

Protocole National de Diagnostic et de Soins

Vascularites Primitives du Système Nerveux Central



fai2r



MIRCEM



maladies rares

2026

Ce PNDS a été rédigé sous l'égide du :

Centre de référence des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires systémiques rares de l'adulte Nord, Nord-Ouest, Méditerranée et Guadeloupe – IgG4 (CERAINOM) – site constitutif de Caen

Et de la

Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI²R)

Liste des personnes ayant collaboré à la rédaction du PNDS « Vascularites Primitives du Système Nerveux Central »

Ce PNDS a été coordonné par le Pr Hubert de BOYSSON, le Dr Ahmad NEHME et le Pr Grégoire BOULOUIS.

Sonia ALAMOWITCH¹, Caroline ARQUIZAN², Grégoire BOULOUIS³, Hubert de BOYSSON⁴, Raphael DARBON⁵, Kumaran DEIVA⁶, Myriam EDJLALI⁷, Lisa HUMBERTJEAN⁸, Sylvain LANTHIER⁹, Romain MARIGNIER¹⁰, Bertrand MATHON¹¹, Charles MELLERIO¹², Karima MOKHTARI¹³, Antoine NEEL¹⁴, Ahmad NEHME¹⁵, Christian PAGNOUX¹⁶, Thomas PAPO¹⁷, Alexis REGENT¹⁸, Christine RODRIGUEZ-REGENT¹⁹, Jean-Louis STEPHAN²⁰, Mathieu ZUBER²¹

1. Neurologie, Paris La Pitié Salpêtrière
2. Neurologie, Montpellier
3. Neuroradiologie, Tours
4. Médecine Interne, Caen
5. Association « France Vascularites »
6. Neuropédiatrie, Paris Le Kremlin-Bicêtre
7. Neuroradiologie, Paris Raymond-Poincaré
8. Neurologie, Nancy
9. Neurologie, Montréal Sacré-Cœur
10. Neurologie, Lyon
11. Neurochirurgie, Paris La Pitié Salpêtrière
12. Neuroradiologie, Saint-Ouen-sur-Seine
13. Neuropathologie, Paris La Pitié Salpêtrière
14. Médecine Interne, Nantes
15. Neurologie, Caen
16. Vasculitis Clinic, Toronto
17. Médecine Interne, Paris Bichat
18. Médecine Interne, Paris Cochin
19. Neuroradiologie, Paris Sainte-Anne
20. Neuro-Oncologie, Saint-Etienne
21. Neurologie, Paris Saint-Joseph

* Collaborateurs :

Achille AOUBA, Médecine Interne, Caen ; Alexandra AUDEMARD-VERGER, Médecine Interne, Tours ; Mathieu BANSARD, Médecine Générale, Caen ; Barbara CASOLLA, Neurologie, Nice ; Jean-Philippe COTTIER, Neuroradiologie, Tours ; Olivier DETANTE, Neurologie, Grenoble ; Sophie GODARD, Neurologie, Angers ; Vincent LARRUE, Neurologie, Toulouse ; Isabelle MELKI, Pédiatrie, Paris Necker ; Olivier NAGGARA, Neuroradiologie, Paris Sainte-Anne ; Christelle NGUYEN, Médecine Physique et Réadaptation, Paris Cochin ; Marco PASI, Neurologie, Tours ; Maxime SAMSON, Médecine Interne, Dijon ; Pascal SEVE, Médecine Interne, Lyon ; Igor SIBON,

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

Neurologie, Bordeaux ; Benjamin TERRIER, Médecine Interne, Paris Cochin ; Line TOULAIMAT, Médecine Interne, Caen ; Emmanuel TOUZE, Neurologie, Caen.

Nous remercions la filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI²R) pour son assistance technique et l'aide à l'édition (Dr Hélène MAILLARD).

Ce travail a été soutenu dans le cadre du Plan National des Maladies Rares par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) du Ministère français des Solidarités et de la Santé, qui n'a exercé aucun rôle dans le processus de recherche ni dans les conclusions qui en ont été tirées.

