEXES**

Annexe 1 : résumé des cas	45
Annexe 2 : abréviations	54
Annexe 3 : tableaux et figures	55

# 1.INTRODUCTION : REVUE DE LA LITTERATURE

## Définition, historique, classifications

### Définition

Les vascularites du système nerveux central (SNC) constituent un groupe de pathologies hétérogènes dont le point commun est l'existence d'une lésion inflammatoire destructrice de la paroi vasculaire. Cette inflammation qui peut être associée à une nécrose ou à un granulome peut toucher des vaisseaux de calibres différents et s'intégrer soit dans le cadre d'une maladie systémique, soit toucher le SNC de manière isolée. Les vascularites du SNC peuvent être primaires c'est à dire sans association à une pathologie identifiable, ou secondaires à un processus infectieux, néoplasique ou toxique (tableau 1). Plusieurs termes ont été utilisés dans la littérature anglosaxonne pour définir une vascularite touchant principalement le SNC. Le terme de « granulomatous angiitis of the central nervous system » (GANS) a été utilisé sur des arguments histologiques dans les premiers cas décrits. Par la suite, l'analyse de collectifs de patients plus importants a permis de documenter l'absence de pathologie granulomateuse dans plus de 50% des cas (6, 7, 8, 9) ce qui a limité l'utilité de ce terme. Le terme d'angéite isolée du SNC est également remis en cause par certains auteurs en raison de la présence occasionnelle d'une atteinte histologique, bien que limitée, en dehors du SNC (10, 11, 12, 13, 14). Certains préfèrent actuellement le terme d'angéite primaire du SNC ou « primary angiitis of the central nervous system » (PACNS). **Pour ce travail nous adoptons le terme de PACNS pour souligner à la fois l'atteinte isolée du SNC ainsi que son caractère primaire, c'est-à-dire l'absence de causes décelables.**

La compréhension des vascularites primaires du SNC reste actuellement limitée. Le nombre limité de cas décrits, leur hétérogénéité clinique, la variabilité des investigations effectuées et parfois l'absence de confirmation histologique du diagnostic rendent difficile l'analyse des informations rapportées dans la littérature.

Une meilleure compréhension des angéites primaires du SNC nécessite de passer en revue le contexte historique.

### Historique, classifications

La première description clinique de la maladie remonte à 1959 par Cravioto et Feigin (13). De 1959 à 1986 seulement 46 cas avaient été publiés. L'analyse de ces cas montrait qu'il s'agissait d'une maladie grave, le plus souvent mortelle et dont le diagnostic était quasi exclusivement anatomopathologique. Dans les années 1970-1980 de nombreux cas ont été décrits sans confirmation histologique de vascularite. L'artériographie occupait alors une place égale à la biopsie cérébrale comme examen de référence. Ainsi, des critères diagnostiques ont été proposés par Calabrese et Malek (11) en 1988 où l'artériographie à elle seule permettait de poser le diagnostic (tableau 2). Par la suite, de nombreux auteurs (10, 15) ont démontré que les vascularites isolées du SNC pouvaient également exister sous des formes bénignes et que l'artériographie cérébrale n'est ni sensible ni spécifique pour détecter une angéite du SNC puisqu'elle ne permet pas de différencier une vascularite d'une vasculopathie. Dès 1989, Moore insistait sur le caractère indispensable de la biopsie cérébrale dans le diagnostic et proposait de nouveaux critères (tableau 3) (16, 17). En 1997, Calabrese et al (10) ont recensé les cas décrits dans la littérature et ont comparé les caractéristiques de 116 patients avec un diagnostic histologique à ceux de 55 patients dont le diagnostic avait été retenu par l'artériographie seule (tableau 4). Il en est ressorti que les cas de vascularites isolées du SNC de diagnostic angiographique se présentaient avec un début brutal sous forme

d'un déficit neurologique focal, qu'ils se voyaient fréquemment chez la femme jeune et étaient associés à un LCR normal et une évolution clinique bénigne, monophasique, ne nécessitant pas de traitement immunosuppresseur agressif. Il était alors suggéré que les cas angiographiques n'étaient peut être pas tous des vascularites mais plutôt des vasculopathies et le terme d'angiopathie bénigne du SNC a été proposé pour mettre en valeur ces caractéristiques cliniques évolutives particulières (10, 18, 19). En 1998, Woolfenden et al (19, 20) contestent cette nosologie après avoir observé des rechutes cliniques de cas angiographiques sélectionnés sur la base de nouveaux critères (tableau 5) qui mettent notamment en valeur l'absence de lésions d'athérosclérose au niveau des artères cervicales proximales. Ils concluent à l'hétérogénéité clinique des cas diagnostiqués par l'angiographie et suggèrent de considérer la clinique, le laboratoire et l'évolution de l'imagerie radiologique cérébrale pour décider de l'attitude thérapeutique. Ces auteurs proposent également de réserver une biopsie cérébrale lorsque le diagnostic reste incertain, après un bilan étiologique extensif, ceci en incluant les cas sans anomalies angiographiques et ceux dont l'évolution n'est pas favorable malgré un traitement immunosuppresseur agressif. D'autres auteurs comme Chu et al (21) privilégient une biopsie cérébrale précoce pour assurer le diagnostic en regard des effets secondaires non négligeables des traitements immunosuppresseurs et de la faible morbidité liée à la biopsie cérébrale. Cette dernière attitude est renforcée par Alrawi et al (22) qui en 1999 publient une étude rétrospective sur 61 patients bilantés par angiographie et biopsie cérébrale. Ils concluent à la faible valeur prédictive de l'angiographie cérébrale pour le diagnostic de PACNS et insistent sur l'importance de la biopsie cérébrale en première intention pour écarter des diagnostics alternatifs. Ils proposent de nouveaux critères diagnostiques de PACNS se basant sur l'histologie uniquement (tableau 6). En 2001, Lanthier et al (23) est le premier à publier une série pédiatrique de 10 cas de PACNS documentés histologiquement. Il constate que les anomalies neuroradiologiques, la présentation clinique et le pronostic de la maladie sont corrélés à la taille des vaisseaux atteints (tableau 7). Ainsi, il oppose les cas de PACNS atteignant les petits vaisseaux, ce qui correspond à la grande majorité des cas adultes (10), dont l'allure clinique est variable mais le plus souvent de bon pronostic et les PACNS atteignant les vaisseaux de calibre moyen à grand de présentation aiguë et de mauvais pronostic. Il observe également la fréquence quasi constante de granulomes dans les cas de mauvais pronostic. Il propose ainsi, chez l'enfant, de se baser sur les marqueurs cliniques de mauvais pronostic pour accélérer la prise en charge thérapeutique immunosuppressive.

## 1.2 Pathologie, pathogénèse

L'angéite primaire du SNC est définie par une vascularite touchant essentiellement les artères leptoméningées et corticales de petit calibre (200-500  $\mu\text{m}$ ) et plus rarement de moyen calibre ; elle peut également intéresser les veines et veinules. La distribution des lésions est typiquement focale et segmentaire raison pour laquelle le rendement de la biopsie n'est pas maximal (voir 1.4 examens complémentaires). Sur le plan structurel, la paroi du vaisseau peut présenter un épaississement concentrique en rapport avec un infiltrat inflammatoire variable dans sa nature comme dans sa distribution. Cet infiltrat est typiquement composé de lymphocytes associés à des monocytes, histiocytes et plasmocytes infiltrant en premier lieu l'intima et la média (figure 1). Il peut être accompagné d'une nécrose ou de cellule géantes qui contiennent parfois des fragments de lame élastique interne. La présence ou l'absence de ces cellules géantes pourrait être en relation avec le degré de lésion de la lame élastique interne et être le reflet du site initial de cette lésion (17). La présence de granulome pourrait être le reflet d'une maladie à un stade plus avancé (23). L'adventice est habituellement

épaissie et peut contenir des cellules inflammatoires pouvant migrer dans l'espace sous arachnoïdien sous-jacent. On peut ainsi observer une prolifération de l'intima et une destruction segmentaire de la média avec fragmentation de la lame élastique interne donnant un aspect angiographique typique, bien que non spécifique, d'alternance de sténoses et de dilatations (voir 1.4 examens complémentaires). Le pathologiste distinguera ainsi l'angéite granulomateuse, l'angéite nécrosante avec nécrose fibrinoïde, l'angéite à cellules géantes et l'angéite nécrosante lymphocytaire. Toutes ces formes s'intégrant dans le diagnostic de PACNS et pouvant même coexister sur le même prélèvement de tissu (7, 10) (figure 2). Sur le plan macroscopique, le parenchyme cérébral montre le plus souvent des petits infarctus et parfois des hémorragies pétéchiiales. L'examen du tissu extracérébral a occasionnellement révélé des lésions vasculitiques focales ou des granulomes dans le poumon, le rein et la prostate (13, 14). Aucune de ces atteintes en dehors du système nerveux central n'avaient eu un impact clinique et une reclassification nosologique à posteriori dans le groupe des vascularites systémiques nécrosantes n'avait pas été possible. La multiplicité des descriptions histologiques a souvent été une source de confusion dans la littérature. Il est maintenant admis que le terme d'angéite granulomateuse (GANS) couramment utilisé est synonyme d'angéite primaire du SNC (PACNS).

La **physiopathologie** de l'angéite primaire du SNC est inconnue. Cela est expliqué par la rareté de l'affection, l'hétérogénéité des cas rapportés, le peu de matériel cérébral obtenu lors des biopsies et par le peu de modèles animaux. Une hypothèse souvent avancée est celle de l'agent infectieux (herpes zoster, virus d'immunodéficience humaine (VIH), cytomégalovirus (CMV), (virus de l'hépatite B) HBV, virus de l'hépatite C (HCV), mycoplasme). En effet, une infection virale limitée dans le temps pourrait aboutir à une expression inappropriée persistante de molécules d'adhésion endothéliale conduisant à un recrutement continu de cellules inflammatoires (9). Trois mécanismes ont été avancés pour expliquer le rôle inducteur de l'agent infectieux dans la vasculite (11). Premièrement par une toxicité directe sur la paroi vasculaire, deuxièmement par une réponse auto-immune de l'hôte accompagnée d'une réponse inflammatoire vasculaire chronique et finalement par une combinaison de ces deux hypothèses. On remarque cependant, que la majorité des patients présentant une angéite primaire du SNC est indemne de signes cliniques ou para cliniques d'infection. Une réaction auto-immune ou inflammatoire non spécifique a également été évoquée, mais là encore sans arguments convaincants. Le mécanisme précis de la lésion vasculaire dans la PACNS reste ainsi inconnu ; il n'y a pas ou très peu d'arguments en faveur des complexes immuns (11).

La présence dans certains cas de dépôts de matériel amyloïde au site d'inflammation vasculaire a également été avancée comme mécanisme inducteur de la vascularite (24, 25). Ces dépôts peuvent toutefois également être expliqués par le contexte inflammatoire chronique local. L'angiopathie amyloïdienne cérébrale, généralement considérée comme une entité séparée, peut coexister avec la PACNS (26) ; elle sera décrite plus loin (voir diagnostic différentiel 1.5.6).

Concernant les cas identifiés par angiographie seule, l'étiologie est également inconnue et leur évaluation ultérieure se heurte à l'absence de matériel histologique pour examens complémentaires.

### 1.3 Manifestations cliniques, mode de présentation

Parmi les cas rapportés d'angéite primaire du SNC prouvés histologiquement, on retrouve une prépondérance masculine avec un âge moyen de survenue de 42 ans, mais avec des extrêmes pouvant aller de 15 mois à 78 ans.

Les symptômes et signes de présentation sont, à l'image des autres types de vascularites cérébrales, très variés et totalement aspécifiques. Les différentes séries publiées n'ont, en effet, pas permis de mettre en avant des éléments cliniques prédictifs d'une histologie positives pour une PACNS (10, 21). Une étude récente relève cependant la faible probabilité d'avoir une PACNS en absence de céphalées et de pléocytose au LCR (22).

Les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont des céphalées de caractère variable, parfois accompagnées d'autres signes d'hypertension intracrânienne, des signes neurologiques focaux comme des déficits sensitivomoteurs uni ou bilatéraux, un syndrome cérébelleux, des troubles du langage, une atteinte des nerfs crâniens, des crises d'épilepsie focales ou généralisées, des troubles neuropsychologiques et des troubles de la vigilance. Dans la série présentée par Calabrese en 1997 (10) (voir tableau 4), une grande majorité des patients se présente avec une clinique suggestive d'une dysfonction du SNC globale avec des troubles de la vigilance avec confusion ou coma, des troubles des fonctions cognitives, voire un syndrome démentiel. Le mode d'installation étant rapidement progressif, allant de quelques jours à quelques semaines. Des formes de présentation uni ou plurifocales avec déficit localisé d'apparition brutale qui sont liés à la survenue d'accidents ischémiques transitoires ou d'accidents vasculaires constitués, le plus souvent ischémiques, sont également classiquement décrits. En fait, que ce soit des manifestations cliniques de type encéphalopathie diffuse ou des manifestations localisées, ces deux formes de présentation sont souvent associées, ce qui explique la difficulté de cibler cette maladie sur la base de la clinique seule.

Dans la même série de Calabrese (10), la présence de granulomes (**angéite granulomateuse**) semble être associée avec une clinique d'allure plus progressive avec une phase de prodrome longue, supérieure à 6 mois. Le diagnostic différentiel est alors le plus souvent celui d'une méningite chronique. A noter que dans cette forme on retrouve une angiographie normale dans 40 % de ces cas. D'autres observations suggèrent que la présence d'une angéite granulomateuse serait associée à des formes de PACNS plus agressive, et/ou correspondrait à une forme plus avancée de la maladie avec une réponse diminuée au traitement (23).

Des formes de présentations plus inhabituelles sont également décrites (27, 28, 29) : tableau 8

1) La PACNS se présentant sous forme d'une **masse cérébrale** (figure 3) est décrite dans 15% des cas. Une symptomatologie focale prédomine ici dans 84%. On retrouve également des céphalées dans 64% des cas et des symptômes d'atteinte diffuse du SNC dans 56% des cas. L'angiographie est le plus souvent anormale (83% des cas), et montre des anomalies liées à la présence de la masse cérébrale alors que les éléments suggestifs d'une vasculite sont plutôt rare (17% des cas). Ces lésions misent en évidence par scanner ou résonance magnétique sont non spécifiques et leur prise de contraste est très variable. On retrouve à l'histologie, une vasculite granulomateuse dans 87% des cas.

2) **La PACNS médullaire** isolée ou prédominante sur l'atteinte cérébrale est documentée dans 14% des cas. Une paraparésie progressive est le symptôme d'appel habituel. Le LCR est anormal dans 84% des cas, révélant une pléocytose et/ou une hyperprotéinorachie. Le scanner à une sensibilité faible (31%) alors que l'IRM rarement effectué est anormal dans 100% des cas. Le diagnostic est posé dans 42% des cas par la biopsie alors que 58% des cas restant sont

des diagnostics autoptiques. On retrouve dans 77% des cas une vascularite granulomateuse (7, 10). Par ailleurs, des angéites médullaires ont été décrites en association avec des lymphomes Hodgkiniens ou non Hodgkiniens.

3) La PACNS avec **atteinte hémorragique** est documentée dans 11% des cas (10). On retrouve en premier lieu des hémorragies intracérébrales puis sous-arachnoïdiennes (30) et médullaires sous durales. Dans ce dernier cas, il pourrait plutôt s'agir de fistules durales mal diagnostiquées. L'hémorragie dans la PACNS peut être secondaire à un infarctus ou à une rupture vasculaire suite à l'inflammation de la paroi (31). Dans 30% des cas, ce type d'atteinte se retrouve associé à des désordres lymphoprolifératifs. Une rupture anévrysmale a été démontrée dans certains cas.

4) **Une atteinte cérébelleuse** isolée est également possible (32).

5) **L'angiopathie cérébrale aigüe bénigne** est un terme proposé par Calabrese dès 1992 (18) pour définir une PACNS diagnostiquée par l'angiographie et dont l'évolution clinique est bénigne (voir historique et classification). Ce terme est le résultat de l'effort important que cet auteur a fait pour distinguer des cas qui ne nécessiteraient pas de traitements agressifs. Avec le recul des années on constate cependant que certains cas vont avoir une évolution en plusieurs phases qui va finalement poser l'indication à un traitement immunosuppresseur agressif (19).

Le terme d'angiopathie bénigne du SNC nécessite par conséquent de couvrir un éventail de profils cliniques plus large qu'initialement prévu par Calabrese. Parmi ces cas on peut faire la distinction entre les cas effectivement bénins qui pourraient être classés dans le groupe des vasculopathies et dont le mécanisme serait celui d'un vasospasme artériel réversible d'étiologies diverses (tableau 8). Dans un autre groupe on placerait les cas d'évolution finalement défavorable et pour lesquels une histologie cérébrale permettra de confirmer ou non la présence d'une vascularite (voir 1.2 pathologie).

## 1.4 Examens complémentaires : laboratoire, imagerie cérébrale, biopsie

### 1. Les examens biologiques

Les examens biologiques sont le plus souvent normaux et ne permettent ni d'infirmer ni de confirmer le diagnostic. Il n'y a pas de consensus dans la littérature sur les examens biologiques à pratiquer en cas de suspicion de PACNS. La vitesse de sédimentation est modérément élevée chez la plus part des patients (2/3 des cas). La formule sanguine peut révéler une leucocytose et une anémie dans respectivement 42% et 15% des cas. Le reste de la biologie courante est normale en cas d'angéite primaire du SNC. La recherche de certains auto-anticorps (facteur antinucléaire (FAN), anti acide désoxyribonucléique natif (anti-ADNn) et anticorps contre le cytoplasme des neutrophiles (ANCA)), de cryoglobulines ainsi que le dosage du complément et des immunoglobulines sériques ou urinaires revêt une importance en présence de signes cliniques suggestifs d'une connectivite ou d'une vascularite systémique. La recherche d'un lymphome sera appuyée par le dosage de la  $\beta$ 2-microglobuline, alors qu'un bilan phosphocalcique et l'enzyme de conversion de l'angiotensine permettront de diriger les soupçons vers une sarcoïdose. Le choix d'effectuer des sérologies pour des maladies infectieuses (VIH, hépatite C, syphilis) sera quant à lui le plus souvent guidé par l'anamnèse et l'examen clinique. Tous ces examens prennent ainsi

leur importance, dans le contexte clinique, pour orienter le diagnostic vers une forme secondaire d'angéite cérébrale et écarter par conséquent celui d'une angéite primaire du SNC.

## 2. Le liquide céphalorachidien (LCR)

Le LCR est anormal dans 80-90 % des cas d'angéites du SNC confirmées histologiquement et dans 50% des cas diagnostiqué par angiographie seule (10). On retrouve une pléocytose lymphocytaire modeste (77 cellules /mm<sup>3</sup> en moyenne) et une hyperprotéinorachie (moyenne: 1.7 g/l). Une synthèse intrathécale d'immunoglobulines et la présence de bandes oligoclonales sont parfois mise en évidence mais sont non spécifiques. Une xanthochromie et une hypoglycorachie sont occasionnellement rapportées. Lorsqu'elle est mesurée, la pression d'ouverture du LCR est élevée dans 50% des cas. Duna et al (33) ont évalué la valeur prédictive positive du LCR pour la PACNS à seulement 37% reflétant la faible spécificité (40%) de cet examen alors que d'autres séries mettent en avant la haute valeur prédictive négative de la ponction lombaire associée à l'IRM cérébrale proposant ainsi de ne pas effectuer des examens diagnostics invasifs complémentaires si l'IRM et le LCR sont normaux (11, 15, 33, 34). L'analyse du LCR reste cependant essentielle dans la démarche diagnostique, l'intérêt étant d'écarter d'autres affections à tropisme cérébral telles que des infections. La recherche de sérologies infectieuses et la demande de PCR pour des virus revêtent alors toute leur importance.

## 3. L'électroencéphalogramme

L'électroencéphalogramme est anormal dans 80 % des cas. On observe le plus souvent des ondes lentes diffuses correspondant à une atteinte corticale diffuse et des anomalies latéralisées en relation avec une activité épileptique. Ces anomalies sont non spécifiques.

## 4. Les examens radiologiques

Les vascularites du SNC peuvent résulter en une maladie des petits ou grands vaisseaux, thrombogène ou moins fréquemment hémorragique. Les vaisseaux méningés ou parenchymateux peuvent être impliqués. Les lésions finales responsables de la dysfonction cérébrale dans la vascularite sont celles d'une ischémie ou d'un infarctus. Les méthodes neuroradiologiques les plus utiles dans le diagnostic de vascularite du SNC sont la tomographie computerisée (CT), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'angiographie cérébrale.

**Le CT cérébral** a une faible sensibilité dans le diagnostic d'angéite cérébrale et les anomalies observées sont hétérogènes et non spécifiques. Les anomalies les plus fréquentes sont en relation avec une ischémie cérébrale. On observe ainsi des zones d'hypodensités focales ou multifocales d'étendue variable, des prises de contraste parenchymateuse et des zones d'atrophie focale. Des hémorragies intracrâniennes ou sous arachnoïdiennes en relation avec une nécrose localisée des vaisseaux affectés sont aussi possibles. L'hémorragie sous arachnoïdienne représente l'indication majeure au CT par rapport à l'IRM cérébrale dans la vascularite cérébrale puisque mieux visualisée par cette méthode (35). Une prise de contraste méningée est parfois possible et se voit dans des présentations méningitiques (2).