Sommaire

Liste des personnes ayant collaboré à la rédaction du PNDS « Vasculaires Primitives du Système Nerveux Central »	2
Sommaire	4
Liste des abréviations	6
Synthèse à destination du médecin généraliste.....	8
1. Introduction	10
2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....	12
3. Diagnostic et évaluation initiale.....	13
3.1 Objectifs.....	13
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	13
3.3 Définitions/Terminologie	14
3.4 Circonstances de découverte et approche diagnostique.....	15
3.4.1 Circonstances de découverte.....	15
3.4.2 Approche diagnostique	16
3.4.3 Confirmation du diagnostic – approche phénotypique.....	16
3.5 Examen clinique.....	17
3.5.1 Examen neurologique	17
3.5.2 Examen extra-neurologique	18
3.6 Biologie et ponction lombaire	20
3.7 Imageries neurovasculaires	23
3.7.1 Patterns d'imagerie parenchymateuse.....	24
3.7.1.1 Lésions ischémiques, fréquemment multiples, de chronologie variée.....	24
3.7.1.2 Hémorragies intracérébrales et sous-arachnoïdiennes.....	24
3.7.1.3 Prise de contraste parenchymateuse et leptoméningée.....	25
3.7.1.4 Pattern pseudotumoral	25
3.7.2 Imagerie neurovasculaire non invasive.....	25
3.7.2.1 Techniques d'imagerie non invasive des artères intracrâniennes	25
3.7.2.2 Résultats de l'imagerie neurovasculaire non invasive.....	26
3.7.3 Imagerie de paroi.....	26
3.7.4 Rôle de l'artériographie cérébrale.....	27
3.8 Biopsie cérébro-méningée	28
3.8.1 Points clés.....	28
3.8.2 Réalisation de la biopsie cérébrale	29
3.8.3 Prise en charge neuropathologique	30
3.9 Autres examens paracliniques.....	31
3.10 Principaux diagnostics différentiels des vascularites primitives du SNC.....	33
3.10.1 Atteinte des gros/moyens vaisseaux.....	34
3.10.2 Atteinte des petits vaisseaux	36
3.11 Principales causes de vascularites secondaires du SNC	37
3.11.1 Les infections.....	37
3.11.2 Les vascularites systémiques primitives.....	38

3.11.3	Vascularites associées à une maladie inflammatoire ou auto-immune systémique	39
3.11.4	Les vascularites paranéoplasiques	40
3.11.5	Les vascularites de causes toxiques et médicamenteuses	40
3.11.6	Les angiopathies amyloïdes inflammatoires	40
4.	Prise en charge thérapeutique.....	43
4.1	Objectifs.....	43
4.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	43
4.3	Prise en charge thérapeutique.....	43
4.3.1	Traitement d'attaque	44
4.3.2	Traitement d'entretien.....	49
4.4	Éducation thérapeutique et adaptation du mode de vie.....	51
4.4.1	Education thérapeutique.....	51
4.4.2	Modification du mode de vie	52
4.5	Recours aux associations de patients.....	52
5.	Suivi.....	55
5.1	Objectifs.....	55
5.2	Modalités de surveillance	55
5.2.1	Surveillance de la phase d'induction jusqu'à la rémission clinico-radiologique	55
5.2.2	Surveillance du patient une fois la rémission obtenue	56
5.2.3	Modalités de surveillance radiologique	56
5.3	Rechutes.....	57
5.4	Dépistage des effets indésirables liés au traitement.....	58
6.	Formes pédiatriques.....	64
7.	Grossesse	66
	Annexe 1 – Liste des centres de référence et de compétence de la filière FAI ² R pour les maladies auto-immunes systémiques et auto-inflammatoires rares	68
	BIBLIOGRAPHIE.....	69