**L'imagerie par résonance magnétique** est plus sensible que le CT pour la détection de petites lésions cérébrales (90 % versus 65% respectivement) (2, 10, 27). Elle devrait être le premier examen radiologique à être pratiqué en présence d'une suspicion de vascularite

cérébrale. Cet examen est en effet très sensible pour détecter des ischémies tissulaires ou des infarctissements et permet de voir précocement les anomalies de signal qui y sont associées. Néanmoins, cet examen ne permet pas d'exclure entièrement une vascularite cérébrale puisque des cas de patients avec anomalies angiographiques et vascularite documentée histologiquement ont été rapportés sans lésions à l'IRM cérébrale (36). Une étude comparative récente sur 9 patients (31) dont le diagnostic est retenu sur la base de la clinique et de l'angiographie montre que sur les 50 territoires vasculaires affectés par les lésions suspectes de vascularites, 34% ne sont pas associés à des lésions IRM. Ces résultats sont confirmés dans une autre étude (36) qui montre l'absence de lésions IRM chez 4 des 17 patients étudiés. Dans cette seconde étude, tous les patients avaient un diagnostic de PACNS retenu par l'histologie et présentaient des anomalies angiographiques évocatrices de vascularites. Ces observations sont toutefois en contradiction avec d'autres relevés qui prêtaient à l'IRM, couplé à un LCR normal, une valeur prédictive négative proche de 100% suggérant que le diagnostic de PACNS était peu probable en absence de lésions IRM (33, 37). Étonnamment tous ces relevés décrivaient en même temps des cas isolés de vascularite cérébrale, histologiquement confirmés, sans lésions IRM. Au vu de ce qui précède, en présence d'une forte suspicion clinique de PACNS, l'absence d'anomalie IRM ne devrait pas permettre d'écarter ce diagnostic et il s'avéra nécessaire de poursuivre la démarche diagnostique en proposant des examens invasifs comme une angiographie ou une biopsie cérébrale. D'une sensibilité certainement moins élevée que ce qu'on pensait, une IRM anormale garde cependant toute sa valeur dans le suivi évolutif des lésions cérébrales sous traitement et pour guider une biopsie cérébrale.

Sur un plan strictement technique, les anomalies observées à l'IRM dans la PACNS sont en rapport avec une diminution du flux sanguin liée à l'occlusion du vaisseau, un changement de signal en relation avec un contenu tissulaire d'eau anormal ou de l'oedème, ainsi qu'une rupture de la barrière hématoencéphalique. Lors d'un ralentissement du flux cérébral, on peut ainsi observer des signaux hyperintenses et des prises de contraste après injection de gadolinium. Ces anomalies sont les plus évidentes au niveau la substance grise (cortex) qui est un tissu avec un taux métabolique élevé qui nécessite un flux sanguin plus important. Quelques heures après le ralentissement du flux cérébral on observe généralement un oedème des tissus mis en évidence par un effacement des sulcus le mieux identifié sur des images pondérées en T1 initialement, puis T2 par la suite (35). L'oedème disparaît après 5 jours, et après plusieurs mois, l'infarctissement laisse place à une atrophie focale. Des signes de rupture de la barrière hémato-encéphalique se manifestent quelque jours après une ischémie cérébrale et se voient par une extravasation du produit de contraste dans la région infarctée. Cette prise de contraste du parenchyme infarcté peut persister pendant plusieurs mois. Des infarctissements intéressant plusieurs territoires vasculaires suggèrent une atteinte vasculaire diffuse qui est souvent observée dans les vascularites cérébrales. Contrairement à la sclérose en plaques, ces lésions épargnent habituellement les régions périventriculaires ou la substance blanche sous corticale (31, 38).

*En résumé, les anomalies d'imagerie les plus fréquemment observées dans les PACNS se voient en séquence pondérée en T2 sous forme de multiples petites zones arrondies (reflet d'infarctissements) bilatérales, sustentorielles distribuées dans le cortex, dans la substance blanche profonde et/ou les leptoméninges (figure 4). Ces lésions persistent le plus souvent, même lorsque la clinique s'améliore ou l'angiographie se normalise sous traitement (19, 36). Le rehaussement des lésions parenchymateuses ou leptoméningées par du produit de contraste est possible mais n'est pas spécifique de la PACNS et peu se voir dans un contexte infectieux ou inflammatoire autre (10, 27). Il est attribué à des modifications inflammatoires vasculaires et périvasculaires (39).*

**L'angiographie par résonance magnétique** ne donne pour l'instant pas la même qualité d'information que l'artériographie cérébrale qui reste supérieure en résolution spatiale (36). Des artefacts liés à la méthode et la localisation de l'atteinte vasculaire sur des petites artères restent les éléments limitants de cet examen (2, 10). Par ailleurs, l'aspect dynamique de la circulation n'est pas donné et les phases veineuses et artérielles sont difficilement différenciées. Il est possible cependant que dans un avenir proche l'amélioration de cette technique, qui a le grand avantage d'être moins invasive, permette de supplanter l'angiographie conventionnelle pour la recherche d'une angéite cérébrale (40).

**L'angiographie conventionnelle** reste un examen de référence pour le diagnostic d'angéite cérébrale. On admet que la probabilité de PACNS est élevée lorsqu'on retrouve à l'angiographie une alternance de dilatations et rétrécissements segmentaires artériels dans plusieurs territoires vasculaires cérébraux (33) (figure 5). Toutefois, ces anomalies caractéristiques très suggestives, sont retrouvées dans moins de 40% des angiographies (10) de PACNS prouvées histologiquement. Il est à noter que ces anomalies sont fréquemment retrouvées dans les vasculopathies hypertensives ou l'athérosclérose cérébrale (21). La PACNS peut également se présenter sous forme de sténoses isolées (figure 6) dans différents territoires vasculaires ou moins fréquemment sous forme de sténoses répétées le long d'un même vaisseau. Les autres anomalies angiographiques répertoriées sont la formation de collatérales et des modifications de la dynamique vasculaire sous forme d'un temps de circulation prolongé. Bien qu'évocateurs d'angéite, tous ces aspects peuvent se retrouver dans les spasmes consécutifs à une hémorragie méningée, à des angiopathies secondaires à la prise de médicaments vasoconstricteurs ou alors lors de poussées hypertensives. La spécificité de cet examen est par conséquent faible et estimée à environ 26%. La sensibilité de cet examen pour une PACNS est modérée et estimée à environs 80% (33). L'angiographie peut être normale particulièrement quand des vaisseaux de calibre inférieur à 500 microns sont impliqués. La topographie des lésions peut parfois donner des indications quand à une angéite d'étiologie particulière. En effet, une atteinte unilatérale de segments proximaux des artères cérébrales moyenne et antérieure est plutôt indicative d'une angéite liée au virus herpes zoster, de même qu'une atteinte centimétrique de l'artère cérébrale moyenne et des artères carotidiennes supraclinoïde suggère une angéite tuberculeuse (2). Dans certaines études d'angiographies sériées (19, 36), on a démontré la progression, la stabilisation ou l'amélioration des modifications angiographiques en rapport avec l'évolution clinique. Cette corrélation entre les anomalies angiographiques et la clinique pourrait s'expliquer par la réversibilité initiale de l'inflammation et du vasospasme sous traitement. La persistance de rétrécissements segmentaires serait quant à elle l'expression d'une fibrose cicatricielle secondaire à des lésions inflammatoires persistantes et ne serait pas forcément corrélée avec une activité de la maladie (19, 24, 36). Une discussion concernant l'utilité de répéter cet examen devrait être tenue de cas en cas après appréciation du contexte clinique. En effet, on peut imaginer que dans une angéite prouvée histologiquement, la disparition des lésions angiographiques permettrait avec les éléments cliniques de décider de l'arrêt d'une thérapie agressive. Toutefois, en regard des limitations de cet examen, exposées plus haut, la valeur d'un suivi angiographique n'a pas été formellement établie. Il faut également ajouter que malgré qu'il s'agisse d'une procédure invasive, les complications post angiographiques sont exceptionnelles chez les patients suspects d'une angéite cérébrale. Dans une série récente de 125 patients seul 1 cas (0.8 %) de déficit neurologique permanent à été observé après la procédure (2).

*En résumé, les anomalies angiographiques considérées comme caractéristiques d'une PACNS (alternance de dilatations et rétrécissements segmentaires artériels dans plusieurs territoires vasculaires cérébraux) sont rarement retrouvées. Ses anomalies se retrouvent par ailleurs dans des pathologies vasculaires cérébrales beaucoup plus fréquentes comme l'athérosclérose cérébrale. La sensibilité de l'angiographie pour une PACNS n'est pas optimale. Néanmoins, dans un contexte clinique évocateur, la réalisation de cet examen est très fréquemment préconisée dans la littérature médicale pour appuyer le diagnostic de vascularite cérébrale.*

Le **doppler transcrânien** est parfois utilisé. Il peut en effet être un examen intéressant dans l'évaluation initiale d'une PACNS lorsqu'on recherche une accélération traduisant une sténose vasculaire compatible avec une vascularite (atteinte de vaisseaux de moyen à gros calibre).

Le **SPECT** (single photon emission computed tomography) et le **PET** (positron emission tomography) qui étudient le débit cérébral sanguin montrent des anomalies de perfusions diffuses totalement aspécifiques et peu utiles au diagnostic et à la prise en charge de patients suspects d'une angéite cérébrale primaire du SNC.

## 5. La biopsie cérébrale

En raison de la non spécificité des examens complémentaires passés en revue jusqu'ici, une confirmation histologique reste en principe indispensable au diagnostic d'angéite cérébrale primaire (41). Elle permet non seulement de confirmer celui-ci mais également d'éliminer des diagnostics alternatifs comme la sarcoïdose, certaines infections ou néoplasies. En raison de la nature segmentaire des lésions de la PACNS, la sensibilité de cet examen est néanmoins faible en prémortem avec environ 25% de résultats faussement négatifs (10, 11, 17, 33, 42). Les efforts doivent donc être dirigés dans le sens d'une optimisation de la sélection et de l'évaluation de l'échantillon de tissu cérébral prélevé. Pour cela, de nombreux auteurs (10, 11, 17) recommandent de prélever du tissu parenchymateux mais aussi leptoméningé. Une étude rétrospective récente conduite par Alrawi et al (22) confirme effectivement le pourcentage élevé de faux négatif dans l'examen histologique en pré-mortem. Sur la base des éléments cliniques et angiographiques, 61 patients ont été biopsiés pour une suspicion d'angéite primaire du SNC: 25% ont une histologie non conclusive, 36% ont des critères histologiques en faveur d'une angéite primaire, 39 % ont des diagnostics alternatifs. Précédemment, Duna et al (33) sur un collectif plus petit de patients obtenait à peu près les mêmes pourcentages (tableau 9).

Dans l'étude d'Alrawi et al (22), lorsqu'elle est présente, l'atteinte vasculitique touche préférentiellement le parenchyme cérébral. Il n'est en effet pas retrouvé de lésions leptoméningées isolées sans atteinte parenchymateuse. Dans 25% des cas de PACNS on ne retrouve pas d'atteinte leptoméningée. Autrefois, comme précisé ci dessus, il était recommandé (10, 17) de biopsier une lésion active (prise de contraste) en prélevant à la fois du cortex et les leptoméninges pour augmenter la sensibilité de l'examen histologique. A la lumière de ces résultats, cette attitude pourrait être modifiée si ces résultats venaient à être confirmés. Dans le contexte d'une absence de prise de contraste, et lorsque la biopsie ne peut être effectuée sur une lésion cérébrale en raison de la localisation, un prélèvement dans le lobe frontal ou temporal non dominant, en tissu radiologiquement normal, peut être effectué (10, 17). La sensibilité de la biopsie dans cette seconde situation est légèrement inférieure

(21, 22). Alors que certaines séries montrent que l'usage de la biopsie stéréotaxique diminue significativement la sensibilité de l'examen, d'autres n'ont pas montré de différences (22). La congélation d'un fragment de tissu peut se révéler utile si des études complémentaires sont envisagées dans un second temps (suspicion de lymphome ou recherche d'agents infectieux). Concernant les risques de complication grave liés à la biopsie, ils sont plus importants dans les biopsies ouvertes que stéréotaxiques (43) et sont estimés en général entre 0.5 et 2% des cas (10, 17, 21, 37, 43). On peut retrouver des hématomes intraparenchymateux de petite taille au lieu de prélèvement accompagnés d'une aggravation passagère du déficit neurologique, des hallucinations visuelles des épisodes hypertensifs transitoires (21, 22). Le risque de complications de cette procédure doit toutefois être contrebalancé par le risque lié à l'évolution spontanée d'une angéite primaire du SNC en absence de traitement et au risque d'un traitement immunosuppresseur agressif donné à l'aveugle.

### Résumé sur les examens complémentaires à disposition :

Il est difficile de comparer les études qui cherchent à préciser la valeur prédictive des examens neuroradiologiques et/ou biologiques à disposition dans la PACNS. En effet, les objectifs, les méthodes et les collectifs de patients étudiés sont différents. Les limites de l'angiographie, exposées plus haut, rendent difficile la valorisation d'études considérant cet examen comme une référence dans la détection des lésions vasculaires. Cet examen manque comme on l'a vu de spécificité. Les études se basant sur la biopsie, examen à priori plus intéressant puisque d'une spécificité en principe maximale, sont également non optimales en raison du caractère segmentaire des lésions vasculaires de la PACNS qui diminue la sensibilité de cette procédure. Fréquemment, sur le plan pratique, la présomption de vascularite cérébrale se base sur une histoire clinique suggestive et une angiographie compatible. La décision d'avoir recours à des examens invasifs (angiographie et/ou biopsie) se prend quant à elle sur la base des résultats d'examens non invasifs (LCR, IRM ou CT). A défaut d'études optimales intégrant la clinique, la biologie, l'IRM, l'angiographie et l'autopsie dont la sensibilité attendue serait maximale, on a relevé 4 études (3 intègrent des données histologiques) qui permettent déjà d'apprécier le rendement des modalités non invasives et invasives à disposition (tableau 14).

*L'analyse de ces études, permet de dire que la sensibilité isolée du LCR, du CT et de l'IRM pour les vascularites dont le diagnostic est retenu par l'angiographie est modérée. Celle-ci peut être nettement améliorée en associant l'analyse du LCR au CT et surtout à l'IRM (34). La valeur prédictive négative étant maximale ici. L'absence d'anomalies du LCR et de céphalées parlent en défaveur d'une PACNS (22). L'IRM a une sensibilité modérée mais elle est supérieure à celle de l'angiographie. Les spécificités de l'angiographie et de l'IRM sont faibles et comparables. (21, 33). La sensibilité de la biopsie cérébrale pour la PACNS est faible, mais son rendement est nettement meilleur puisque qu'elle permet de poser d'autres diagnostics.*

## **1.5 Diagnostic différentiel**

Les symptômes, signes cliniques ainsi que les anomalies radiologiques des patients avec une PACNS peuvent se retrouver dans des vascularites systémiques primaires ou des vascularites secondaires à des collagénoses, à des infections ou à des néoplasies cérébrales. D'autres entités n'impliquant pas une vascularite se présentent avec des éléments radiologiques (angiographique, IRM) identique à la PACNS (tableau 10). L'exclusion de ces différents diagnostics peut s'avérer difficile dans les cas où les symptômes cérébraux sont au premier plan ou isolés. Seul le suivi permet finalement d'orienter le diagnostic. On comprend dans ces circonstances l'importance que revêt la biopsie cérébrale qui permettra d'attribuer les modifications angiographiques à une vascularite et de débiter un traitement adéquat. L'initiation d'un traitement immunosuppresseur pour une angéite primaire du SNC présumée pouvant avoir une issue fatale dans le contexte d'une infection cérébrale non diagnostiquée.

### 1.5.1. Autres vasculites primaires du SNC

Les syndromes cliniques correspondant à la maladie de Eale et à l'artérite de la moelle épinière sont suffisamment distincts de la PACNS sur le plan clinique pour permettre de les différencier comme des entités à part entière et méritent d'être mentionnés dans le diagnostic différentiel.

**La maladie de Eale** est une vasculite rétinienne périphérique du jeune adulte qui touche principalement les veines rétiniennes. Elle est caractérisée par des hémorragies du vitré et rétiniennes répétitives, conduisant à une perte visuelle. Une atteinte vasculitique neurologique extra-oculaire est parfois également décrite (44, 45). Elle peut se présenter à l'imagerie cérébrale avec de lésons d'infarcissement, de multiples lésons hyperintenses disséminées dans la substance blanche ou sous forme d'une leucoencéphalopathie diffuse. Ces lésons posent alors le diagnostic différentiel d'une sclérose en plaques mais aussi celui d'une vascularite du SNC. La biopsie cérébrale met en évidence une vénulite de petit calibre avec un infiltrat lymphocytaire variable (45).

Sur la base de l'atteinte oculaire, le diagnostic différentiel doit se faire avec les vascularites rétiniennes observées dans la granulomatose de Wegener, le LED, la maladie de Behçet, la sarcoïdose, la tuberculose, voir l'abus de cocaïne qui peut également donner un tableau similaire (voir vascularite induite par les toxiques). Ce qui distingue la maladie de Eale des autres pathologies c'est qu'elle n'est que rarement accompagnée d'une uvéite antérieure. L'angiographie à la fluoresceïne associée à la présentation clinique est suggestive du diagnostic. L'évolution clinique est dominée par une aggravation progressive du déficit neurologique ou des rechutes successives dans des territoires vasculaires nouveaux. Les traitements à base de corticostéroïdes et d'immunosuppresseurs agressifs n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans l'atteinte neurologique (45).

**L'artérite de la moelle épinière** peut être isolée sans atteinte systémique, ou être la manifestation initiale d'une maladie systémique. La vascularite se présente comme une myélopathie sans éléments cliniques distinctifs par rapport à d'autres types de myélopathie. Calabrese et al (10) ont suggéré qu'il s'agissait d'une variante de la PACNS et non d'une entité séparée. Ce qui est important en dehors d'une classification nosologique s'est surtout d'appuyer le diagnostic de vascularite isolée de la moelle par une angiographie et d'écarter une vascularite systémique. L'indication à une biopsie médullaire doit être exceptionnelle, et n'est en tout cas pas à conseiller. Une anamnèse relevant l'absence de prise d'héroïne, d'amphétamine et de cocaïne est nécessaire car ces substances peuvent également être associées à une vascularite de la moelle épinière (46, 47). Une thérapie agressive est

recommandée dès le départ avec association de cyclophosphamide et de stéroïdes selon un schéma similaire aux vascularites systémiques nécrosantes (voir traitements 1.7)

### 1.5.2. Vascularites systémiques primaires ou secondaires à des collagénoses avec possible atteinte du SNC

Les pathologies listées dans le tableau 1 peuvent se manifester au niveau du SNC avec ou sans signes de vascularite systémique. Il est cependant rare de voir des symptômes neurologiques centraux être le mode initial de présentation de ce type de maladies. Le diagnostic de vascularite systémique primaire ou secondaire à une connectivite est le plus souvent facilité par la présence de signes et symptômes extérieurs au SNC qui permettent alors l'exécution d'examen complémentaires dirigés. Dans les maladies pouvant le plus fréquemment se présenter avec une atteinte du SNC, on peut relever le lupus érythémateux disséminé, la sclérose systémique, le syndrome de Sjögren, la maladie de Behçet, les cryoglobulinémies (48, 49, 50). Cependant, dans la plus part des cas, une évaluation clinique approfondie permettra de révéler la maladie sous-jacente.

Il est également important de réaliser que les symptômes neurologiques de patients connus pour une collagénose peuvent ne pas être associés à une vascularite du SNC. En effet, les causes les plus fréquentes de dysfonction cérébrale dans le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie ou la polyarthrite rhumatoïde sont liées à des atteintes d'organes comme les poumons, les reins ou à une toxicité médicamenteuse.

### 1.5.3. Causes infectieuses de vasculite du SNC

De nombreux micro-organismes peuvent être associés à une vascularite cérébrale (voir tableau 1). Dans la plus part des cas, l'agent infectieux envahi la paroi des vaisseaux et induit un afflux secondaire de cellules inflammatoires aboutissant à l'occlusion ou la rupture vasculaire. Dans d'autres cas, l'inflammation vasculaire est liée à des altérations des défenses immunitaires de l'hôte qui aboutissent au dépôt de complexes immuns dans la paroi du vaisseau (10, 51).

Dans les agents les plus fréquemment associés à une vascularite du SNC on retrouve **l'herpes zoster** qui peut être responsable d'une hémiplégié ou d'une vascularite cérébrale diffuse granulomateuse et nécrosante (51).

L'infection à **HIV** ou les infections opportunistes (syphilis, Herpes zoster, Aspergillose) et les lymphomes associés peuvent également aboutir à une vascularite cérébrale avec infarctissement et hémorragie. Une forme de vasculite cérébrale précoce restant asymptomatique pourrait être le précurseur du «AIDS dementia complex» comme le suggère Giang (51). Dans l'évolution de l'infection HIV il a également été décrit une vasculite nécrosante fulminante avec hémorragies multiples (51).

**Le Treponema pallidum** est classiquement reconnu comme responsable d'une vascularite cérébrale dans la neurosyphilis. Cette vasculite peut atteindre les artères de petit comme de grand calibre influençant par là le type de présentation des symptômes, soit focaux ou de type encéphalopathie diffuse.

Les **mycobactéries** sont typiquement responsables d'une vascularite affectant la base du cerveau.

Le CMV, les Rickettsies, *Borrelia burgdorferi* ainsi que d'autres infections bactériennes, parasitaires ou fongiques peuvent être associées à des vascularites cérébrales (voir tableau 1) (1, 2, 10, 51). Récemment, 2 cas de PACNS liées au virus de l'hépatite C (HCV) ont également été rapportés. L'un présentait des traces de cryoglobulines non quantifiables (52).