Liste des abréviations

ADA2	Adénosine désaminase 2
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANCA	Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CPK	Créatine PhosphoKinase
CMV	Cytomégalovirus
HAS	Haute Autorité de Santé
HHV6	Human Herpes Virus 6
HPN	Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne
HSV	Herpes Simplex Virus
IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LCS	Liquide Cérébro-Spinal
LDH	Lactate Déshydrogénase
MOG	Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
MPO	Myéloperoxydase
NGS	Next Generation Sequencing
PCR	Polymerase Chain Reaction
PL	Ponction Lombaire
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PR3	Protéïnase 3
SNC	Système Nerveux Central
TCR	T-Cell Receptor
VZV	Virus Varicelle Zona
VPSNC	Vasculaites Primitives du Système Nerveux Central

Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patients

Informations destinées aux professionnels de santé

FAI²R – Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares, www.fai2r.org
Orphanet, www.orpha.net
Filières de Santé Maladies Rares - [Accueil - Filières de Santé Maladies Rares](#)
SNFMI – Société Nationale Française de Médecine Interne, www.snfmi.org
Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (www.lecrat.fr)

Informations destinées aux patients

Association France Vascularites, <https://www.association-vascularites.org/>
Alliance maladies rares, www.alliance-maladies-rares.org
EURORDIS – Fédération d'associations de malades et d'individus actifs dans le domaine des maladies rares, www.eurordis.org
FAI²R – Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares, www.fai2r.org
FMO – Fédération des maladies orphelines, www.maladies-orphelines.fr
Maladies Rares Info Services, www.maladiesraresinfo.org
Annuaire ETP (Éducation Thérapeutique du Patient) <https://etpmaladiesrares.com/>
Cortisone Infos <http://www.cortisone-info.fr/>
Maladies Rares Infos Service : <http://www.maladiesraresinfo.org/>
Ligne Santé Infos Droits 01 53 62 40 30
AFVD Association Francophone pour vaincre les douleurs, www.association-afvd.com

Synthèse à destination du médecin généraliste

Les vascularites primitives du système nerveux central (VPSNC) sont un groupe de maladies rares, caractérisées par une atteinte inflammatoire isolée des vaisseaux du système nerveux central (SNC). La rareté de la maladie fait que la probabilité qu'un médecin traitant ait dans sa patientèle un patient avec une VPSNC est très faible.

Stricto sensu, la vascularite correspond à une infiltration inflammatoire de la paroi artérielle. En fonction de la taille des vaisseaux concernés et de leur localisation, la présentation radio-clinique est très variable. La maladie peut se présenter de manière aiguë par un accident vasculaire cérébral (AVC) – accident ischémique transitoire (AIT) et/ou infarctus cérébral et/ou hémorragie intracrânienne – ou une épilepsie, ou sur un mode subaigu avec des troubles cognitifs ou de vigilance et des céphalées inhabituelles, qui précèdent volontiers de quelques jours ou semaines les autres symptômes neurologiques.

Le diagnostic de la maladie est difficile et nécessite une prise en charge urgente dans un centre hospitalier. La démarche diagnostique consiste à :

- 1) affirmer l'atteinte inflammatoire vasculaire au moyen d'examen (par exemple IRM cérébrale avec séquences angiographiques, angioscanner, ponction lombaire) ;
- 2) écarter les principaux diagnostics différentiels plus fréquents et les causes secondaires de vascularites du SNC ;
- 3) discuter le recours à une biopsie cérébro-méningée.

Si l'imagerie peut être réalisée en médecine de ville, il est recommandé d'orienter plutôt le patient d'emblée vers le centre hospitalier le plus proche, disposant d'un plateau technique adéquat.

Le traitement de la maladie est prolongé (au moins deux ans) et repose sur une corticothérapie systémique, souvent associée à un immunosuppresseur. De nombreuses mesures adjuvantes sont alors nécessaires (par exemple, la mise à jour des vaccinations, prévention de l'ostéoporose cortico-induite, prévention des effets secondaires liés aux corticoïdes - abordées dans le chapitre 5.3).