Sur le plan thérapeutique, une antibiothérapie ou un traitement antirétroviral ciblé permettra de guérir la vascularite dans certains cas, dans d'autres il sera nécessaire d'associer une corticothérapie avec ou sans cyclophosphamide en cas d'évolution non favorable (51).

#### **1.5.4. Néoplasies associées avec des vasculites cérébrales**

Une variété de néoplasies, le plus souvent cutanées, peut être associée avec des vascularites. Parmi ces néoplasies prédominent les désordres lymphoprolifératifs, mais des tumeurs solides sont également décrites.

Parmi les tumeurs associées aux vascularites du SNC, la littérature rapporte essentiellement les lymphomes Hodgkiniens ou non Hodgkiniens. La granulomatose lymphomatoïde qui a récemment été reclassifiée dans le groupe des lymphomes à cellule T peut se compliquer d'une vasculite avec une prédilection pour le poumon. Dans 25 % des cas une atteinte neurologique est également décrite. Dans certains cas de granulomatose lymphoïde, un délai de 5 ans s'est écoulé avant l'apparition de manifestations extracrâniennes qui ont permis de poser le diagnostic (14). La localisation des lymphomes peut être intracérébrale ou extracérébrale. En cas de vascularite associée, leur mode de présentation est habituellement similaire à la PACNS avec également des formes de présentation particulière incluant une masse cérébrale, une atteinte médullaire et des hémorragies cérébrales (10). Alors que l'apparition de symptômes neurologiques chez des patients avec une néoplasie établie conduira à considérer des métastases cérébrales, une infection ou un syndrome paranéoplasique, il conviendra de ne pas oublier dans le diagnostic différentiel la vascularite cérébrale surtout en présence de désordres lymphoprolifératifs. En effet, comme le montrent Rosen et al (53) sur une revue de la littérature, une PACNS peut être le mode de présentation initiale d'une maladie de Hodgkin. Bien qu'il soit souvent difficile de distinguer à l'histologie une PACNS d'une lésion vasculaire lymphomateuse, il est essentiel de procéder à une biopsie en cas de forte suspicion de vasculite cérébrale. En effet, hormis les études immunohistochimiques qui pourront être d'un grand secours, l'histologie pourra orienter les investigations complémentaires de façon déterminante afin de débiter un traitement approprié. En cas de vascularite cérébrale associée à une maladie de Hogkin, l'association d'une corticothérapie à une chimiothérapie semble donner les meilleurs résultats (53). A noter que sur le plan de la pathogénèse, une cause infectieuse a été avancée par certains pour expliquer la vascularite secondaire à la néoplasie mais ne semble pas faire l'unanimité (51).

### 1.5.5. Maladies avec éléments angiographiques identiques à ceux d'une angéite primaire du SNC

Comme mentionné précédemment, les éléments angiographiques d'une artérite cérébrale incluent des rétrécissements et dilatations des vaisseaux, des changements dans le flux artériel et des occlusions vasculaires cérébrales multiples. Toutes ces modifications angiographiques sont non spécifiques et peuvent être observées dans des pathologies inflammatoires systémiques comme la sarcoïdose et des infections du SNC incluant des bactéries (*Treponema pallidum*, *Bartonella* sp, *Borrelia burgdorferi*), des virus (HIV, CMV, HVZ) et des champignons. On peut également retrouver ces anomalies dans des maladies non inflammatoires comme le phéochromocytome, l'hypertension du post-partum, l'éclampsie.

**L'angiopathie bénigne du SNC** (tableau 10) en relation probablement avec un vasospasme cérébral de résolution spontanée en quelques jours est parfois observé chez des patients avec de fortes migraines ou lors de la prise de certains toxiques (voir ci-dessous). La période du post-partum peut également se compliquer d'angiopathies cérébrales aiguës de type vasospasme. La résolution rapide des anomalies angiographiques suggère que la biopsie cérébrale dans ce contexte n'a pas d'indication.

**Les maladies thrombo-emboliques** non infectieuses à tropisme cérébral peuvent être à l'origine d'occlusions vasculaires multifocales et mimer aussi une vascularite à l'angiographie (54). L'atteinte cérébrale est alors parfois associée à des symptômes périphériques impliquant d'autres organes. Dans ce contexte, la possibilité d'effectuer des échographies transoesophagiennes a permis d'identifier deux causes majeures et ceci avec une meilleure sensibilité que l'échographie transthoracique (55). Comme première cause on relève les embolies de cholestérol en provenance de plaque d'athérome vasculaire (aorte essentiellement) qui ont une prédilection topographique pour l'artère cérébrale moyenne (56). Le mécanisme peut être spontané ou induit par des manœuvres comme l'artériographie ou la chirurgie carotidienne (57). Le syndrome des orteils bleus qui correspond à une constellation clinique pouvant associer un état confusionnel, une insuffisance rénale, un livedo reticularis et des lésions cutanées distales nécrotiques est l'archétype d'embolies multiples de cholestérol le plus souvent observées après l'initiation d'un traitement anticoagulant ou après une procédure intravasculaire. La seconde cause majeur d'embolies dont l'identification a pu être facilitée par l'échographie transoesophagienne est le myxome de l'oreillette.

Dans les autres causes d'embolies cérébrales, il faut citer les endocardites non bactériennes (54) en relation avec un lupus érythémateux systémique ou un syndrome antiphospholipides, une fibrillation auriculaire et des embolies paradoxales chez des patients avec un foramen ovale perméable.

### 1.5.6. Maladies avec des éléments d'imagerie (IRM) similaire à la PACNS

Ce groupe associe différentes pathologies dont les infarctissements multiples (athéromatose, maladies thrombo-emboliques) que nous avons abordés ci-dessus, mais aussi l'artériopathie autosomale dominante cérébrale avec infarctissements sous corticaux et leucoencéphalopathie connue sous l'acronyme anglophone «**CADASIL**» (**c**erebral **a**utosomal **d**ominant **a**rteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy). Cette dernière entité est caractérisée par une vasculopathie non inflammatoire se présentant sous forme d'épisodes d'AVC ischémiques récidivants et d'une démence précoce qui sont associés de façon variable à des céphalées et des crises comitiales. Cette entité peut être différenciée de la vasculite primaire du SNC par des anomalies histologiques, cutanées et/ou cérébrales distinctes (42). Elle est génétique et transmise de manière autosomale dominante.



## 1.6 Traitement, pronostic

L'absence d'essais thérapeutiques contrôlés ainsi que l'histoire naturelle de la maladie mal connue et variable rendent difficile la prise en charge thérapeutique de l'angéite primaire du SNC. Les premières observations qui suggéraient qu'il s'agissait d'une maladie mortelle rapidement évolutive, entraînant la mort dans les 45 jours après le diagnostic (1 jour à 9.5 mois d'intervalle) avaient motivé l'usage de traitements immunosuppresseurs agressifs d'emblée. Ces conclusions n'avaient alors pas pris en considération que les diagnostics posés avant les années 70-80 étaient essentiellement autoptiques et non pré-mortem.

Cupps et al (68) ont montré en 1983, lors d'une petite étude non contrôlée sur cinq cas, le bénéfice certain d'un traitement agressif de corticostéroïdes et de cyclophosphamide (CYC), suggérant l'utilisation de cette association pour les formes rapidement progressive et corticorésistantes. En 1989, Moore (16) recommandait cette même association et soulignait également que les corticoïdes seuls n'empêchent souvent ni la progression de la maladie ni les récurrences. Néanmoins, comme Duna et al (27) et Calabrese et al (10) l'on rappelé plus récemment, le pronostic des angéites primaires du système nerveux central n'est certainement pas si mauvais si on tient compte des cas publiés ces dernières années, ceci en raison des progrès liés aux méthodes diagnostiques, plus performantes, permettant un diagnostic plus précoce. En effet, Duna et al (27) estimait la mortalité à 4.4 % pour les cas diagnostiqués par biopsie cérébrale et à 3.6% pour les cas diagnostiqués par angiographie ceci malgré l'utilisation de corticoïdes seuls chez 30.4% des cas prouvés par biopsie et chez 49.2% des cas angiographiques. Il semble par conséquent raisonnable de réserver une thérapeutique agressive (CYC et corticostéroïdes à haute dose) aux patients qui présentent une forme progressive de maladie neurologique et à ceux chez qui on a tenté de confirmer le diagnostic de PACNS par l'histologie.

Pratiquement, parmi les multiples variantes thérapeutiques retrouvée dans la littérature, 2 types de schéma, effectifs dans les vascularites systémiques et dans la PACNS, peuvent être proposés (69). Il est toutefois à noter que dans la PACNS il n'y a pas eu d'études contrôlées en raison de la rareté de la maladie et que la décision de traiter comme une vascularite systémique nécrosante se fait sur la base des observations effectuées, empiriquement.

Le premier schéma associe du CYC intraveineux habituellement à des doses de 500 mg (dosage qui sera adapté à l'âge et à la fonction rénale du patient) sous forme de pulse toutes les 3 semaines pour 1 année et la Prednisone orale à raison de 40-60 mg/j (1 mg/kg/j) sur 6 à 8 semaines, jusqu'à ce que le CYC deviennent efficace (70). La Prednisone sera ensuite graduellement sevrée à 20 mg/j, dosage maintenu pour 6 mois. Par la suite on reprend le sevrage progressivement pour maintenir pendant 6 mois à nouveau des doses de 10-15 mg/j avant de reprendre le sevrage définitif. A noter que plusieurs auteurs (71) proposent de la méthylprednisolone à 500-1000 mg/j (15 mg/kg/j) les 3 à 5 premiers jours avant de passer aux corticostéroïdes oraux .

Un deuxième schéma propose du CYC oral à raison de 100 à 150 mg/j (1.5 à 3 mg/kg/j) pendant une année avec réduction des doses lorsque le compte absolu de neutrophiles tombe en dessous des 1500 mm<sup>3</sup>. L'association à la Prednisone se fait selon le schéma proposé ci-dessus.

### Effets secondaires du CYC

Globalement, on peut dire que le CYC est bien toléré. Dans les dosages utilisés dans les vascularites (inférieurs à ceux utilisés dans les néoplasies), les effets secondaires les plus

fréquemment répertoriés sont les infections, les nausées, l'insuffisance gonadique et la cystite hémorragique (72). Afin d'éviter une cystite hémorragique et d'éventuelles néoplasies vésicales malignes, un soin particulier doit être apporté à une hydratation suffisante (supérieure à 2 litres d'eau par jour) (69, 73). L'utilisation prophylactique de MESNA (sodium 2-mercaptoéthane sulfonate) inactivant l'acroléine (métabolite urinaire du CYC responsable de sa toxicité vésicale) est également recommandée chez les patients recevant des pulses. Le risque de néoplasies vésicales est quant à lui cumulatif et dose dépendant ; il persiste par conséquent de nombreuses années après l'arrêt du traitement. L'incidence des cancer de la vessie après la première exposition au CYC est en effet estimée à 5 % après 10 ans et 16 % à 15 ans (74). La présence d'antécédents de cystite hémorragique identifie un groupe de patient à haut risque pour un cancer de la vessie (74). L'incidence de myélodysplasies est de 2 % et celle de lymphomes de 0.7 %. Le risque relatif de développer un cancer (toutes néoplasies confondues) sous traitement de CYC est estimé à 1.5 (75). Rarement, des réactions allergiques, une tératogénicité ont été rapportés avec une utilisation prolongée du CYC (69).

#### Protocole oral continu versus pulsé de CYC

Lorsqu'on regarde les différentes études comparant le schéma de CYC oral au schéma pulsé, on remarque que ce dernier est d'une efficacité comparable au premier pour autant qu'il soit administré à des intervalles plus fréquents dans la période initiale (pulses 1 fois toutes les 1 à 2 semaines) (73). L'avantage du traitement pulsé réside dans la réduction de la dose totale requise, parfois supérieure à 50% à celle du traitement oral continu, avec comme résultante une toxicité diminuée (73).

Pour être complet sur les indications du cyclophosphamide dans les vascularites cérébrales, il est important de relever qu'un cas de PACNS associée à une angiopathie amyloïdienne cérébrale a évolué favorablement avec un traitement de cyclophosphamide seul, sans corticostéroïdes (26).

*D'une manière générale, on peut finalement dire que l'approche thérapeutique actuelle des vascularites systémiques va vers un traitement plus intense pendant la phase initiale (jusqu'à l'induction d'une rémission) et moins toxique pendant la phase de consolidation (intervalle thérapeutique prolongé ou passage à des médicaments moins toxiques). Concernant ce dernier point, l'azathioprine (2 mg/kg/j) et le méthotrexate (15-30 mg/semaine) moins toxiques que le CYC sont parfois recommandés, en phase de rémission, dans les vascularites systémiques nécrosante (71). L'expérience dans la PACNS est cependant faible et peu décrite en littérature.*

Plusieurs nouvelles molécules sont actuellement étudiées dans les vascularites systémiques (MMF, déoxyspergualine, sirolimus, anti-TNF, leflunomide, anti-CD18); l'impact de celles ci dans la PACNS est inconnu.

Le rôle des antiagrégants plaquettaires en phase aiguë de la maladie n'est pas clair. En phase d'entretien, certains auteurs les recommandent en raison de l'athérosclérose précoce observée chez les patients avec une vascularite systémique et les risques conséquents de fibrose cicatricielle (69). Des études à long terme n'ont toutefois pas été conduites à ce jour.

L'aspirine est indiquée pour la prophylaxie thrombotique et donc recommandée dans la

PACNS après traitement de celle-ci (69). La place des hypolipémiants du groupe des statines avec leur effet anti-inflammatoire potentiel sur les vaisseaux reste à définir dans les vascularites.

L'anticoagulation dans les vascularites systémiques n'est pas décrite. Elle doit être considérée en présence d'une thrombose cérébrale lorsqu'une thrombophilie est documentée (syndrome antiphospholipide par exemple).

Les anticalciques sont préconisés par certains auteurs (10, 47, 76, 77) dans l'angiopathie aiguë bénigne (voir réserves nosologiques précédemment discutées) comme traitement initial en association avec des corticostéroïdes à haute dose (1mg/kg/j) pendant une période relativement courte de 3-6 semaines. En regard des mécanismes pathogéniques postulés dans cette situation (vasospasme), il est important de mettre l'accent sur la nécessité d'éviter tout stimulus thrombogénique ou vasoconstricteur comme la contraception orale, la nicotine, les sympathomimétiques comme l'éphédrine et la phénylpropanolamine par exemple.

### **1.7 Evolution, réponse au traitement**

Alors que dans la majorité des cas on observe une réponse complète à un traitement immunosuppresseur agressif (16), chez certains patients les améliorations sont seulement modestes. Très récemment, une étude (78) s'est focalisée sur l'évolution clinique des PACNS à long terme (suivi moyen de 4.1 ans : 0.3 à 13.7 ans). Sur les 41 patients inclus (18 cas diagnostiqués par histologie et 23 cas par angiographie), 46 % avaient été traités agressivement avec des corticostéroïdes au long court et des immunosuppresseurs et 37 % avaient reçu des corticostéroïdes pour une période inférieure à 6 mois avec ou sans association d'anticalciques. Les résultats montraient que l'évolution était globalement favorable dans 80 % des cas avec une atteinte fonctionnelle résiduelle discrète (troubles mnésiques ou de concentration et perte d'énergie) ou nulle. Sur les 29 % de patients qui ont rechuté, 3 sur 4 sont décédés (10% des cas au total). On retrouve parmi les rechutes une fréquence augmentée des symptômes focaux et une phase de prodrome prolongée. Cette étude démontre encore une fois qu'il existe un spectre clinique large de PACNS et que certaines ne nécessitent pas de traitement de corticoïdes au long court ni d'immunosuppresseur.

Pour les cas évolutifs, un traitement précoce semble pouvoir affecter l'évolution de la maladie (23) comme le montre une autre étude basée sur des angiographies cérébrales sériées qui met en évidence la réversibilité des lésions segmentaires sténosantes et dilatatives après traitement (36). Lors d'une prise en charge thérapeutique tardive, la persistance des lésions inflammatoires vasculaires pourrait avoir conduit à des lésions fibrosantes avec des rétrécissements vasculaires fixés responsables de la non amélioration ou parfois de l'aggravation des symptômes (24). Il convient dans cette situation de compléter l'angiographie qui reste peu spécifique et peu sensible par une biopsie cérébrale pour juger de l'efficacité anti-inflammatoire du traitement et ne pas exposer le patient à une toxicité hématologique chronique pourvoyeuse de cancer à long terme (24). Le suivi devra associer une imagerie cérébrale qui permettra également dans certains cas de constater une stabilisation ou une régression des lésions sous traitement. Concernant les formes de présentation inhabituelles des PACNS (masse cérébrale, hémorragie ou atteinte médullaire isolée) il n'a pas été observé de différence significative dans la réponse au traitement.

## **2. BUT ET OBJECTIFS**

Nous voulons, par ce travail, colliger rétrospectivement tous les patients connus par notre consultation d'Immunologie clinique et pour lesquels nous avons retenu un diagnostic d'angéite primaire du SNC.

Les objectifs sont :

- de caractériser notre collectif de patients sur le plan démographique, clinique, biologique, radiologique et thérapeutique.
- de préciser la démarche diagnostique aboutissant au diagnostic de suspicion de PACNS chez nos patients.
- de comparer notre collectif avec celui de la littérature.
- de proposer une aide à la prise en charge et au traitement des patients avec une PACNS, ceci sur la base des données de la littérature et celui de notre expérience.

## **3. PATIENTS ET METHODES**

### **3.1 Cohorte de patients**

Nous avons colligé rétrospectivement tous les patients pour lesquels des consultations ont été demandées à la division d'Immunologie et d'Allergologie entre Janvier 1992 et Décembre 2001 et pour lesquels le diagnostic de PACNS a été retenu. Les patients étudiés, tous adultes, ont été hospitalisés à l'Hôpital Cantonal Universitaire de Genève (HUG) dans les services de neurologie, neurochirurgie ou de médecine interne.

### **3.2 Période d'observation (janvier 1992-décembre 2001)**

L'étude des cas s'est faite sur les données contenues dans les dossiers de la Division d'Immunologie clinique et Allergologie. Pour un patient il a été possible d'obtenir des informations sur l'évolution clinique auprès de son médecin traitant.

### **3.3 Critères retenus pour le diagnostic d'angéite primitive du SNC**

A défaut d'un consensus international sur des critères diagnostiques précis de PACNS, nous avons retenus des signes cliniques neurologiques focaux ou diffus compatibles, des examens neuroradiologiques (IRM, angio-IRM, artériographie cérébrale) compatibles avec des lésions de vascularite du SNC, l'absence de signes cliniques ou biologiques en faveur d'une maladie inflammatoire systémique atteignant les vaisseaux et l'absence d'éléments en faveur d'une source emboligène vasculaire proximale ou cardiaque. La biopsie cérébrale lorsque qu'elle a été effectuée restant notre examen de référence pour assurer le diagnostic.

### **3.4 Paramètres démographiques**

L'âge au début de la maladie et le sexe du patient ont été pris en considération.

### **3.5 Paramètres cliniques**

Les paramètres cliniques suivants ont été étudiés :

- signes ou symptômes d'atteinte du SNC
- signes ou symptômes liés à l'atteinte des tissus ou organes autres que le SNC
- symptômes généraux (état fébrile, perte pondérale, perte d'appétit)
- délai pour l'établissement d'un diagnostic (délai entre le premier symptômes et l'attribution du diagnostic)

### **3.6 Paramètres biologiques (laboratoire)**

Les paramètres biologiques suivants ont été étudiés : FSC (formule sanguine complète), crase sanguine, VS (vitesse de sédimentation), CRP (protéine C réactive), chimie hépatique et rénale, bilan phospho-calcique, ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine), LCR (liquide céphalorachidien), bilan immunologique (effectué dans un laboratoire accrédité).

- anémie (hémoglobine < 12 g/L pour les femmes et 14 g/L pour les hommes)  
leucocytose et déviation gauche

- trouble de la crase (PTT < 25 secondes ou > 32 secondes, Quick < 80 %)
- syndrome inflammatoire (VS > 20 mm/h et/ou CRP > 3 mg/L)
- recherche et typisation des ANCA (anticorps contre le cytoplasme des neutrophiles de type P-ANCA : périnucléaire ou C-ANCA : cytoplasmique en immunofluorescence et spécificité MPO ou PR-3 par ELISA)
- recherche du FAN (facteur antinucléaire), des anticorps anti-DNAn, anti-nucléoprotéines, du FR (facteur rhumatoïde), des cryoglobulines et des complexes immuns
- immunoélectrophorèse sérique et urinaire, dosage d'immunoglobulines
- dosage du complément (CH50, C3, C4, C3d)
- recherche d'anticorps antiphospholipides (anticoagulant lupique, anticardiolipines et  $\beta$ 2GP1)
- sérologies des hépatites B et C, VDRL
- $\beta$ 2-microglobuline
- LCR (répartition cellulaire, cytologie, protéine, glucose, bandes oligoclonales, FAN, ECA)
- sédiments urinaire (protéine, morphologie érythrocytaire, cylindres)

### 3.7 Paramètres radiologiques

Les paramètres radiologiques suivants ont été étudiés :

- le CT (tomographie computerisée)
- l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale
- l'angiographie cérébrale conventionnelle
- l'imagerie par résonance magnétique cérébrale avec séquences angiographiques

### 3.8 Attitude thérapeutique

Les traitements proposés, leur efficacité ainsi que les effets secondaires rencontrés ont été répertoriés.

## 4. RESULTATS

### 4.1 Age au début de la maladie et sexe

L'âge moyen lors du début de la maladie était de 53.3 ans avec une dispersion d'âge allant de 32 à 69 ans (tableau 11). On retrouve 6 femmes atteintes pour 2 hommes.

### 4.2 Délai pour l'établissement du diagnostic

Le délai moyen pour l'établissement du diagnostic était de 31.2 mois (médiane 5 mois) avec une variation de 1 semaine à 15 ans (tableau 11).

### 4.3 Signes et symptômes présentés par notre collectif de patients (tableau 11)

Les symptômes généraux sont rares. En effet en dehors d'une asthénie inhabituelle chez 12.5 % (1/8) de nos patients, il n'est pas retrouvé d'état fébrile, de perte pondérale ou de perte d'appétit.

Les symptômes et signes neurologiques retrouvés sont focaux, ou de type encéphalopathie diffuse associant plusieurs territoires cérébraux. Ces 2 types de présentation sont le plus souvent associées.

Les céphalées sont fréquentes, de caractère, d'intensité et de localisation variables. Elles sont retrouvées chez 75 % (6/8) de nos patients. Dans 25 % des cas (2/8) elles ont été le prodrome de manifestations neurologiques plus bruyantes (crise comitiale, syndrome sensitivo-moteur, aphasia sensitivo-motrice).

Les troubles cognitifs répertoriés sont multiples associant le plus souvent des troubles mnésiques.

Dans 62.5 % des cas (5/8) les symptômes initiaux se sont présentés sous forme d'accidents vasculaires cérébraux avec hémiparésies sensitivo-motrices unilatérales dans 4/5 des cas et bilatérales dans 1/5 cas. On retrouve des troubles phasiques du type Wernicke ou de de Broca dans 63.5 % des cas (5/8) ; ils sont associés dans 4/5 des cas à un hémisynndrome sensitivo-moteur. Dans 1/5 des cas l'aphasia était associée à une clonie de l'hémiface. Les symptômes sont transitoires lorsqu'il s'agit d'aphasia mais souvent récurrents. Lorsqu'il y a des troubles sensitivo-moteurs aux membres ils sont régressifs et ont tendance à récidiver en absence de traitement.

Dans 37.5 % des cas (3/8) on a observé une atteinte oculaire ou oculomotrice. Il s'agissait d'une hémianopsie homonyme latérale gauche dans un cas, d'une baisse d'acuité visuelle bilatérale subite sur œdème papillaire et hémorragies en flammèches dans un autre cas, puis d'une parésie du VI à gauche dans le dernier cas.

Dans 37.5 % des cas (3/8) la présentation des symptômes s'est faite sous forme d'une crise comitiale de type grand mal. Dans 1 cas elle a été suivie d'un état de mal épileptique et dans un autre cas on a observé des crises partielles récidivantes. Dans ce dernier cas les symptômes étaient associé à un hémisynndrome sensitivo-moteur.

A noter qu'en dehors d'une HTA (cas 4), d'une cupulolithiase (cas 2) et d'une hypothyroïdie sans auto-anticorps (cas 5) nous n'avons pas relevé de co-morbidités nouvelles associées à la symptomatologie neurologique. Les effets secondaires du traitement instauré étant répertoriés plus loin (paragraphe 3.10).

#### 4.4 Laboratoire (tableau 13)

La formule sanguine est sans particularités dans 6/8 des cas. Dans 1/8 cas on a observé une leucocytose à 12.4 g/l sans déviation gauche, d'évolution spontanément favorable. Dans ce cas le diagnostic différentiel d'abcès cérébral avait été évoqué sur la base de la biopsie (tissu de granulation) mais n'avait pas pu être documenté malgré un complément de bilan. Dans 1/8 cas on relève une anémie à 12.1 (homme) normochrome, normocytaire de résolution spontanée.

Sur le plan de la crase, on relève un PTT court dans 2/8 des cas et allongé dans 1/8 des cas. Dans ce dernier cas le recherche d'anticorps anti-phospholipides s'est révélée négative. Les anticorps anti-phospholipides ont été recherchés dans 4 autres cas et étaient également négatifs (5/5). Dans 2 cas, le facteur VIII, témoin d'une activation endothéliale vasculaire, a été demandé. Il était pathologique dans un cas, associé à un PTT court. Dans l'autre cas il était dans les normes, tout comme le PTT. Une bilan de thrombophilie par la recherche d'un déficit en protéine S, C, antithrombine, de la résistance à la protéine C activée, de la mutation du facteur II et le dosage de l'homocystéinémie se sont avérés normaux dans 2/2 cas. Dans 3/8 cas la VS est légèrement supérieure à 20 mm/h et est accompagnée dans 2 cas d'une CRP > 3 (tableau 13). Le cas 4, pour lequel le diagnostic différentiel d'abcès cérébral avait été discuté, associe la leucocytose observée et l'augmentation discrète de ces deux paramètres inflammatoires.

La chimie ne montre dans son ensemble pas d'anomalies. Les bilans phosphocalciques sont normaux. On relève chez une patiente une hypercholestérolémie avec augmentation modérée du taux de LDL cholestérol.

Le bilan immunologique montre chez 1/8 cas un FAN augmenté significativement à 1/640 d'aspect moucheté avec un dépistage en anti-nucléoprotéine négatif. Les complexes immuns ont été mesurés chez 4 personnes et se révèlent augmentés dans 2/4 cas. Les ANCA (anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles) et le facteur rhumatoïde sont négatifs chez les 8 patients. Dans 1/8 cas les IgA sont augmentées et dans 1/8 cas les IgG sont diminuées. Le LCR est pathologique dans 25 % des cas (2/8) sous la forme d'une protéinorachie modérée associée à une hypergammaglobulinémie dans 1 cas et une pléocytose lymphocytaire avec hypergammaglobulinémie dans l'autre cas. A noter l'absence de distribution oligoclonale dans les 2 cas.

En résumé, sur le plan de la biologie on remarque dans notre collectif de PACNS la possibilité d'un syndrome inflammatoire discret, l'absence d'atteinte évolutive de la formule sanguine, l'absence d'anomalies évocatrices d'une maladie systémique inflammatoire au bilan immunologique et un LCR inflammatoire dans 25% des cas.

#### 4.5 Neuroimagerie (tableau 12)

**Le CT cérébral** a été effectué dans 62.5 % (5/8) des cas. Dans un cas (cas 8) il a été effectué 1 semaine après l'initiation des symptômes et était sans anomalie alors que l'IRM montrait un accident pontique G récent et une prise de contraste vasculaire. Dans le cas 6 le CT montrait une lésion nodulaire prenant le contraste dans une zone hypodense au niveau de la région cortico-sous-corticale interhémisphérique frontale D évoquant un processus expansif. L'IRM ne donnait ici pas d'information complémentaire. Le cas 4 se présentait avec une image en cocarde temporale G prenant fortement le contraste qui était également compatible avec un processus expansif. Le cas 5 montrait de multiples hypodensités de la substance blanche périventriculaire et cortico-sous-corticale sans réhaussement après injection de produit de contraste. L'IRM, non injecté, ne donnait ici pas d'information complémentaire. Dans le cas

7, le CT montrait une hypodensité frontale G compatible avec un accident vasculaire cérébral. L'IRM démontrait ici de multiples lésions.

**L'IRM cérébrale** effectuée chez nos 8 patients est anormale. Chez 62.5 % des cas (5/8) on retrouve en séquence pondérée en T2 de multiples petites lésions bilatérales réparties dans la région cortico-sous-corticale (5/5) auxquelles sont associées des lésions de la substance blanche (3/5). Ces lésions se réhaussent après injection de produit de contraste dans 4/5 cas. Dans 1/4 cas la prise de contraste est également leptoméningée. Dans 1/8 cas on retrouve une image compatible avec un processus expansif et dans 2/8 cas une image d'AVC constitué associée dans 1/2 cas à des lésions multiples.

**L'angiographie conventionnelle** a été effectuée dans 75 % des cas (6/8). Dans 1 des cas ou elle n'a pas été réalisée (1/2), une angio-IRM avait été effectuée à la place et montrait des lésions vasculaires compatibles avec une PACNS. Dans l'autre cas (1/2) il n'avait été effectué ni angiographie ni angio-IRM dans l'évaluation initiale. L'angiographie conventionnelle montrait des anomalies dans 66 % des cas (4/6). On retrouvait des irrégularités des vaisseaux distaux sur plusieurs territoires dans 3/4 cas et dans 1/4 cas des sténoses de plusieurs vaisseaux proximaux. Lorsqu'une angio-IRM et une angiographie conventionnelle avaient été effectuées dans le même temps (2/8 cas), cette dernière n'avait pas montré de supériorité. L'angio-IRM permettait de plus dans 1/2 cas d'apporter des informations supplémentaires en permettant de visualiser une prise de contraste des gros troncs vasculaires (tronc basilaire, a. cérébelleuse post et a. cérébrale post) après gadolinium (cas 8).

En résumé, sur le plan de la neuroradiologie, on retrouve des images évoquant un processus expansif (2/8), d'autres présentent des lésions multifocales cortico-sous-corticales ou de la substance blanche évoquant une encéphalopathie diffuse (5/8) et finalement des images focales d'AVC associée ou non à une image d'encéphalopathie diffuse (2/8). Lorsqu'il y a une prise de contraste, elle est essentiellement parenchymateuse et à une reprise leptoméningée. Dans 2/5 cas où le scanner a été effectué, l'IRM donnait des informations supérieures. L'angiographie et/ou l'angio-IRM étaient normales dans 2 cas (cas 5 et 7) où les lésions IRM étaient suggestives du diagnostic de PACNS.

#### **4.6 Biopsie cérébrale (tableau 12)**

La biopsie cérébrale a été effectuée dans 62.5 % (5/8) des cas. Elle n'a été concluive pour une PACNS que dans 20 % des cas (1/5). Dans les 4 cas restants, 2 biopsies n'ont pas montré d'anomalies et 2 autres ont montré des anomalies non spécifiques. Les études immunohistochimiques effectuées sur ces dernières n'ont pas amené de renseignements supplémentaires.

Le site des biopsies étaient divers mais toujours effectués (5/5) sur des lésions radiologiquement actives. Dans 80 % (4/5) cas on avait procédé à une craniotomie et dans 1/5 cas à une biopsie stéréotaxique. Le seul diagnostic de PACNS avait été retenu avec cette dernière procédure sur la base d'un infiltrat inflammatoire vasculaire périadventiciel avec présence de granulome autour du vaisseau (cas 6).

#### **4.7 Traitement initial instauré (tableau 11)**

Un traitement immunosuppresseur a été instauré chez 87.5 % (7/8) des patients. Il a été initié dans 3/4 cas avant la biopsie cérébrale (le cas 6 où le diagnostic de PACNS est retenu par l'histologie étant inclus). Le cas restant (cas 2) ayant bénéficié d'une biopsie plusieurs mois

après l'initiation d'un traitement stéroïdien et ceci en raison de l'apparition de nouvelles lésions IRM radiologiquement actives, sous traitement. Le traitement initié dans ces 7/8 cas se composait de pulses de méthylprednisolone suivi de Prednisone à raison de 1 mg/kg/j. Dans 6/7 cas, un traitement d'azathioprine (2 mg/kg/j) a été introduit afin de consolider le traitement et épargner les stéroïdes. Dans 2/6 cas l'azathioprine mal tolérée a été stoppée ou remplacée. Une fois le méthotrexate à petites doses (7.5 mg / semaine) a pris le relais au décours et dans l'autre cas les corticostéroïdes seuls ont été poursuivis jusqu'au sevrage. Un traitement de cyclophosphamide pulsé a été introduit en association à la Prednisone dans 3/8 cas. Dans 1/3 cas il a été introduit en raison d'une évolution clinique non satisfaisante (résistance) sous un traitement associant corticostéroïdes et azathioprine. Dans un autre cas il est également initié au décours lors d'une récurrence clinique et radiologique de la maladie après sevrage des corticostéroïdes. Dans le cas restant, il a été rapidement initié après la récurrence des symptômes, alors qu'une révision des coupes histologiques permettait de poser le diagnostic de PACNS. Le cas 4 est celui qui n'a pas bénéficié de traitement immunosuppresseur. En effet, la présentation radiologique initiale évoquait une néoplasie ou un abcès et la clinique a été initialement d'évolution favorable sous un traitement anti-épileptique isolé. Le diagnostic de PACNS est cependant fortement suspecté en regard des irrégularités angiographiques cérébrales, du LCR pathologique et de l'évolution clinique à posteriori (voir description cas).

Dans les traitements supplémentaires introduits on note des antiépileptiques dans 4/8 cas, un traitement d'immunoglobulines intraveineuses à doses substitutives dans 1/8 cas, un traitement d'aspirine (2/8) à petites doses, un traitement anti-hypertenseur dans 1/8 cas, une prophylaxie à base d'isoniazide dans 1/8 cas en raison d'un Mantoux positif, une anticoagulation par coumarines dans 1/8 cas pour une fibrillation auriculaire, un traitement antimycotique en raison d'une candidose buccale (1/8), une substitution thyroïdienne pour une hypothyroïdie (1/8), un traitement anti-diabétique oral (1/8), une insulinothérapie initiale (1/8) sous traitement de corticostéroïdes, un traitement de statines pour une hypercholestérolémie (1/8), une substitution vitamino-calcique pour la prophylaxie anti-ostéoporotique dans 7/8 cas et un traitement prophylactique de biphosphonates iv dans 1/8 cas. Une prophylaxie anti-PCP et antitoxoplasmose par co-trimoxazole a été introduite dans 1/8 cas (cas 2). Pour finir, une protection gastrique a été administrée dans 5/8 cas.

#### **4.8 Evolution clinique**

Le temps de suivi moyen de notre collectif de patients est de 3.3 ans avec des extrêmes allant de 4 mois à 6.5 ans. Nous sommes restés sans nouvelles du cas 6 depuis avril 1997 date à laquelle une IRM cérébrale était sans particularités. Au 1.12.2001, nous ne relevons par ailleurs aucun décès sur les 7/8 autres cas.

Dans 5/8 cas, l'évolution sous traitement de corticostéroïdes avec ou sans azathioprine a été suivie d'une rechute clinique avec ou sans lésions IRM nouvelles associées lorsque les corticostéroïdes ont été sevrés ou stoppés. Une reprise ou une augmentation des dosages de Prednisone a permis dans les 5 cas d'améliorer les symptômes. Dans 2/5 cas, des pulses de cyclophosphamide ont été adjoints et ont permis une régression complète et durable des symptômes. Dans un autre de ces 5 cas (cas 1), l'arrêt du traitement de corticostéroïdes et azathioprine après 3.5 ans n'a pas été suivi d'une rechute clinique. A cette époque la mise en évidence d'une cause potentielle d'embols cérébraux a motivé pour ce dernier un traitement anticoagulant. Le dernier de ces 5 cas (cas 6) présentant une rechute clinique a bénéficié de l'adjonction de méthotrexate avec une disparition complète des symptômes.

#### **4.9 Morbidité liée aux procédures diagnostiques invasives**

L'angiographie cérébrale a été effectuée chez nos patients sans complication.

Dans un cas (1/8), une crise de mal partiel associée à une aphasie a été attribuée à une cicatrice induite par la biopsie cérébrale. Dans un autre cas cette possibilité a également été évoquée suite à la survenue d'une crise comitiale inaugurale de type grand mal plusieurs mois après la biopsie. Dans 12.5 % (1/8) cas on a relevé la description d'un petit hématoème cortical au lieu de biopsie sur l'imagerie de contrôle.

Nous n'avons pas relevé de complications lors des ponctions lombaires, de l'IRM avec ou sans séquences angiographiques et du CT cérébral.

#### 4.10 Morbidité liée au traitement immunosuppresseur (tableau 11)

Les complications liées aux traitements sont en grande majorité en relation avec l'utilisation de **corticostéroïdes** au long cours.

On retrouve dans 25 % (2/8) des cas une ostéopénie de modérée à sévère sous substitution vitamino-calcique. Dans les 2 cas, une indication à des biphosphonates a été posée mais introduite finalement que chez une patiente et sous forme de perfusion trimestrielle d'Arédia. La deuxième patiente a refusé en raison de troubles digestifs non précisés.

Dans 25 % (2/8) des cas on relève un diabète cortico-induit ayant nécessité l'introduction d'un traitement antidiabétique par antidiabétiques oral introduit après plusieurs mois de corticothérapie chez un patient, et une insulinothérapie initiée en début de traitement sous hautes doses de corticostéroïdes chez un autre patient.

Dans 1/8 cas on note des signes cutanés d'imprégnation cortisonique avec un faciès cushingoïde, une buffalo hump, une obésité tronculaire et des vergetures pourpres abdominales.

Dans 1/8 cas on note également une diminution des IgG le plus probablement en relation avec le traitement de corticostéroïdes difficile à sevrer chez cette patiente présentant des récurrences répétitives de sa maladie. Dans ce cas particulier, une substitution par immunoglobulines intraveineuses a rapidement été initiée en raison de la présence concomitante d'une forme atypique de maladie pulmonaire à *Pneumocystis carinii*. A noter que cette patiente présentait également une lymphopénie.

Nous n'avons pas relevé de problèmes de cataracte cortico-induite chez les patients ayant bénéficié d'un contrôle ophtalmologique spécialisé plusieurs mois après l'initiation de la corticothérapie (3/5) ni de problèmes nouveaux d'HTA.

Une hépatite médicamenteuse sur **azathioprine** a également été répertoriée chez une patiente (1/8), alors que des diarrhées ont motivé l'arrêt d'**azathioprine** chez un autre patient (1/8).

Le **cyclophosphamide** lorsqu'il a été utilisé (3/8) a été bien toléré sans problèmes infectieux, sans toxicité vésicale ou hématologique à court terme.

## 5. DISCUSSION

### 5.1 Caractérisation de notre collectif de patient et comparaison avec la littérature

**La clinique** présentée par notre collectif est comparable à celle décrite dans la littérature ; elle est très protéiforme. Elle associe des symptômes et signes neurologiques se présentant de manière focale, des manifestations de type encéphalopathie diffuse ou les deux tableaux à la fois. Des céphalées, de type variable, sont également fréquemment retrouvées.

Sur le plan **biologique** on remarque le faible pourcentage d'anomalies au LCR (25%) en comparaison avec la littérature (50-90%). Il est difficile d'expliquer ce résultat si ce n'est par le nombre obligatoirement restreint de PACNS colligées dans notre étude. Le reste du laboratoire est similaire à celui décrit habituellement dans les PACNS. La caractéristique principale du bilan biologique étant la négativité des marqueurs de maladies inflammatoires systémiques ou de maladies auto-immunes. A noter cependant une élévation du facteur VIII de la coagulation dans 1/2 cas où il a été dosé et qui pourrait être le témoin d'une inflammation vasculaire. La sensibilité de cette mesure est inconnue mais mériterait d'être précisée à l'avenir ; elle pourrait effectivement trouver une utilité comme marqueur d'activité de la maladie (79, 80, 81).

**Les examens neuroradiologiques effectués** chez nos patients confirment la sensibilité supérieure de l'IRM par rapport au CT cérébral et à l'angiographie. L'IRM se révèle anormale dans tous les cas inclus (8/8), alors que l'angiographie ou l'angio-IRM est anormale dans un nombre inférieur de cas (5/7). Ces dernières constatations viennent renforcer l'opinion des auteurs qui mettent en avant, comme nous, la supériorité de l'IRM par rapport à l'examen angiographique pour le diagnostic de PACNS. Nous sommes d'avis que l'IRM est effectivement le meilleur examen de dépistage, en raison de sa sensibilité supérieure démontrée par plusieurs études (tableau 14), mais aussi parce qu'il s'agit d'un examen non invasif auquel on peut également adjoindre des séquences angiographiques. Comme on l'a vu, le couplage d'une IRM négative à une analyse du LCR normale a une valeur prédictive négative maximale. Pratiquement, notre casuistique a été sélectionnée sur la base d'une clinique et d'une IRM pathologique suggestives et une analyse du LCR a été effectuée dans tous les cas. Du fait que tous nos cas inclus avaient des images IRM pathologiques, cet examen a dans notre étude une sensibilité de 100%. Toutefois, la littérature décrit des cas de vascularites cérébrales documentées histologiquement sans anomalies à l'IRM. Par rapport à l'angio-IRM, l'angiographie conventionnelle est pour l'instant décrite comme supérieure en résolution spatiale surtout lorsque les petits vaisseaux sont atteints. L'angio-IRM nous a cependant permis dans le cas 8, de mettre en évidence une prise de contraste pariétale de gros vaisseaux très suggestive d'une atteinte inflammatoire. Cette information n'étant pas possible avec une angiographie conventionnelle. A noter également, que les anomalies décrites sur les moyens et petits vaisseaux à l'angiographie étaient dans notre casuistique également visibles à l'angio-IRM, ce qui tendrait à démontrer les progrès actuels dans la résolution de l'image avec l'angio-IRM.

Sur le plan **histologique**, sur les 5 biopsies effectuées seule une (20%) est positive pour le diagnostic de PACNS et ceci malgré des prélèvements en zone radiologiquement active dans tous les cas. On aurait pu mettre en cause l'initiation, avant le geste, d'un traitement de corticostéroïdes qui aurait fait disparaître les lésions inflammatoires vasculaires. Cependant, toutes les biopsies sauf une ont été effectuées avant l'initiation du traitement, ce qui rend cette

hypothèse non plausible. On aurait également pu mettre en cause dans ces résultats décevants la méthode de prélèvement. Une biopsie stéréotaxique pouvant s'avérer moins propice à des analyses complémentaires (matériel d'échantillonnage limité). Là encore il est à noter que 4/5 biopsies ont été prélevées après craniotomie et que la seule biopsie ayant pu confirmer le diagnostic de PACNS (cas 6) a été faite par prélèvement stéréotaxique. Ces résultats peu encourageants vont toutefois dans le sens de la littérature qui décrit une sensibilité non optimale de la biopsie pour la PACNS lorsque comparée à l'autopsie. Il est à noter que dans ces relevés la sensibilité est très variable passant de 36% (22) à 83% (21) (tableau 14). Les 36% de la référence 2 ne sont finalement pas si éloignés de nos résultats. Il est difficile de comprendre pourquoi il y a dans la littérature cet écart important dans la sensibilité de ce test. Le nombre limité d'études disponibles et la difficulté intrinsèque de poser le diagnostic de PACNS sont des explications possibles.

Ce qu'on peut également relever dans notre étude, c'est le grand pourcentage d'histologie non conclusive (80 %) en comparaison des 25 % décrit dans la littérature (22). Le rendement de la biopsie a donc été faible; elle n'a pas permis dans notre casuistique de poser d'autres diagnostics en dehors d'une suspicion d'abcès. Ce diagnostic, qui a été évoqué sur la base de la présence d'un tissu de granulation (cas 4) à la biopsie, porte à discussion. Nous sommes en effet très peu convaincu de la pertinence de ce diagnostic en raison de l'évolution spontanément favorable sans traitement antibiotique et de l'absence d'arguments pour un foyer infectieux primaire recherché assidûment chez cette patiente. Les arguments en faveur d'une PACNS dans ce cas sont par ailleurs nombreux ; le LCR, l'IRM et l'angiographie sont tous pathologiques. La présentation clinique sous forme d'une crise comitiale et sa récurrence, bien qu'attribuée à une cicatrice après biopsie, en absence de traitement, sont également en faveur de ce diagnostic.

Comment expliquer cependant le rendement aussi faible de nos biopsies. Nous aurions, comme déjà exprimé, pu avancer la quantité insuffisante de matériel prélevé dans une pathologie qui est de nature segmentaire. On comprend qu'un échantillonnage insuffisant puisse conduire à des interprétations insuffisantes et à des diagnostics erronés par l'impossibilité de compléter les investigations, immuno-histochimiques par exemple. La spécificité de la biopsie se trouvant ainsi réduite. En effet, nous avons relevé un cas dans la littérature (33) illustrant ces propos. Une biopsie stéréotaxique mettant dans ce cas en évidence un infiltrat lymphocytaire périvasculaire avait abouti initialement à un diagnostic de PACNS. L'évolution clinique défavorable sous un traitement stéroïdien avait par la suite conduit à effectuer une nouvelle biopsie par craniotomie, ce qui a permis de poser le diagnostic définitif de lymphome primaire du SNC. Le cas 6 de notre collectif, seul cas documenté histologiquement par biopsie stéréotaxique, a nécessité une reprise des coupes histologiques en raison de l'évolution clinique et radiologique défavorable sous un traitement stéroïdien à minima. Initialement il avait été décrit un infiltrat lymphocytaire périvasculaire alors que la révision du matériel appuyait le diagnostic de PACNS en mettant en évidence une atteinte vasculaire inflammatoire en partie granulomateuse. Contrairement au cas cité de la littérature (33), dans notre cas il n'a pas été nécessaire de prélever à nouveau du matériel pour poser définitivement un diagnostic. Ce cas est une bonne illustration de la nécessité d'aborder les suspicions de PACNS par une approche multidisciplinaire ou le pathologiste devra être intégré dans la discussion. Il faudra également tenir compte du fait que plusieurs pathologies, d'approche thérapeutique différente, peuvent coexister comme l'attestent les quelques cas rapportés d'association de maladie d'Alzheimer ou d'angiopathie amyloïde cérébrale avec la PACNS (82, 83). Dans les cas d'absence de réponse thérapeutique, il sera important de se reposer la question de l'exactitude du diagnostic et ne pas hésiter à effectuer de nouveaux examens invasifs malgré leur rendement non optimal.

En regard de la faible sensibilité de la biopsie dans notre collectif, il est donc opportun de se poser la question si ce geste peut trouver une indication alternative dans la démarche

diagnostic de nos suspicions de PACNS, ceci sachant que la morbidité liée à cette procédure est de 1%. Quand l'histoire clinique suggère la possibilité d'une PACNS, les deux examens principaux, non ou peu invasifs, c'est-à-dire l'IRM cérébrale et l'angiographie ne peuvent que fournir des images suggestives de vasculite qui ne sont en aucun cas spécifiques. Puisque des tumeurs, des infections cérébrales ou d'autres processus inflammatoires du SNC peuvent s'exprimer par des images neuroradiologiques similaires à la PACNS, il devient impératif, lorsque l'évolution clinique est défavorable, d'effectuer une biopsie cérébrale et ceci malgré la faible sensibilité de cet examen. Pour évaluer l'impact de la biopsie dans ce contexte clinico-biologique il est nécessaire d'organiser des études multicentriques.

**L'évolution clinique** de nos patients montre une rechute de la maladie dans 62.5 % (5/8) des cas, ce qui est nettement supérieur aux résultats publiés par Hajj-Ali (78) qui avançait un chiffre global de 29%. Les rechutes sont bruyantes, se manifestant quasi exclusivement sous forme de symptômes focaux (syndrome déficitaire, crise comitiale) ce qui concorde avec la littérature. A l'opposé, on note dans notre casuistique, l'absence de rechutes fatales. Lorsqu'on examine les causes potentielles de récurrence, on s'aperçoit que dans plusieurs cas, le traitement de corticostéroïdes était soit insuffisamment dosé, soit stoppé de manière prématurée puisqu'une reprise plus soutenue de celui-ci ou sa majoration amenait à une résolution des symptômes (cas 1, 2, 5, 6). L'adjonction d'azathioprine comme traitement d'épargne des corticostéroïdes et de consolidation ne s'est pas avérée aussi bénéfique qu'espérée. En effet, sur les 6 patients à qui il a été proposé, seuls 2 en ont bénéficié. (2 ont dû stopper en raison d'une intolérance, 2 ont nécessité des pulses de cyclophosphamide en raison d'une résistance). L'impact de l'azathioprine dans la PACNS est peut-être plus modéré qu'espéré initialement. Partant de cette constatation, on pourrait expliquer le taux de récurrence important de notre collectif.

A noter que le méthotrexate (à petites doses) adjoint aux corticostéroïdes a pu supplanter à son avantage l'AZA non tolérée par le patient 5. Cette substance mériterait par conséquent qu'on s'y intéresse un peu plus dans notre approche thérapeutique de la PACNS dans une optique de consolidation du traitement et d'épargne des corticostéroïdes.

Alors que Lanthier (23) différencie le pronostic des cas pédiatriques selon la taille des vaisseaux atteints (moyens et gros calibres de mauvais pronostic et petits de bon pronostic) il est difficile chez nos patients adultes de faire cette distinction. Seul le cas 8 s'est présenté avec une atteinte des gros vaisseaux et bien que le suivi est encore limité dans le temps, l'évolution sous un traitement immunosuppresseur peu agressif (corticostéroïdes) est tout à fait favorable. La possibilité d'une infection à VZV comme facteur à l'origine de l'angéite et la mise en place d'un traitement d'acyclovir dans ce cas, ne permet toutefois que difficilement une comparaison avec les PACNS pédiatriques atteignant les gros vaisseaux qui sont décrites d'évolution défavorable par cet auteur.

Si on devait faire usage du terme d'angiopathie aiguë bénigne proposé par Calabrese (10), les cas 4 et 8 pourraient être mis en avant. En effet, il s'agit de femmes jeunes présentant des anomalies à l'angiographie et dont l'évolution clinique est monophasique et rapidement favorable sans nécessité d'un traitement immunosuppresseur agressif. Comme on l'a vu précédemment, des réserves peuvent être émises sur cette entité dont l'évolution avec le recul peut s'avérer moins bénigne que prévue (19). Le cas 4 avec un recul de 1.5 ans sans récurrence des symptômes pourrait toutefois entrer dans ces considérations nosologiques.

Notre étude est limitée par son caractère rétrospectif, le petit collectif de patients colligés et l'absence d'uniformité dans les procédures diagnostiques utilisées. Elle a néanmoins le mérite de mettre l'accent sur la difficulté que revêt la prise en charge de patients suspects d'une PACNS. Elle permet également d'aboutir à une proposition de démarche diagnostique basée sur l'utilisation de tests non invasifs, et de proposer quelques lignes directrices dans la prise

en charge thérapeutique, ceci en tenant compte des données récentes de la littérature (voir ci dessous).

## 5.2 Proposition d'une démarche diagnostique

L'évaluation de patients présentant des symptômes évocateurs d'une angéite primaire du SNC nécessiterait de suivre une classification avec des critères diagnostiques précis. Puisque l'absence de consensus international rend cette démarche difficile, il est important que la première étape se base sur un bilan général (tableau 15) permettant d'écarter les nombreuses affections mimant des signes cliniques ou radiologiques d'une angéite cérébrale. La seconde étape doit chercher à différencier la PACNS, les vasculites systémiques primaires (nécrosantes, granulomateuse, etc.) avec atteinte du SNC et les vascularites secondaires à une maladie systémique (connectivite, sarcoïdose, etc.) (tableau 1). Lorsqu'on est certain du caractère primaire de l'angéite, il est raisonnable de se reposer la question du mécanisme présumé de l'atteinte artérielle cérébrale : « angéite vraie » versus angiopathie aiguë bénigne qui est de bon pronostic et ne nécessitera pas de traitement agressif le plus souvent pour la plus part des auteurs. Si le diagnostic posé est celui d'angéite primaire du SNC, une biopsie cérébrale et leptoméningée sur une lésion si possible active radiologiquement se justifie en cas de maladie évolutive; elle devrait se faire avant l'initiation d'un traitement immunosuppresseur pour ne pas diminuer la sensibilité de l'examen. Ce geste ne devrait être effectué qu'en présence d'une anomalie du LCR ou de l'IRM. En effet, la normalité de ses deux examens exclue quasiment une angéite primaire du SNC (forte valeur prédictive négative) (10, 33, 34). La décision de faire une biopsie dont la sensibilité reste limitée dans la PACNS, devrait être indépendante des résultats de l'artériographie, qui peut être normale lorsque l'angéite ne touche que les petites artères. Lorsqu'on désire privilégier des examens non invasifs, un algorithme réaliste devrait s'articuler sur les résultats de l'IRM cérébrale (avec séquences angiographiques) et du LCR (tableau 16). La décision de recourir à des examens invasifs (angiographie, biopsie) devra intégrer la clinique à tout moment de l'évolution de la maladie (tableau 16).

## 5.3 Proposition d'une démarche thérapeutique

Puisque nous avons vu que le traitement de la PACNS ne s'appuie pas sur des études contrôlées, il nous apparaît utile de proposer quelques lignes directrices. Pour cela, il est nécessaire de distinguer deux cas de figures. Le traitement initial, lorsque la démarche diagnostique est entreprise pour la première fois et celui des rechutes cliniques.

### Proposition de traitement initial

La décision de débiter un traitement immunosuppresseur agressif doit intégrer la grande hétérogénéité des présentations cliniques. Il faudra également tenir compte du fait que le pronostic de cette maladie n'est dans l'ensemble pas uniformément sombre (10, 27). Certaines formes de PACNS, comme on l'a relevé dans la littérature et dans notre expérience, ne nécessiteront pas de traitement immunosuppresseur et l'évolution sera favorable et monophasique. Il sera donc en général nécessaire de compléter la démarche diagnostique à la recherche de la cause de l'atteinte du SNC. Cette attitude aura l'avantage de ne pas diminuer le rendement de certains examens (biopsie, si envisagée) et surtout de ne pas exposer le patient à des risques majeurs de complications infectieuses si un germe devait être identifié. En conséquence, un traitement d'emblée par des corticostéroïdes (méthylprednisolone 500-

1000 mg/j sur 3-5j) puis du cyclophosphamide (iv ou p.os) ne se justifie qu'en cas de maladie de présentation rapidement progressive (84, 85) ; il sera associé à des traitements antimicrobiens tant qu'une cause infectieuse n'a pas été écartée définitivement. La poursuite du traitement devra se baser sur un degré élevé de suspicion de PACNS et intégrer la démarche diagnostique.

#### Traitement en cas de rechute

Le cas de figure de la récurrence des symptômes après avoir posé le diagnostic est d'approche différente. Ici, la démarche diagnostique a le plus souvent abouti, et la suspicion de PACNS, est forte. Les autres diagnostics différentiels ayant en principe été écartés, en particulier celui d'infection cérébrale, bien qu'une infection favorisée par la corticothérapie puisse être considérée.

Ici, la récurrence des symptômes en absence de traitement ou l'absence de réponse à un traitement initial de corticostéroïdes isolé bien conduit (dosages et durée adéquats) nécessite une thérapeutique agressive par la reprise d'un traitement stéroïdien systémique en association avec un traitement de cyclophosphamide selon les modalités discutées en 1.6. En phase d'entretien, le choix d'un immunosuppresseur moins toxique tel que l'azathioprine est pour l'instant préféré dans notre pratique quotidienne. D'autres immunosuppresseurs tel que le méthotrexate ou le MMF pourrait être préconisés en première intention ou en cas de toxicité à l'azathioprine.

L'initiation d'un traitement antiagrégant et des conseils d'éviction de tous médicaments vasoconstricteurs seront également judicieux.

## 6. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

L'angéite primaire du SNC reste une entité rare, avec une incidence probablement inférieure à 1 :2 millions (9), de clinique variable et pour laquelle il n'existe pas de tests diagnostiques définitifs en dehors de la biopsie cérébrale. L'absence d'inflammation systémique et d'auto anticorps spécifiques restent une caractéristique essentielle de la maladie. Il n'y a pour l'heure actuelle aucun consensus sur l'utilisation de l'IRM, de l'angiographie ou de la biopsie cérébrale pour le diagnostic d'une PACNS (41). Certains auteurs mettent en avant la valeur prédictive négative de l'IRM (37) surtout en combinaison avec un LCR normal, d'autres relèvent la sensibilité élevée de l'angiographie ainsi que son utilité dans le suivi de la progression de la maladie (36), alors que d'autres auteurs recommandent une biopsie cérébrale précoce argumentant la faible spécificité de l'angiographie (15, 22). La prise en charge de cette entité est de plus compliquée par l'absence d'études diagnostiques et thérapeutiques conclusives et parfois l'absence de réponse aux traitements proposés. Si l'on accepte le fait qu'il est déraisonnable de débiter à l'aveugle un traitement immunosuppresseur agressif grevé d'une morbidité importante, il paraît justifié de proposer la réalisation d'une biopsie corticale et leptoméningée en zone radiologiquement anormale et active (prise de contraste) dans tous les cas de forte suspicion d'angéite primaire du SNC évolutive, et ceci après avoir éliminé les causes d'angéites secondaires par un bilan complet. Au vu de l'éventail large de diagnostics se présentant avec une clinique et des examens radiologiques similaires, et du pourcentage élevé d'histologies non conclusives, il conviendra dans tous les cas de se reposer fréquemment la question de l'exactitude du diagnostic et de rediscuter de l'indication à de nouveaux tests neuroradiologiques (IRM et/ou angiographie) ou histologiques de contrôle.

**Seule une étude prospective des cas suspects d'angéite cérébrale par imagerie et biopsie cérébrale systématiques sur un nombre significatif de patients permettra d'améliorer la prise en charge de cette maladie dans le futur.** Cette étude ne pourra s'effectuer que dans le cadre d'une étude multicentrique. Bien entendu, il demeurera toujours difficile de proposer une biopsie systématique lorsqu'un diagnostic d'angéite cérébrale posé sur la base de la clinique et d'examen complémentaires non spécifiques semble évoluer de façon favorable sous traitement immunosuppresseur.

En guise de conclusion, on peut dire que lorsqu'une PACNS entre dans le diagnostic différentiel d'une atteinte cérébrale, le plus important est de travailler sur les diagnostics différentiels avant de l'accepter. La décision de débiter un traitement immunosuppresseur agressif devra se baser sur l'évolution clinique et la démarche diagnostique.

## 7. BIBLIOGRAPHIE

1. V. Biousse, MG Bousser. Angéite du système nerveux central en dehors des maladies de système. *Rev Méd Interne* 1998;19 :415-426
2. M. Zuber, J. Blustajn, C. Arquizan, D. Trystram, J.L. Mas, J.F. Meder. Angiitis of the central nervous system. *J. Neuroradiol* 1999;26:101-117
3. E.W. St Clair, R.M. McCallum. Cogan's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 1999;11:47-52.
4. H.S. O'Halloran , P.A. Pearson, W.B. Lee, J.O. Susac, J.R. Berger. Microangiopathy of the Brain, Retina, and Cochlea (Susac syndrome). A report of five cases and a review of the literature. *Ophthalmology* 1998; 105:1038-1044.
5. G.P Pizzolato., R Sztajzel., K. Burkhardt et al. Cerebral vasculitis during FK 506 treatment in a liver transplant patient. *Neurology* 1998;50:1154-1157.
6. J.T. Lie. Primary (granulomatous) Angiitis of the Central Nervous System: A clinicopathologic Analysis of 15 New cases ans a Review of the literature. *Hum Pathol* 1992; 23:164-171.
7. J.T. Lie. Classification and histopathologic spectrum of the nervous system vasculitis. *Neurol Clinics*1997 ;15: 805-819.
8. R.R. Rich. Primary angiitis of the central nervous system. *Clinical Immunology, principles and practice* 1995. Vol 2: 1219-1222.
9. P.M. Moore. Vasculitis of the Central Nervous System. *Curr Rheumatol Rep* 2000;2:376-382.
10. L.H. Calabrese, GF. Duna, JT. Lie. Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1189-1201.
11. L.H. Calabrese, J.A. Malek. Primary angiitis of the central nervous system: report of eight new cases, review of the literature and proposal for diagnostic criteria. *Medecine (Baltimore)* 1988;67:20-39.
12. J.T. Rosenbaum, S. Roman-Goldstein, G.R. Lindquist, R.B. Roenbaum. Uveitis and Central Nervous System Vasculitis. *J of Rheumatol* 1998;25:593-7.
13. H. Cravioto, Feigin I. Non infectious granulomatous angiitis with predilection for the nervous system. *Neurology*1959;9:599:609.
14. L.H. Sigal. The neurologic presentation of vasculitic and rheumatologic syndromes: A review. *Medecine* 1987;66:157-180.
15. T. L. Vollmer, J. Guarnaccia, W. Harrington, S.V. Pacia, O.A.C. Petroff. Idiopathic

- Granulomatous Angiitis of the Central Nervous System. Diagnostic Challenges. Arch Neurol 1993; 50:925-930.
16. P.M. Moore. Diagnosis and management of isolated angiitis of the central nervous system. Neurology 1989;39:167-173.
  17. J.E. Parisi , P.M. Moore. The role of biopsy in vasculitis of the central nervous system. Semin Neurol 1994;14:341-8.
  18. L.H. Calabrese, L.A. Gragg, A.J. Furlan. Benign Angiopathy: A distinct Subset of Angiographically Defined Primary Angiitis of the Central Nervous System. The Journal of Rheumatol 1993;20:2046-2050.
  19. A.R. Woolfenden, D.C. Tong, M.P. Marks, A.O. Ali, G.W. Albers. Angiographically defined primary angiitis of the CNS. Is it really benign ? Neurology 1998; 51:183-188.
  20. L. B. Goldstein, C.T. Chu, L. Gray, C.M. Hulette. Angiographically defined primary angiitis of the CNS: Is it really benign ? Neurology 1999;52: 1302-1303.
  21. C.T. Chu, L. Gray, L.B. Goldstein, C.M. Hulette. Diagnosis of intracranial vasculitis: a multidisciplinary approach. J. Neuropathol Exp Neurol 1998;57:30-38.
  22. A. Alrawi, JD Trobe, M Blaivas, DC Musch. Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system. Neurology 1999; 53:858-860.
  23. S. Lanthier, A. Lortie, J. Michaud, R. Laxer, V. Jay, G. de Veber. Isolated angiitis of the CNS in children. Neurology 2001;56:837-842.
  24. G Riemer, K. Lamszus, R. Zshaber, H.J. Freitag, C. Eggers, G. Pfeiffer. Isolated angiitis of the central nervous system : Lack of inflammation after long-term treatment. Neurology 1999; 52:196-199.
  25. N.B. Fountain, D.A. Eberhard. Primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy: report of two cases and review of the literature. Neurology 1996;46:190-197.
  26. N.B. Fountain, M.B. Lopes. Control of primary angiitis of the CNS associated with cerebral amyloid angiopathy by cyclophosphamide alone. Neurology 1999;52:660-662.
  27. G.F. Duna, T. George, L. Rybicki, L.H. Calabrese. Primary angiitis of the central nervous system: an analysis of unusual presentations (abstract). Arthritis Rheum 1995;38 Suppl 9:S340.
  28. M.M. Katsicas, R. Russo, A. Taratuto, J.Pociecha, M. Zelazko. Primary angiitis of the CNS presenting as a mass lesion in a child. The Journal of Rheumatology 2000; 27:1297-1298.
  29. M.Jonhson, R. Maciunas, P. Dutt, M.E. Clinton, R.Collins. Granolumatous angiitis

- masquerading as a mass lesion. *Surg Neurol* 1989;31:49-53.
30. R. Kumar, E. FM Wijdicks, R.D. Brown Jr, J.E. Parisi, C.A. Hammond. Isolated angiitis of the CNS presenting as subarachnoid haemorrhage. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:649-651.
  31. H.J. Cloft, C.D. Phillips, J.E. Dix, B.C. McNulty, M.T. Zagardo, D.F. Kallmes. Correlation of angiography and MR imaging in cerebral vasculitis. *Acta Radiol.* 1999;40:83-7.
  32. H.R. Beresford, R.A. Hyman, L. Sharer. Self-limited granulomatous angiitis of the cerebellum. *Ann Neurol* 1979;5:490-492.
  33. G.F. Duna, L.H. Calabrese. Limitations of Invasive Modalities in the Diagnosis of Primary Angiitis of the Central Nervous System. *The Journal of Rheumatol* 1995;22:662-7.
  34. J.H. Stone, M.G. Pomper, R. Roubenoff, T.J. Miller, D.B. Hellman. Sensitivities of non invasive tests for the central nervous system vasculitis: a comparison of lumbar puncture, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1994;21:1277-82.
  35. R.W. Hurst, R.I. Grossman. Neuroradiology of the central nervous system vasculitis. *Semin Neurol* 1994;14:320-40.
  36. M. Alhalabi, P.M. Moore. Serial angiography in isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1994;44:1221-1226.
  37. K.G Harris, D.D. Tran, W.J. Sickels, S.H. Cornell, W.T.C Yuh. Diagnosing intracranial vasculitis. The roles of MRI and angiography. *Am J Neuroradiol* 1994;15:317-330.
  38. P. Finelli, H.C. Onyike, D.F. Uphoff. Idiopathic granulomatous angiitis of the CNS manifesting as diffuse white matter disease. *Neurology* 1997;49:1696-9.
  39. E.I. Shoemaker, Z. Lin, A. D. Rae-Grant, B. Little. Primary Angiitis of the central nervous System : Unusual MR Appearance. *AJNR* 1994; 15:331-334.
  40. X. Leclerc, J.Y. Gauvrit, L. Nicol, J.P. Pruvo. Contrast-enhanced MR angiography of the cranial vessels: a review. *Neuroradiol* 1999;41:867-874.
  41. L.H. Calabrese. Primary Angiitis of the Central Nervous System: the penumbra of vasculitis. *J of Reumatol* 2001;38:465-466.
  42. E.E. Williamson, F.E. Chukwudelunzu, J.F. Meschia, R.J. Witte, D.W. Dikson, M.D. Cohen. Distinguishing primary angiitis of the central nervous system from cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Arthritis and Rheum* 1999 ; 42 :2243-2248.
  43. F. Alesch, H. Budka, K. Kitz, W. Koos. Stereotactic biopsy of cerebral lesions. *Wiener Klinische Wochenschrift* 1992; 104:67-72.

44. G. Rodier, F. Derouiche, P. Bronner, E. Cohen. Eales disease with neurologic manifestation: differential diagnosis of multiple sclerosis. Report of two cases. *Presse Med.* 1999 Oct 16;28(31):1692-4.
45. A. Antiguada, JJ Zarranz. Eales' disease involving central nervous system white matter. *Neurologia.* 1994. Aug-Sep;9(7):307-10.
46. M. Daras, A.J. Tuchmann, S. Marks. Central nervous system infarction related to cocaine abuse. *Stroke* 1991;22:1320-1325.
47. L.H. Calabrese, G.F. Duna. Drug-induced vasculitis. *Cur Opin Rheumatol* 1996;8:34-40.
48. L.H. Calabrese. Vasculitis of the central nervous system. *Rheum Dis Clinics North America* 1995;21:1059-1076.
49. J.M. Ferro. Vasculitis of the central nervous system. *J. Neurol* 1998;245:766-776.
50. P.M. Moore. Central nervous system vasculitis. *Curent Opinion in Neurology* 1998;11:241-246.
51. D.W. Giang. Central nervous system vasculitis secondary to infections, toxins and neoplasm. *Sem Neurol* 1994;14:313-19.
52. T.M. Dawson, G. Starkebaum. Isolated Central Nervous System Vasculitis Associated with Hepatitis C infection. *J Rheumatol* 1999;26:2273-6.
53. C. L. Rosen, L. DePalma, A.Morita. Primary Angiitis of the central nervous system as first presentation in Hodgkin's disease: case report and review of the literature. *Neurosurgery* 2000; 46:1504-1510.
54. R. Vassallo, E. Remstein, J.E. Parisi. Multiple cerebral infarction from non bacterial thrombotic endocarditis mimicking cerebral vasculitis. *Mayo Clin Proc* 1999;74:798-802.
55. D.R. Horowitz, S Tuhim, J. Bud, M.E. Goldman. Aortic plaque in patients with brain ischemia: Diagnosis by transoesophageal echocardiography. *Neurology* 1992;42:1602-1604.
56. L.R. Caplan. Brain embolism, revisited. *Neurology* 1993;43:1281-1287.
57. J. Masuda, C. Yutani, J. Otaga. Atheromatous embolisation in the brain : A clinicopathologic analysis of 15 autopsy cases. *Neurology* 1994;44:1231-1237.
58. Singh S. Primary Angiitis of the Central Nervous System: unusual MR Imaging Features. *Ind J Radiol Imag* 1999;9:183-186.
59. S. Schwarz, A. Mohr, M. Knauth, B. Wildemann, B. Storch-Hagenlocher. Acute disseminated encephalomyelitis. A follow-up study of 40 adult patients. *Neurology* 2001;56:1313-1318.

60. B. Perunovic, C.A. Halfpenny, S.A. Renowden, I.T. Ferguson, S. Love. An unusual complication of ADEM. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2001;27:139-41.
61. M. Yamada. Cerebral amyloid angiopathy: an overview. *Neuropathol* 2000;20:8-22.
62. M.O Mc Carron., J.A Nicoll. Apolipoprotein E genotype and cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage. *Ann NY Acad Sci* 2000; 903:176-9.
63. Knudsen K.A., Rosand J., Karluk D., Greeberg S.M. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: Validation of the Boston Criteria. *Neurol* 2001;56:537-539.
64. D.A. Krendel, S.M. Ditter, M.R. Frankel, W.K. Ross. Biopsy-proven cerebral vasculitis associated with cocaine abuse. *Neurology* 1990;40:1092-1094.
65. M. Daras, A.J. Tuchman, B.S. Koppel, L.M. Samkoff, I. Weitzner, J. Marc. Neurovascular complications of cocaine. *Acta Neurol Scand* 1994;90:124-129.
66. H. Matick, D. Anderson, J. Brumlik. Cerebral vasculitis associated with oral amphetamine overdose. *Arch Neurol* 1983; 40:253-254.
67. J.F. Meschia, M.D. Malkoff, J. Biller. Reversible segmental cerebral arterial vasospasm and cerebral infarction. Possible association with excessive use of sumatriptan and midrin. *Arch neurol* 1998;55:712-714.
68. T.R. Cupps, P.M. Moore, A.S. Fauci. Isolated angeitis of the central nervous system. *Am J Med* 1983;74:97-106.
69. S. Zivkovic, Moore P.M. Systemic and Central Nervous System Vasculitides. *Curr Opin Neurol* 2000;2:459-472.
70. F. Block, W. Reith. Isolierte Vaskulitis des ZNS. *Radiologe* 2000;40:1090-1097.
71. W.L. Gross. New concepts in treatment protocols for severe systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 1999;11:41-6.
72. CA Langford. Chronic immunosuppressive therapy for systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 1997;9:41-7.
73. R. Richmond, T.W. McMillan, R.A. Luqmani. Optimisation of cyclophosphamide therapy in systemic vasculitis. *Clin Pharmacokinet.* 1998;34:79-90.
74. C Talar-Williams; YM Hijazi; MM Walther; WM Linehan; CW Hallahan; I Lubensky; GS Kerr; GS Hoffman; AS Fauci; MC Sneller. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996;124:477-84.
75. CD Radis; LE Kahl; GL Baker; MC Wasko; JM Cash; A Gallatin; BL Stolzer; AK Agarwal; TA Jr Medsger; CK Kwoh. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year followup study. *Arthritis Rheum* 1995;38(8):1120-7.

76. R. Crane, L.D. Kerr, H. Spiera. Clinical analysis of isolated angiitis of the central nervous system: a report of 11 cases. *Arch Intern Med* 1991;151:2290-94.
77. G. Bellezza, A.M.G D'Amico, M. Luthy, M. Giansanti. Angite del sistema nervoso centrale. Descrizione di un caso autoptico. *Pathologica* 1998; 90, 459-462.
78. R.A. Hajj-Ali, A.L. Villa-Forte, A. Abou-Chebel et al. Long-term outcomes of patients with primary angiitis of the central nervous system (abstract). *Arthritis Rheum* 2000;43 Suppl:S162.
79. AJ Vlot, SJ Koppelman, BN Bouma, JJ Sixma. Factor VIII and von Willebrand factor. *Thromb Haemost* 1998;79:456-465.
80. No authors listed. Factor VIII-related antigen and vasculitis. *Lancet* 1988;1:1203-
81. A.D. Woolf, G. Wakerley, T.B. Wallington, D.G.I. Scott, P.A. Diepe. Factor VIII related antigen in the assessment of vasculitis. *Ann Rheum Dis* 1987;46:441-447.
82. DJ Brotman, CG Eberhart, PC Burger, JC McArthur, DB Hellmann. Primary angiitis of the central nervous system and Alzheimer's disease: clinically and pathologically evident in a single patient. *J Rheumatol.* 2000;27:2935-7.
83. NB Fountain, DA Eberhard. Primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy: report of two cases and review of the literature. *Neurology* 1996;46(1):190-7.
84. R. Crane, L. Dubin Kerr, H. Spiera. Clinical Analysis of Isolated Angiitis of the Central Nervous System (A report of 11 cases).*Arch Intern Med* 1991;151:2290-94.
85. L.H. Calabrese, G.F. Duna. Evaluation and treatment of central system vasculitis. *Current Opinion in Rheum* 1995; 7:37-44.

## 8. ANNEXES

### Annexes 1 : résumé des cas

#### Cas 1 (Mme WR)

Patiente de 1941 connue depuis l'enfance pour une poliomyélite séquellaire au membre inférieur droit. Elle présente depuis 1992 des céphalées hémicraniennes droites associées à des AVC régressif ou des AIT récidivants dans le territoire sylvien G sous forme d'un hémisyndrome sensitivo-moteur droit avec anesthésie de l'hémiface droite, lourdeurs des membres supérieur et inférieur droit ainsi que des troubles phasiques transitoires. Les examens complémentaires initiaux n'ont pas retenu d'arguments en faveur d'une maladie thrombo-embolique ni athéromateuse. En 1996 la patiente est hospitalisée pour l'augmentation de fréquence des AIT malgré une anticoagulation mise en place dans l'hypothèse d'une arythmie emboligène, toutefois non objectivée. Une IRM montre alors des lésions punctiformes hyperintense en T2 de la jonction cortico-sous-corticale pariétales bilatérales prédominant à gauche sans prise de contraste, ainsi qu'une prise de contraste leptoméningée pariétale droite. L'artériographie révèle des irrégularités de calibre vasculaire, et de petites artères grêles correspondant au territoire des lésions IRM. Une biopsie leptoméningée dans la région pariétale droite sur une lésion prenant le contraste se révèle alors normale. Sur la base de la clinique, de l'IRM et de l'artériographie un diagnostic d'angéite primaire du SNC est toutefois retenu et une corticothérapie par Prednisone 1 mg/kg/j initiée dès 5.1996 sous couverture d'isoniazide en raison d'un Mantoux positif. L'évolution clinique à 2 mois est caractérisée par la régression significative des symptômes et la disparition de la prise de contraste leptoméningée à l'IRM. En vue d'épargner les corticostéroïdes, un traitement d'azathioprine à raison de 100 mg/j est alors introduit et la prednisone sevrée selon un schéma dégressif. Sur les 3 années qui vont suivre on relève 3 épisodes annuels de rechute de la symptomatologie habituelle lorsque la Prednisone est à 10 mg/j nécessitant une réadaptation des dosages à 60 mg/j efficace à chaque reprise. Dès 3.99, on relève une augmentation de la fréquence et de la durée des symptômes habituels avec des céphalées hémicraniennes droites plus importantes. En 10.99, le traitement est constitué d'azathioprine 150 mg/j et de Calcort 15 mg/j, la patiente est hospitalisée dans le contexte de chutes récidivantes sur aggravation anamnétique de l'hémisyndrome sensitivo-moteur droit. Les lésions IRM sont inchangées hormis une prise de contraste leptoméningée qui réapparaît par rapport aux examens antérieurs. Le LCR analysé pour la première fois (anticoagulation initiale) et le reste du bilan sont sans particularité hormis une ostéopénie sévère corticoinduite. L'initiation d'un traitement de cyclophosphamide en pulse est discutée mais finalement non entrepris en raison de l'amélioration spontanée sous le traitement immunosuppresseur habituel. Le traitement de prednisone et azathioprine est stoppé en 01.2000 et non réintroduit en 2.2000 au décours d'une hospitalisation pour une décompensation cardiaque qui sera mise sur le compte d'une dysfonction diastolique. En 5.2000 on met en évidence une fibrillation auriculaire paroxystique et une anticoagulation est débutée. Un pacemaker est finalement implanté en juin 2001 pour une maladie de l'oreille symptématique. La patiente reste asymptomatique sur le plan neurologique en absence de traitement immunosuppresseur depuis janvier 2000.

*En conclusion, le diagnostic de PACNS a été initialement retenu chez cette patiente sur la base de lésions IRM compatibles, d'irrégularités d'artères cérébrales grêles à l'angiographie et d'une clinique répondant à un traitement immunosuppresseur à des doses suffisantes de corticostéroïdes et/ou à la majoration de celui-ci lors des rechutes. Bien qu'un diagnostic de maladie de l'oreillette a récemment été posé sur la base d'un Holter, la suspicion clinique de PACNS reste forte en regard de la réponse au traitement immunosuppresseur et à la normalité des nombreux Holter effectués entre 1992 et 5.2000.*

## Cas 2 (Mme DA)

Patiente de 1930 traitée pour une lèpre en 1966 sans signes de récurrence à nos jours, qui présente en juin 1999 des clonies inaugurales de la joue droite avec impossibilité de parler mais une compréhension préservée. Ces épisodes de quelques minutes se succèdent à 3 reprises dans la même journée. Une IRM cérébrale révèle alors des lésions corticales multiples avec un important œdème périlésionnel compatible avec une vasculite cérébrale. Un bilan de collagénose se révèle normal, il n'y a pas de syndrome inflammatoire. L'analyse du LCR est également sans anomalies. On retrouve des sérologies syphilitiques positives attribuées aux antécédents de lèpre et on conclut dans un autre milieu hospitalier à un diagnostic de lupus érythémateux cérébral sans atteinte systémique. Sous Prednisone 1 mg/kg/j les images radiologiques montrent une nette régression des lésions cérébrales avec disparition de l'œdème à 1 mois. Un bilan de suivi en octobre 1999 alors que la patiente est exempte de symptômes neurologiques révèle trois nouvelles lésions cérébrales à l'IRM. On avance alors le diagnostic de vasculite primaire du SNC et il est procédé à une biopsie dans le cortex frontal gauche par neuronavigation au niveau d'une lésion active radiologiquement. L'histologie s'avère non conclusive pour une vasculite, montrant des signes d'infarctus sans infiltrat inflammatoire. Le bilan paranéoplasique révèle quant à lui une masse nodulaire paraaortique thoracique descendante qui après un examen endoscopique bronchique sera attribuée à une pneumopathie à *Pneumocystis carinii* et qui motivera une antibiothérapie par co-trimoxazole. Un nouveau bilan immunologique, avec le LCR et la biologie courante est à nouveau dans la norme, il n'y a pas d'arguments pour une sarcoïdose ni pour un processus néoplasique évolutif qui aurait pu être associé à une vasculite cérébrale ; il n'y a par ailleurs pas d'arguments cliniques ou biologiques pour une vasculite cérébrale sur complexe immuns décrite dans le contexte d'une lèpre active. Le traitement de sortie associe alors de la Prednisone 30 mg/j et de l'Imurek 100 mg/j mis en place afin de consolider le traitement d'induction et d'épargner dans un second temps les corticostéroïdes ; la patiente présentant des signes d'imprégnation cortisonique importants (faciès cushingoïde, prise pondérale, vergetures pourpres abdominales, ostéopénie). L'objectif étant surtout d'agir sur les nouveaux éléments radiologiques. En présence d'une hypogammaglobulinémie probablement iatrogène, une substitution par gammaglobulines est également instaurée. En février 2000 la clinique neurologique est stable sous un traitement d'Imurek 100 mg/j et Prednisone 12.5 mg/j. La pneumopathie à *Pneumocystis* a régressé de volume sous co-trimoxazole passé en dosage prophylactique de manière anticipée en raison d'une perturbation discrète des tests hépatiques. L'IRM cérébrale en mars 2000 confirme la nette régression de la taille des lésions cérébrales ainsi que la diminution de l'intensité de la prise de contraste observée dans les contrôles précédents, sans nouvelles lésions. En avril 2000 la patiente est hospitalisée pour une crise d'asthme après une affection virale des voies aériennes supérieures dont l'évolution sera favorable après majoration transitoire de la corticothérapie. En mai 2000, la patiente est

hospitalisée dans le contexte d'une crise comitiale de type grand mal inaugurale et après avoir chuté dans sa salle de bain dans des circonstances peu claires. Elle présentera à cette occasion une double fracture luxation des épaules nécessitant la mise en place d'une prothèse à gauche et une ostéosynthèse du trochiter droit. Les suites opératoires seront caractérisées par des crises comitiales répétitives et un état confusionnel avec agitation motivant une majoration de la prednisone à 100 mg/j sur quelques jours. Un état de mal épileptique a pu être écarté par l'électroencéphalogramme et l'IRM ne montrait alors pas de nouvelles lésions cérébrales. Le diagnostic différentiel était celui d'une rechute de la PACNS, d'une séquelle cicatricielle fibrotique après biopsie cérébrale PACNS. Suite au sevrage trop rapide des corticostéroïdes aboutissant à des doses de 5 mg/j en 1.5 mois, on note la réapparition d'un état confusionnel à la fin juillet 2000 avec cette fois ci une nouvelle lésion frontale à l'IRM, prenant le contraste et motivant des pulses de Solumedrol 250 mg sur 2 jours puis 500 mg sur 4 jours suivi d'une reprise de la prednisone à 70 mg/j avec majoration de l'azathioprine à 150 mg/j. A la fin 8.2000, les premières séquences d'angio-IRM sont effectuées et ne montrent pas d'anomalies de l'architecture vasculaire intracérébrale. Sur le plan neurologique, l'évolution sous 40 mg/j de prednisone et azathioprine 150 mg/j est calme au début septembre 2000. A noter qu'un traitement de cyclophosphamide a été à plusieurs reprises discuté mais non initié en raison des risques infectieux non négligeables chez cette patiente légèrement hypogammaglobulinémique et présentant une lésion pulmonaire paraaortique persistante à *Pneumocystis carinii*. En 3.2001 la situation évolue favorablement, la patiente est asymptomatique, les lésions IRM de la substance blanche ont disparu et la taille de la prise de contraste des lésions corticales a diminué. La patiente est alors au bénéfice d'un traitement de 15 mg/j de Prednisone et azathioprine 150 mg/j. En raison de l'apparition d'un diabète cortico-induit, un traitement anti-diabétique oral est introduit. En 5.2001, des malaises répétitifs sans substrat EEG seront finalement attribué à une cupulolithiase gauche et évolueront favorablement après des manœuvres de Semont. En 8.2001, la situation étant stable cliniquement et sur le plan neuroradiologique, le sevrage de Prednisone est repris de manière très progressive. En 9.2001, la patiente est hospitalisée pour des douleurs dorsales en relation avec une fracture-tassement de D8. La clinique neurologique est stable mais l'état général est diminué en raison des effets importants des corticostéroïdes dont le sevrage s'avère difficile malgré l'azathioprine. En vue de sevrer plus rapidement la Prednisone, il est décidé en 10.2001 d'introduire un traitement par pulse mensuel de cyclophosphamide.

*En conclusion, le diagnostic de PACNS a été posé chez cette patiente sur la base de lésions IRM compatibles, de l'absence d'éléments en faveur d'une atteinte systémique inflammatoire et de la réponse au traitement immunosuppresseur. On note ici une histologie non conclusive et une IRM avec séquences angiographiques sans anomalies ainsi que les nombreuses co-morbidités engendrées par le traitement de corticostéroïdes.*

### Cas 3 (Mme NA)

Patiente de 1948 connue pour une hypertension artérielle qui présente depuis 1982 des épisodes entièrement régressifs de fourmillement et faiblesse de l'hémicorps droit ou gauche ainsi que de la face associés à des troubles du langage de type paraphasie survenant jusqu'à 6 fois par an. Suite à un bilan comprenant un EEG et une artériographie cérébrale normaux, ces troubles dont la durée n'excède pas 24 h ont été attribués à des auras migraineuses et traités par des dérivés de l'ergot lors des crises. De 1990 à 1992, des IRM cérébrales montraient des lésions multiples hyperintenses de la substance blanche. En 12.97 la patiente est hospitalisée pour des paresthésies de l'hémicorps G avec faiblesse du membre supérieur gauche associées à des céphalées frontales, des troubles mnésiques et des flash visuels qui seront attribués à des équivalents comitiaux suite à la mise en évidence d'un ramollissement occipital droit et des EEG pathologiques. A noter que l'examen clinique révèle alors une hémianopsie latérale homonyme gauche. La progression des lésions IRM depuis 92 avec des séquences angiographiques nouvelles montrant des vaisseaux grêles des branches terminales des artères carotidiennes, ainsi que des artéioles du fond d'œil de calibre irrégulier et l'absence d'arguments pour une origine thrombo-embolique à ces lésions fera évoquer une vasculite cérébrale et motivera une biopsie cérébrale (leptoméningée et parenchymateuse) en zone occipitale droite, radiologiquement active. Malgré une histologie non conclusive pour des lésions vasculitiques, un diagnostic de vasculite isolée du SNC est retenu et un traitement de Solumedrol puis de Prednisone mis en place. Sous ce traitement, on assiste à la disparition de la symptomatologie et à une régression initiale des lésions IRM hyperintenses. Un traitement d'azathioprine dans le but d'épargner les corticoïdes est alors introduit en 2.98. Celui-ci sera rapidement stoppé en raison d'une hépatite médicamenteuse. En l'absence de symptômes, la prednisone est alors sevrée progressivement puis stoppé en 3.2001. Suite à l'arrêt de la corticothérapie apparaissent des troubles de l'hémichamp visuel droit, des céphalées frontales d'intensité croissante, une dysarthrie, une paresthésie transitoire du membre supérieur D, puis des troubles de la compréhension et de la parole aboutissant à une hospitalisation en 5.2001. L'IRM cérébrale (figure 4) met alors en évidence une nécrose corticale occipitale et temporale G récente avec des anomalies de signal corticales, sous-corticale et de la substance blanche compatibles avec une vasculite. Des pulses de Solumedrol puis 60 mg/j de Prednisone et des perfusions tri-hebdomadaires de cyclophosphamide sont alors mises en place. En 8.2001, l'évolution clinique est favorable avec une régression nette des troubles phasiques et une disparition de l'hémianopsie homonyme latérale D sous pulses de cyclophosphamide.

*En conclusion, chez cette patiente le diagnostic de PACNS est retenu sur la base d'une clinique neurologique et de lésions IRM évolutives compatibles, ainsi que de l'apparition d'irrégularités de la vascularisation artérielle cérébrale terminale en l'absence de traitement immunosuppresseur. La réponse clinique à l'introduction d'un traitement immunosuppresseur agressif, malgré une biopsie cérébrale négative est également un élément en faveur d'une PACNS. Le reste du bilan général étant négatif.*

## Cas 4 (Mme FA)

Patiente de 1949 connue pour une hypertension artérielle présentant des céphalées rétro-orbitaires depuis janvier 2000 auxquelles vont s'associer, 2 semaines après, des troubles phasiques et une crise comitiale tonico-clonique généralisée. On met alors en évidence au CT cérébral et à l'IRM une lésion temporale G prenant le contraste de manière annulaire, suspecte d'une métastase ou d'un abcès. Le LCR montre une hyperprotéinorachie discrète ainsi qu'une augmentation du taux de gammaglobulines sans bandes oligoclonales toutefois. Une angiographie cérébrale montre une irrégularité de calibre des branches artérielles distales D et G. Le bilan à la recherche d'une néoplasie montre une lésion microfolliculaire thyroïdienne gauche posant l'indication à une exérèse et des nodules infracentimétriques pulmonaires, non spécifiques, dans le lobe moyen droit. Il est procédé à une biopsie cérébrale de la masse temporale gauche compatible avec un abcès, cependant aucun germe n'est isolé et le bilan à la recherche d'un foyer infectieux primaire s'avère négatif. Une artériographie cérébrale est alors effectuée et montre des irrégularités de la vascularisation cérébrale sous forme de dilatation et rétrécissement artériels sur l'hémisphère controlatéral à la lésion, compatibles avec des signes de vasculite. Le bilan immunologique effectué est alors non relevant pour une atteinte systémique.

Au vu de la constellation clinique et des examens complémentaires effectués, le diagnostic différentiel de sortie reste celui d'un abcès, et celui d'une vasculite isolée du SNC. En raison de l'évolution spontanément favorable et de l'excellent état général de la patiente, un traitement anti-épileptique seul est poursuivi sans antibiothérapie ou traitement immunosuppresseur. A noter qu'une maladie de Whipple avec symptômes neurologiques évoquée en raison d'antécédent de douleurs abdominales et de diarrhées n'a pas été confirmée par les examens endoscopiques.

En 4.2000 il est procédé à une lobectomie thyroïdienne G montrant un adénome bénin. En 7.2000, la patiente est hospitalisée pour la recrudescence de céphalées qui seront attribuées à une mauvaise tolérance d'un traitement anti-hypertenseur d'antagoniste du récepteur de l'angiotensine II. Elle présente un syndrome inflammatoire modéré sans arguments toutefois pour une maladie inflammatoire systémique. Une IRM cérébrale est refaite et considérée comme normale. En 9.2000 elle présente un état de mal partiel avec aphasie attribué à la cicatrice après ponction biopsie cérébrale gauche. L'angio-IRM ne montre alors pas d'arguments pour une vasculite cérébrale. Un CT thoracique montre que les nodules pulmonaires retrouvés précédemment sont non évolutifs. L'évolution neurologique sera rapidement favorable sous traitement anti-épileptique.

En 5.2001, la patiente présente une fatigabilité importante avec somnolence et des troubles de l'humeur sans symptômes neurologiques nouveaux, un EEG restant parfaitement stable.

*En conclusion, nous avons retenu le diagnostic de PACNS chez cette patiente sur la base des symptômes neurologiques focaux initiaux, d'un LCR avec une protéinorachie, de l'IRM montrant une masse compatible avec le mode présentation de certaines PACNS, et d'une angiographie cérébrale montrant des lésions vasculaires évocatrices. Le bilan infectieux extensif effectué, suite à l'histologie cérébrale qui montrait un tissu de granulation évoquant un abcès, n'a pas été conclusif. Le bilan général, malgré un syndrome inflammatoire discret, est également non relevant pour une pathologie inflammatoire systémique. Les arguments neuroradiologiques positifs et l'absence d'autre diagnostics sont fortement évocateurs d'une PACNS. Seul l'évolution clinique au décours permettra de mieux caractériser le type d'angéite primaire présenté. La présence d'une lésion pseudotumorale chez cette patiente est plutôt en faveur d'une angéite primaire aiguë focale alors que l'évolution tend à privilégier l'hypothèse d'une angiopathie cérébrale aiguë bénigne.*

## Cas 5 (M. BG)

Patient de 1926 en bonne santé habituelle qui présente une asthénie progressive associée à des troubles mnésiques et des céphalées temporales pulsatiles dès 94. Il est hospitalisé fin 94 pour un malaise avec perte de connaissance. La biologie courante et le LCR sont normaux et le bilan immunologique négatif pour une maladie inflammatoire systémique. Le CT et l'IRM cérébrale sont alors compatibles avec une encéphalopathie vasculaire mais l'artériographie ne révèle pas d'anomalies vasculaires. En 1.95 il présente un état d'agitation suivi de crises comitiales temporales à répétition avec état post critique, résistant à un traitement anticonvulsivant, et se compliquant d'une bronchopneumonie d'aspiration. Le patient en 5.95 est comateux et en état de mal épileptique. L'imagerie cérébrale radiologique ne met en évidence qu'une atteinte isolée de la substance blanche. Une leucoencéphalopathie multifocale progressive virale et une vasculite isolée du SNC sont alors évoqués dans le diagnostic différentiel. En raison du tableau clinique désespéré, le patient est mis au bénéfice d'un traitement d'épreuve de méthylprednisolone 500 mg/j sur 5 jours suivi de Prednisone à raison de 1 mg/kg/j avec une évolution clinique et électroencéphalographique rapidement favorable appuyant l'hypothèse d'une vasculite isolée du SNC.

En février 1996, alors que le traitement immunosuppresseur a été stoppé le patient est réhospitalisé suite à des crises comitiales récidivantes misent sur le compte d'un sous dosage de son traitement anti-épileptique. Le développement en cours d'hospitalisation d'un syndrome confusionnel avec agitation importante motive alors son transfert en milieu psychiatrique. En mars 1996 suite à la récurrence répétée de crises comitiales et d'un état confusionnel on décide de réintroduire de la Prednisone à raison de 20 mg/j et de l'Imurek 50 mg/j. Ce dernier sera stoppé dans un contexte de diarrhées et non réintroduit. Une IRM cérébrale montre alors des lésions diffuses de la substance blanche évoquant une leucoencéphalopathie dégénérative d'ordre ischémique comparable aux images de 1994. La faible réponse au traitement nécessite une majoration du traitement de corticostéroïdes à 60 mg/j très efficace sur les symptômes. Ce dosage est cependant rapidement sevré en raison d'une agitation psycho-motrice. Une candidose buccale nécessitera par ailleurs un traitement antimycotique. En août 96, on diagnostique une hypothyroïdie sans auto-anticorps anti-thyroïdiens qui sera substituée. En septembre 1996 sous des dosage de 5 mg-2.5 mg alterné par jour, le patient représente une crise comitiale grand mal motivant en janvier 1997 l'introduction d'un traitement de méthotrexate à raison de 7.5 mg/sem en association avec une majoration temporaire de la Prednisone. L'évolution sur le plan neurologique sera tout à fait favorable sans récurrence des symptômes, le traitement anti-épileptique sera rapidement sevré et le méthotrexate stoppé en octobre 1999. La prednisone sevrée très progressivement sera également stoppée dans les mois qui suivront. Le patient est asymptomatique avec quelques troubles mnésiques résiduels en 8.2001 et son traitement consiste uniquement en une substitution thyroïdienne.

*En conclusion, le diagnostic de PACNS est retenu sur la base des lésions IRM suggestives, et de réponse clinique favorable lors de la majoration des doses de corticostéroïdes puis lors de l'adjonction de méthotrexate. Le LCR, l'angiographie cérébrale et le bilan de collagénose se révélant normaux.*

## Cas 6 (M. CD)

Patient de 1932 connu pour une occlusion intestinale sur bride qui présente en 7.91 une crise comitiale inaugurale de type grand mal et un hémisynndrome sensitivomoteur gauche déficitaire. Le bilan effectué (CT puis IRM cérébral) met alors en évidence une lésion fronto-pariéto-temporale droite suspecte d'un processus expansif. En 9.91 il est procédé à une biopsie stéréotaxique qui révèle un infiltrat lymphocytaire (figure 7) et motive alors une corticothérapie à faible dose, la phénytoïne est poursuivie. L'évolution est caractérisée par la survenue de multiples crises comitiales partielles et sensitives parfois généralisées malgré la majoration du traitement antiépileptique. Il est cependant remarqué une augmentation de la fréquence des symptômes parallèlement à une baisse des corticoïdes. L'arrêt de ceux-ci en 3.92 va précipiter deux crises de type grand mal et rapprocher le nombre de crises sensitives nécessitant finalement une hospitalisation en 4.92. Parallèlement on remarque une altération des fonctions supérieures et une aggravation de l'hémisynndrome sensitivo-moteur gauche à prédominance brachiofaciale. Plusieurs scanner cérébraux sont effectués en 10.91 et 2.92 montrant la disparition de la lésion fronto-pariétale droite et la présence de lésions hyperdenses fluctuantes. L'IRM cérébrale montre des séquelles d'hématome pariéto-occipital et frontal droit. Une révision des coupes histologiques en 4.92 conclue à une angéite cérébrale focale et segmentaire en partie granulomateuse compatible avec une angéite granulomateuse (figure 8). Le bilan immunologique est non relevant. Dès 5.92 un traitement de Solumedrol (750 mg/j sur 3 jours) en push relayé par de la Prednisone à 1 mg/kg/j associé à des pulses de cyclophosphamide mensuels (1000 mg iv) sont initiés et suivis d'une disparition des crises comitiales et d'une récupération partielle de l'hémisynndrome gauche. En 8.92, réapparition de paresthésies du membre supérieur gauche répondant à une majoration transitoire du traitement corticoïdes. Dès 11.93, en raison de la stabilité clinique après 18 mois de cyclophosphamide en pulse mensuel, la fréquence d'administration est baissée à 1 fois tous les 3 mois et la Prednisone poursuivie à de petites doses. En 10.94 les pulses de cyclophosphamide sont stoppés. Les contrôles IRM cérébraux ultérieurs jusqu'en 4.97 ne montrent pas de nouvelles lésions.

*En conclusion, le diagnostic de PACNS est retenu sur la base de la clinique et de la biopsie cérébrale montrant une angéite granulomateuse, de l'angiographie cérébrale montrant un aspect grêle de certaines branches artérielles et de l'absence d'arguments pour une maladie systémique.*

## Cas 7 (Mme TP)

Patiente de 1937 connue pour une sinusite chronique qui présente des céphalées fronto-pariétales gauches inhabituelles en 5.2001. Celles-ci vont s'associer à une aphasie motrice brutale et des troubles de la compréhension. Un CT cérébral effectué en urgence montre une hypodensité frontale gauche. Un bilan ultrasonographique et rythmologique se révèle normal sans éléments en faveur d'une source emboligène d'origine cardiaque ou carotidienne. La récurrence rapprochée à 2 reprises des céphalées avec nausées et vomissements ainsi qu'un hémisynndrome sensitivo-moteur droit lors du deuxième épisode motive un nouveau CT cérébral qui montre une extension de l'hypodensité au niveau temporal. Un diagnostic de vascularite cérébrale est évoqué dans le diagnostic différentiel et une IRM cérébrale pratiquée. Cette dernière met en évidence une lésion ischémique temporo-occipitale gauche

avec une prise de contraste cortico-sous-corticale évoquant une vascularite ou une hémorragie sous-arachnoïdienne. Une artériographie conventionnelle est différée en raison d'hallucinations nécessitant une courte hospitalisation en milieu psychiatrique. De plus, la patiente présente une diminution brusque de l'acuité visuelle qui sera mise sur le compte d'un œdème papillaire et d'hémorragies en flammèche bilatérales. Les PEV sont normaux.

Une IRM avec séquences angiographiques est effectuée à la fin juin 2001 et montre de multiples hémorragies punctiformes de la jonction cortico-sous-corticale au niveau du lobe temporal gauche dans sa partie supérieure et inférieure avec une atteinte controlatérale du lobe temporal droit. Des lésions de la substance blanche avec un signal hyperintense en séquence flair au niveau temporal moyen gauche sont aussi mises en évidence. La partie angiographique de l'IRM cérébrale est sans particularités. Pour mieux visualiser les vaisseaux, une artériographie cérébrale conventionnelle est effectuée dans les suites. Elle ne montrera pas d'anomalies. A noter que la ponction lombaire et le bilan biologique extensif à la recherche d'une pathologie systémique à tropisme cérébral est dans les normes.

Un diagnostic de vasculite isolée du SNC est alors proposé.

Sous Solumédrol 500 mg/j iv pendant 5 jours relayé par de la prednisone 80 mg/j et azathioprine 150 mg/j l'évolution clinique est rapidement favorable avec une régression complète des symptômes. Une biopsie cérébrale discutée ne sera pas effectuée pour des raisons liées à la faible sensibilité de l'examen pour une vasculite isolée du SNC, le traitement de corticostéroïde en cours et l'évolution favorable. A noter l'initiation d'une insulinothérapie pour un diabète cortico-induit. En 8.2001, l'angio-IRM de contrôle restait superposable à l'examen de 7.2001 qui montrait une diminution des lésions hémorragiques punctiformes de la jonction cortico-sous-corticale hémisphérique gauche.

*En conclusion, le diagnostic de PACNS est retenu sur la base de la clinique, des lésions IRM et de la réponse au traitement immunosuppresseur sur le plan clinique et radiologique. L'artériographie, le LCR, le bilan à la recherche d'une maladie inflammatoire systémique étant sans anomalies.*

## Cas 8 (Mme PM)

Patiente de 1969 boulimique qui présente en mars 2001 plusieurs épisodes répétitifs régressifs d'hémisyndrome sensitivo-moteur gauche associés de manière inconstante à une parésie faciale gauche et une parésie du VI<sup>ème</sup> nerf crânien à gauche et des céphalées. Un CT scan cérébral initial est normal mais le bilan neuroradiologique est complété et met en évidence à l'artériographie cérébrale une sténose irrégulière du tronc basilaire se prolongeant dans les artères cérébelleuse supérieure et cérébrale postérieure ainsi qu'une ischémie latéro-pontique gauche. Une angio-IRM montre une prise de contraste sur la paroi des artères sténosées parlant en faveur d'une vasculite. La chimie montre une hypercholestérolémie sans autre anomalie et un bilan immunologique s'avère non relevant pour une vasculite systémique primaire ou une collagénose. Le LCR révèle une pléocytose lymphomonocytaire avec une augmentation du taux de gammaglobulines sans distribution oligoclonale. Les cultures et PCR pour la recherche de virus dans le LCR sont négatives. En présence d'une augmentation intrathécale des immunoglobulines on va mettre en évidence des IgG anti-varicelle dans le LCR qui parleront alors fortement pour une vasculite cérébrale sur réactivation intrathécale du virus de la varicelle. Sous traitement de Zovirax pendant 10 jours et de la Prednisone à raison de 1 mg/kg/j l'évolution est rapidement favorable avec une récupération complète des symptômes. L'angio-IRM de contrôle de sortie montre une diminution nette de la prise de contraste et de la sténose moyenne du tronc basilaire alors que les sténoses des artères

cérébrales postérieures persistent. Au contrôle de mai 2001, sous un traitement de Prednisone à 20 mg/j et Aspirine 100 mg/j, la patiente est asymptomatique et le bilan neuroradiologique montre une disparition de la sténose moyenne du tronc basilaire mais la persistance de la sténose distale et des artères cérébrales postérieures. La pléocytose du LCR toujours lymphomonocytaire est en nette augmentation et on retrouve des complexes immuns avec un complément légèrement consommé. En raison de l'absence de symptômes le traitement n'est pas majoré. Une nouvelle ponction lombaire de contrôle à deux semaines montre alors une nette régression de la pléocytose. Les diagnostics évoqués restent ceux d'une vasculite cérébrale d'origine virale, d'un lymphome T isolé et d'une vasculite médicamenteuse sur prise de fluoxétine dont la prise était concomitante aux symptômes. L'imputabilité intrinsèque de ce médicament est cependant faible. En août 2001 le traitement consiste en un antiagrégant plaquettaire et 7.5 mg/j de Prednisone. En novembre 2001 la patiente représente des céphalées et des troubles visuels. L'angio-IRM est sans anomalies démontrables au niveau de l'artère cérébrale postérieure et du tronc basilaire.

*En conclusion, le diagnostic de PACNS est retenu chez cette patiente sur la base de lésions angiographiques évocatrices, d'une pléocytose lymphomonocytaire du LCR, de l'absence de signes clinique et biologique en faveur d'une atteinte systémique et de l'évolution favorable des symptômes avec un traitement peu agressif. L'étiologie qui reste en tête de liste est celle d'une vasculite cérébrale induite par une réactivation du VZV.*

**Annexes 2 : abréviations**

ANCA : anticorps contre le cytoplasme des neutrophiles

ACL : anticorps anti-cardiolipine

APL Ac: anticorps anti-phospholipide

AZA : azathioprine

$\beta$ -2GP1 : anticorps anti-glycoprotéine 1

CAA: angiopathie amyloïdienne cérébrale

CADASIL : cerebral **autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and Leucoencephalopathy**

CMV : cytomégalovirus

CT : tomographie computerisée

CYC: cyclophosphamide

DO : distribution oligoclonale

ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine

FAN : facteur anti-nucléaire

FR : facteur rhumatoïde

GANS: granulomatous angiitis of the central nervous system

HBV : virus de l'hépatite B

HCV : virus de l'hépatite C

IEP: immunoélectrophorèse

IRM : imagerie par résonance magnétique

LA : anticoagulant lupique

LCR: liquide céphalo-rachidien

LED: lupus érythémateux disséminé

MMF : mycophénolate mofétil

PACNS : Primary angiitis of the central nervous system

PCR: polymerase chain reaction

SNC : système nerveux central

TO : transoesophagien

US C-V : ultrason carotido-vertébral

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VZV : virus zoster de la varicelle

### **Annexes 3 : tableaux et figures**

Tableau 1 : Classification des vascularites du SNC

Tableau 2 : Critères diagnostiques de la PACNS proposés par Calabrese (1988)

Tableau 3 : Critères diagnostiques de la PACNS proposés par Moore (1989)

Tableau 4 : Comparaisons des caractéristiques de 171 cas de PACNS diagnostiqués par histologie ou artériographie

Tableau 5 : Critères diagnostiques de la PACNS proposé par Woolfenden en 1998

Tableau 6 : Critères diagnostiques de la PACNS proposés par Alrawi en 1999

Tableau 7 : Manifestations cliniques, neuroimagerie, laboratoire, traitement et évolution de 10 cas pédiatriques avec une PACNS documentée par l'histologie selon Lanthier et al en 2001

Tableau 8 : PACNS et angiopathie cérébrale aiguë bénigne : sous-groupes

Tableau 9 : Diagnostics histologiques alternatifs obtenus après biopsie cérébrale

Tableau 10 : Affections pouvant mimer cliniquement et/ou radiologiquement une angéite cérébrale

Tableau 11 : Profil clinique de notre collectif de patients et évolution

Tableau 12 : Résultats des examens neurologiques initiaux de notre collectif de patients

Tableau 13 : Biologie d'exclusion et autres examens complémentaires de notre collectif de patients

Tableau 14 : Valeurs prédictives des différentes procédures diagnostiques dans la PACNS

Tableau 15 : PACNS : bilan général

Tableau 16 : Algorithme en cas de suspicion clinique de PACNS

Figure 1 : Histologie cérébrale d'une PACNS 2 (23)

Figure 2 : PACNS : vascularite granulomateuse nécrosante avec cellules géantes (10)

Figure 3 : IRM cérébrale : PACNS de présentation pseudotumorale (23)

Figure 4 : IRM cérébrale : infarctissements multiples (cas 3)

Figure 5 : Vascularisation artérielle cérébrale : schéma

Figure 6 : Angiographie cérébrale d'une PACNS (23)

Figure 7 : PACNS : histologie

---

## Tableau 1. classification des vascularites avec atteinte du SNC (1, 2)

---

### I. Vascularites primaires isolées du SNC

- Angéite primaire du SNC
- Maladie de Eale (vasculite rétinienne primaire)

### II. Vascularites systémiques avec atteinte possible du SNC

#### - Origine Infectieuse

**bactériennes** : méningite (Pneumocoque, Haemophilus influenzae), tuberculose, bartonellose (griffes de chat), rickettsiose (montagne Rocheuse, typhus), endocardite bactérienne, chlamydie, brucellose  
**spirochètes** : maladie de Lyme, syphilis  
**mycoplasme**  
**virale** : herpès zoster, cytomégalovirus, HIV, HCV, HBV, arbovirus, EBV  
**parasitaire** : toxoplasmose, cysticercose, amibiase, shistosomiase, échinococcose  
**fongique** : aspergillose, cryptococcose, mucormycose, coccidiomycose, histoplasmose, candidose

#### - Vascularites systémiques primaires

**Nécrosante** : périartérite noueuse, syndrome de Churg et Strauss, syndrome de Cogan (3)  
**A cellules géantes** : maladie de Horton  
**Granulomateuse** : granulomateuse de Wegener  
**Autres** : vasculite d'hypersensibilité, maladie de Kawasaki, syndrome de Susac (4), maladie de Kohl-Meier-Degos, épithéliopathie aigue postérieure multifocale à pigment placôïde, etc

#### - Vascularites secondaires à une maladie inflammatoire systémique

**Connectivites** : lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjögren, maladie de Behçet, polyarthrite rhumatoïde, sclérose systémique, connectivite mixte, dermatomyosite  
**Sarcoïdose**  
**Rectocolite ulcéro-hémorragique**  
**Maladie coeliaque**

- **Vascularite paranéoplasique** : méningite carcinomateuse, lymphomes hodgkiniens ou non hodgkiniens, langerhans cell histiocytosis, leucémie à cellules chevelues

- **Vascularites médicamenteuses ou associées à une intoxication** : sympathomimétiques, amphétamines, FK 506 (5), cocaïne, crack, héroïne

---

## Tableau 2. Critères diagnostiques de PACNS proposés par Calabrese et Malek en 1988 (11)

---

*I. Déficits neurologiques évocateurs d'angéite du SNC*

- céphalées, déficits neurologique focaux, trouble de la vigilance, crise d'épilepsie, démence
- installation rapidement progressive, association de plusieurs symptômes traduisant une atteinte diffuse cérébrale et/ou médullaire

*II. Absence de signes généraux*

*III. Examens biologiques, scanner, IRM cérébrale et examen du liquide céphalorachidien*

- permettant d'éliminer les affections systémiques pouvant entraîner une angéite du SNC secondaire

*IV. Démonstration d'une angéite du SNC, soit par artériographie, soit par biopsie leptoméningée et corticale*

- artériographie cérébrale : montre une alternance de rétrécissement segmentaires et de dilatations des vaisseaux intracrâniens évocateurs d'angéite
- biopsie leptoméningée et corticale : réalisée si aucune autre étiologie n'est trouvée, permet d'affirmer le diagnostic de vascularite

---

### **Tableau 3. Critères diagnostiques de PACNS proposés par Moore en 1989 (16)**

---

- I. Céphalées et déficits neurologiques focaux multiples évoluant depuis au moins 6 mois ou atteinte neurologique diffuse et sévère, rapidement progressive sur quelques jours ou semaines.
- II. Artériographie cérébrale montrant une alternance de rétrécissements segmentaires et de dilatations des vaisseaux intracrâniens, évocateurs d'angéites.
- III. Exclusion de toute affection systémique inflammatoire ou infectieuse
- IV. Biopsie leptoméningée et parenchymateuse confirmant la vascularite et éliminant une autre cause de vasculopathie (infection, néoplasie, athérome, amyloïdose).

**Tableau 4. Comparaison des caractéristiques de 171 patients publiés entre 1959 et 1986 et dont le diagnostic d'angéite primaire du SNC a été fait soit sur la biopsie cérébrale, soit sur l'artériographie seule (Adapté de Calabrese et al (10))**

	Confirmation histologique		Diagnostic angiographique seul		P
	Nombre (n= 116)	pourcentage %	Nombre (n= 55)	pourcentage %	
Sexe					
Hommes	78	69	17	30.8	< 0.001
Femmes	33	31	38	69.2	
Age (moyen)	46		33		< 0.001
Céphalées					
Oui	63	55.8	43	78.2	
Non	50	44.3	12	21.8	
Accident ischémique cérébral					
Oui	13	13.5	15	32.6	< 0.008
Non	83	86.5	31	67.4	
Hémorragie cérébrale					
Oui	13	11.5	5	9.1	
Non	100	88.5	50	90.9	
Crise convulsive					
Oui	29	30.2	11	23.9	
Non	67	69.8	35	76.1	
Trouble de la vigilance					
Oui	77	68.1	26	47.3	< 0.009
Non	36	31.9	29	53.7	
Trouble neuropsychologique					
Oui	64	83.1	20	76.9	
Non	13	16.9	6	23.1	
Délai (jours) entre début symptômes et diagnostic d'angéite	170 +/-261		46 +/- 73		< 0.001

---

## Tableau 5. Critères diagnostiques de PACNS proposés par Woolfenden et al. en 1998 (19)

---

1. anamnèse ou examen clinique compatible avec un déficit neurologique acquis pouvant être expliqué par une vascularite cérébrale avec des symptômes incluant des céphalées, un déficit neurologique focal ou multifocal, une encéphalopathie ou une crise comitiale.
2. absence d'évidence pour une vascularite systémique ou une maladie pouvant expliquer la clinique ou la pathologie présentée et ceci après une évaluation extensive.

Les 2 critères ci-dessus sont nécessaires pour retenir une suspicion d'angéite primaire du SNC

Le degré de certitude diagnostique est classifié en :

- définitif : en présence d'une confirmation histologique
- probable : en présence d'une angiographie démontrant des irrégularités vasculaires caractéristiques d'une vascularite dans des territoires vasculaires différents, ceci en absence d'athérosclérose sur les artères cervicales proximales.
- possible si l'angiographie ne montre que des irrégularités vasculaires mineures

---

## Tableau 6. Critères histologiques diagnostiques de PACNS selon Alrawi en 1999 (22)

---

### **A) PACNS définitive**

- 1)  $\geq 2$  rangées lymphocytaires perivasculaires ou pariétales de vaisseaux leptoméningés ou parenchymateux
- 2) altération de structure de la paroi vasculaire sous forme de proéminence des cellules endothéliales ou faible distinction des structures vasculaires
- 3) neurone avec cytoplasme rosé et noyau picnotique avec ou sans noyau glial picnotique ou gliose astrocytaire (modifications ischémiques)
- 4) neuronophagie
- 5) œdème parenchymateux avec œdème périvasculaire
- 6) diagnostics alternatifs écartés

**B) PACNS probable** : requière tous les critères de A) sauf 1)

**C) Atteinte du SNC idiopathique** : en absence de critères pour une PACNS définitive ou probable et sans diagnostic alternatif

**Tableau 7. manifestations cliniques, neuroimagerie, laboratoire, traitement et évolution de 10 cas pédiatriques avec une PACNS documentée par l'histologie selon Lanthier et al (23) en 2001**

	PACNS affectant les petits vaisseaux (n= 5)	PACNS affectant les artères de moyen et grand calibre	
		AVC (n = 2) et AIT (n = 1)	hémorragie sous-arachnoïdienne (n = 2)
<b>Age, (M/F)</b>	6-16, (2/3)	3-15, (1/2)	1.25-15, (1/1)
<b>Manifestations neurologiques</b>	- céphalées avec tr. comportement progressif ou atteinte neuro multifocale en $\leq$ 1an (3/5) - crise comitiale focale (3/5)	- céphalée discrètes et malaise sur 2 semaines (1/3) - céphalée et déficit neurologique focal aigus (3/3)	- céphalée discrètes pdt 6 mois (1/2) - céphalées et PC ou mort subite (2/2)
<b>Neuroimagerie initiale</b>	<u>IRM cérébrale</u> : - multiples lacunes (2/5) - grandes lésions CSC hyperintense en T2 sans effet de masse (2/5) - grande lésion de type tumorale (2/5)	<u>CT cérébral</u> : - lacunes multiples et petite zone hypodense unique (1/2) - grande zone hypodense (1/2)	
<b>VS</b>	élevée (1/3) après chirurgie, normale (2/3)	élevée (1/1)	
<b>LCR</b>	inflammatoire (1/3), normal (2/3)	inflammation (2/3), normal (1/3)	hémorragique (1/1)
<b>Angiographie cérébrale</b>	normal (4/5), sténose artérielle unique (1/5)	normale (1/2), multiples sténoses et anévrisme d'artères de moyen calibre	anévrisme unique (1/1)
<b>Traitement</b>	immunosuppression (5/5)	pas d'immunosuppression (3/3)	pas d'immunosuppression (2/2)
<b>Evolution</b>	- décès 18 mois après présentation (1/5) - pas de récurrence (4/5)	- décès dans les 3 j (2/3) - décès après 7 ans (1/3)	décès dans les 10j après la présentation (2/2)

Abréviations : VS, vitesse de sédimentation ; LCR, liquide céphalorachidien ; AVC, accident vasculaire cérébral ; AIT, accident ischémique transitoire ; PC, perte de connaissance

---

## **Tableau 8. Angéite primaire du SNC et angiopathie cérébrale aiguë bénigne : sous groupes**

---

### ***I. Angéite primaire du SNC***

- forme classique : atteinte diffuse du SNC, évolution rapide de mauvais pronostic
- angéite aiguë focale :
  - forme médullaire
  - forme cérébelleuse
  - forme pseudotumorale
- forme hémorragique

### ***II : Angiopathies cérébrales aiguës bénignes***

- angiopathie aiguë bénigne isolée
- angiopathie aiguë bénigne secondaire à la prise de toxique (vasoconstricteurs)
- angiopathie aiguë du post-partum

**Tableau 9. Diagnostics histologiques alternatifs chez des patients suspects initialement d'angéite primaire du SNC**

	<b>d'après Alrawi (22)</b> (nbe :24/61) 39%	<b>d'après Duna (33)</b> (nbe :5/15) 33%
Encéphalite infectieuse :		
- leucoencéphalopathie multifocale progressive	1	
- maladie de Creutzfeldt-Jakob	1	
- neurocystercose	1	
- Cytomégalovirus	1	
- Corynebacterium bovis	1	
- Herpes simplex	1	
- Coxsackie A9	1	
Lymphome cérébral primaire	6	1
Lésion angiocentrique immunoproliférative		3
Abcès cérébral	3	
Tumeurs non lymphomateuses :		
- dysgerminome	1	
- métastases d'un carcinome à petites cellules	1	
Sclérose en plaque	2	
Encéphalite non infectieuse	1	
Sarcoïdose	1	
Infarctus stérile	1	
Malformation artério-veineuse	1	
Réaction à corps étranger (implant siliconé cérébral)		1

---

**Tableau 10. Principales affections avec des caractéristiques cliniques et radiologiques pouvant mimer une angéite cérébrale**

---

1. Vasculopathies :

- angiopathie bénigne du SNC (vasospasme)
  - isolée
  - secondaire à la prise de toxique (sumatriptan et médicaments vasoconstricteurs)
  - angiopathies aiguë du post-partum
  
- athérosclérose, maladie thrombo-embolique
- syndrome des petits infarctus rétiniens, cochléaires ou encéphaliques (syndrome de Susac ou SICRET)
- syndrome antiphospholipide
- vasculopathie amyloïdotique cérébrale

2. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL)

3. Vasoconstriction d'étiologies diverses

## Tableau 11 : Profil clinique de notre collectif de patients avec PACNS et traitement

	Age début symptômes (années) / sexe	délai avant diagnostic	symptômes	traitement	durée du suivi	évolution	toxicité médicamenteuse
<b>Cas 1 (WR)</b>	51 / F	4 ans	hémisynd. sensitivo-moteur D récidivant régressif troubles phasiques transitoires céphalées hémicrâniennes D	CCS, AZA	5.5 ans	amélioration initiale rechute clinique, reprise de contraste ménagée IRM	ostéopénie sévère
<b>Cas 2 (DA)</b>	66 / F	4 mois	clonies hémiface G aphasie de Brocca transitoire	CCS, AZA CYC	2.5 ans	amélioration initiale crise comitiale gd mal et partielles répétitives, état confusionnel	diabète cortico-induit syndrome de Cushing ostéopénie, fracture vertébrale hypoIgG, lymphopénie
<b>Cas 3 (NA)</b>	34 / F	15 ans	hémisynd. sensitivo-moteur D et G récidivant et régressif paraphasie transitoire récurrente, tr. mnésiques céphalées frontales hémianopsie homonyme lat G	CCS, AZA CYC	4 ans	résolution poussée lors arrêt CCS amélioration sous CYC	hépatite AZA
<b>Cas 4 (FA)</b>	51 / F	2 sem.	crise comitiale tonico-clonique généralisée tr. phasiques céphalées rétro-orbitaires	AE	1.5 ans	résolution spontanée asthénie, tr. de l'humeur	non
<b>Cas 5 (BG)</b>	69 / M	6 mois	tr. mnésiques, asthénie, céphalées temp. crise comitiale, état de mal épileptique	CCS, AZA, MTX, AE	6.5 ans	amélioration initiale confusion/crise comitiale	diarrhée sur AZA candidose buccale agitation psycho-motrice
<b>Cas 6 (CD)</b>	59 / M	9 mois	crise gd mal inaugurale, partielles récidivantes hémisynd. sensitivo-moteur G, tr. fonctions sup.	CCS, CYC AE	6 ans	amélioration	non
<b>Cas 7 (TP)</b>	64 / F	1.5 mois	céphalées fronto-temporales, tr. compréhension hémisynd. sensitivo-moteur D régressif hallucinations, baisse acuité visuelle	CCS, AZA	4 mois	amélioration	diabète cortico-induit
<b>Cas 8 (PM)</b>	32 / F	1 sem.	céphalées hémisynd sensitivo-moteur G répétitif, régressif parésie faciale G et parésie VI G (nystagmus)	CCS, ASA AC	5 mois	résolution	non

Abréviations : CCS, corticostéroïdes ; CYC, cyclophosphamide ; AZA, azathioprine ; AE, anti-épileptique ; hypoIgG, hypogammaglobulinémie à IgG ; IVIG, immunoglobulines intraveineuses ; MTX, méthotrexate ; AC, acyclovir ; ASA, acide acétyl salicylique ;

**Tableau 12 : résultats des examens neurologiques initiaux de notre collectif**

	LCR	IRM cérébrale	angio-IRM	angiographie	pathologie cérébrale	site de biopsie / lésions RX actives	EEG	ophtalmologie (FO)
<b>Cas 1 (WR)</b>	N	petites lésions CSC pariétales bilat en T2, prise de contraste leptoméningée pariétale D	NF	irrégularité petites artères grêles	N	leptoméningée pariétale D / oui	N	N hormis sclérose artériolaire
<b>Cas 2 (DA)</b>	N	multiples lésions CSC pariétale bilat et frontale en T2 se réhaussant après contraste	NF	NF	infarctissement	cortex frontal G, substance blanche arachnoïde / oui	aN	N
<b>Cas 3 (NA)</b>	N	multiples lésions en T2, CSC et substance blanche avec prise de contraste corticale occipitale D	aspects grêle des branches terminales des aa. carotides	NF	N	cérébrale , méningée occipitale D / oui	aN	irrégularité du calibre des artéριοles rétinite pigmentaire
<b>Cas 4 (FA)</b>	aN Å	lésion temp. G hypointense en T1 avec prise de contraste annulaire hyperintense en T2	NF	irrégularité calibre branches distales D et G	tissu de granulation aspécifique	cérébrale temp G / oui	aN	NF
<b>Cas 5 (BG)</b>	N	lésions périventricul. hyperintenses en T2 dans la substance blanche et CSC	NF	N	NF	NF	aN	N
<b>Cas 6 (CD)</b>	N	ramollissement ischémique pariétal post D et hématomes frontaux D interhémisphérique	NF	aspect grêle des branches ACA et phénomène du vide vasculaire	infiltrat périvasc capillaire, veineux et artériel segm. et focal avec cellules géantes, macrophages fibroblastes et lymphocytes	fronto-pariétal D / oui	aN	NF par ophtalmologue
<b>Cas 7 (TP)</b>	N	lésions corticales et CSC multiples temporo-occipitale G avec prise de contraste CSC en T1, atteinte controlatérale discrète, hypersignal T2 subst blanche temp G	N	N	NF	NF	aN	œdème papillaire et hémorragies en flammèche bilatérales
<b>Cas 8 (PM)</b>	aN Ø	ramollissement hémipontique G, sténose proximale > 50% des ACP et partie terminale du TB prenant le gadolinium	voir IRM	irrégularité concentrique 1/3 distal du tronc basilaire vx cérébelleux et cérébraux post	NF	NF	N	N

Abréviations : aN, anormal ; N, normal ; LCR, liquide céphalo-rachidien ; NF, non fait ; ACA, artère cérébrale antérieure ; ACP, artère cérébrale postérieure, CSC, cortico-sous-cortical ; segm, segmentaire ; temp, temporal ; FO, fond d'œil ; vx, vaisseaux ; TB, tronc basilaire

Notes : Å : protéine 0.55 g/L, hypergammaglobulinémie sans distribution oligoclonale (DO); Ø : pléiocytose lymphomonocytaire à 41 GB/mm<sup>3</sup>, hypergammaglobulinémie sans DO

**Tableau 13 : biologie d'exclusion et autres examens complémentaires pertinents**

	formule sanguine crase, chimie	immunologie	sérologie virales	recherche d'une source emboligène	autres
<b>Cas 1 (WR)</b>	N	FAN 640 M ENA négatif Ac APL nég	N	US C-V N US cardiaque TT N Holter N	
<b>Cas 2 (DA)</b>	F VIII 242 PTT 23.9	CRP 6.9 IEP N IgG 4.66	TPHA douteux FTA 1/50	NF	ENMG : PNP sensitivo-motrice axonale et myélinique aux membres inférieurs
<b>Cas 3 (NA)</b>	VS 26 PTT 23.9	IgA 6.12 FAN 160 H, M	N	US C-V N US cardiaque TT: IM	ENMG: PNP sensitivo-motrice myélinique +/- axonale sur possible maladie de Charcot-Marie-Tooth biopsie musculaire: pas de mitochondriopathie
<b>Cas 4 (FA)</b>	VS 22 PTT 34.6 leucocytes 12.4 (9.9 NS)	CRP 22 Ac APL N	N	US C-V N US cardiaque TO N	
<b>Cas 5 (BG)</b>	VS 32 Hb 12.1	CRP 5.1	N	US C-V : athéromatose non sténosante des carotides internes US cardiaque : NF	
<b>Cas 6 (CD)</b>	N	N	toxoplasmose ancienne	US C-V N Holter N US cardiaque : NF	ECG : bloc AV du 1 <sup>er</sup> degré
<b>Cas 7 (TP)</b>	VS 20	CIC 56	N	US C-V N US cardiaque N Holter N	
<b>Cas 8 (PM)</b>	N CHO tot 6.4	CIC 40 Ac APL N	IgG VZV, EBV, HHV6 positives	US C-V N US cardiaque et holter NF	

Abréviations : N, normal ; NF, non fait ; FAN, facteur anti-nucléaire ; M, aspect moucheté ; H, aspect homogène ; CIC, complexes immuns circulants (norme : < 13mg/l) ; US C-V, echo-doppler carotido-vertébral ; US, ultrason ; TT, transthoracique ; TO, transoesophagien ; IM, insuffisance mitrale ; IEP, immunoelectrophorèse ; CRP, protéine C réactive (norme : < 3) ; IgG, immunoglobuline de type G (norme : 6.7-13.18 g/l) ; IgA, immunoglobulines de type A (norme : 0.67- 2.96 g/l) ; ENMG, électroneuromyogramme ; PNP, polyneuropathie ; CHO tot, cholestérol total (norme : 3.3-5.18 mmol/l) ; Ac APL, anticorps antiphospholipides ; F VIII, facteur VIII de la coagulation (norme: 50-150); PTT (norme: 25-32)

**Tableau 14 : Valeurs prédictives de différentes procédures diagnostiques dans la PACNS**

	N	sensibilité	spécificité	VPP	VPN
<b>Chu CT et al, 1998 (21)</b>		30			
<i>IRM</i>	12	83 %	19 %	43 %	60 %
<i>Angiographie</i>	9	78 %	14 %	37 %	50 %
<i>Biopsie</i>	12	83 %	100 %	100 %	90 %
<b>Duna GF et Calabrese LH, 1995 (33)</b>	30				
<i>LCR</i>	27	100 %	40 %	37 %	100 %
<i>IRM</i>	29	100 %	36 %	33 %	100 %
<i>Angiographie</i>	24	80 %	26 %	22 %	83 %
<i>Biopsie</i>	15	53 %	87 %	80 %	15 %
<b>Stone JH et al, 1994 (34)</b>	20				
<i>LCR</i>		53 %			
<i>IRM</i>		75 %			
<i>Angiographie *</i>		100 %			
<i>CT</i>		65 %			
<i>LCR + CT</i>		92 %			
<i>LCR + IRM</i>		100 %			
<b>Alrawi A et al, 1999 (22)</b>	61				
<i>Biopsie</i>	61	36 %			
<i>Angiographie</i>	14	36 %			

\* Angiographie considérée ici comme l'examen de référence pour le diagnostic de vasculite et de sensibilité 100 % par conséquent