Les VPSNC nécessitent une prise en charge coordonnée et multidisciplinaire.

La place du médecin traitant est importante :

- A la phase initiale. Il peut être le premier contact médical d'un patient ayant une plainte neurologique (céphalées inhabituelles, troubles cognitifs rapidement évolutifs, déficit neurologique, crise épileptique). Néanmoins, la présentation initiale d'une VPSNC nécessite souvent le recours à une filière d'urgences neuro-vasculaires, laissant finalement une place très limitée au médecin traitant – et plus largement à une médecine de ville – dans la démarche diagnostique. S'il est sollicité à la phase initiale, il doit orienter le patient vers le centre hospitalier le plus proche.
- Lors du suivi. Le médecin traitant coordonne la prise en charge du patient avec le(s) médecin(s) expert(s) de la maladie, souvent un binôme neurologue/interniste. Il est alors le

PNDS Vasculites Primitives du Système Nerveux Central

médecin de première ligne pouvant évaluer le patient en cas d'épisode médical intercurrent. S'il juge que l'épisode médical est en lien avec une possible activité de la VPSNC, il devra rentrer en contact avec ses collègues hospitaliers experts de la maladie. Le médecin généraliste intervient aussi dans la prévention, le dépistage, la prise en charge et le suivi de toutes les comorbidités qui peuvent être associées au traitement (par exemple le diabète, les infections intercurrentes ou l'ostéoporose).

1. Introduction

Les vascularites primitives du système nerveux central (VPSNC) sont une entité rare et hétérogène, de diagnostic difficile. La prévalence de la maladie est estimée à moins de 3 cas par million de personnes-années (1), ce qui explique que la plupart des praticiens de première ligne n'en rencontreront pas au cours de leur carrière. Un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) consacré aux VPSNC est néanmoins justifié pour aider les professionnels de santé à mener et hiérarchiser les investigations nécessaires au diagnostic. Par ailleurs, en raison de la gravité du pronostic en cas de retard diagnostique ou de mauvaise orientation, il est important que tous les médecins du parcours de soins d'une VPSNC soient en mesure de suspecter le diagnostic.

Les VPSNC ont vu leur cadre se préciser au fil du temps, initialement grâce aux études anatomo-pathologiques (2). Décrite à la fin des années 1950 comme une vascularite « idiopathique » touchant les artères leptoméningées, cérébrales et plus rarement médullaires, sans signe d'atteinte vasculaire systémique (3), elle a été progressivement isolée comme une entité nosologique indépendante de certaines affections présentant des similitudes histologiques et pouvant toucher occasionnellement les artères du SNC, telles que l'angiopathie amyloïde inflammatoire ou la sarcoïdose (4).

Aujourd'hui, son diagnostic repose sur un faisceau d'arguments, à la fois cliniques, radiologiques et biologiques. Même si le diagnostic de certitude repose sur la positivité d'une biopsie cérébrale ou cérébro-méningée, les progrès de l'imagerie cérébrale et vasculaire font jouer désormais un rôle essentiel à ces examens non invasifs. A partir des années 2000, la publication de larges cohortes multicentriques (1, 5, 6) a permis d'accroître très significativement les connaissances en matière de diagnostic et d'évolution sous traitement. Si beaucoup reste à faire en termes de preuves scientifiques formelles (par exemple des essais thérapeutiques), il est aujourd'hui possible de rassembler une somme importante de connaissances afin d'aider les praticiens dans leurs démarches diagnostique et thérapeutique d'un patient singulier. C'est l'objectif principal du PNDS proposé ici.

Avant de poursuivre la lecture, il est important de bien considérer les points suivants :

- Ce PNDS aborde la prise en charge du patient adulte. Les spécificités pédiatriques sont abordées de manière synthétique dans le chapitre 6. Tout questionnement concernant un patient de moins de 16 ans doit motiver un avis spécialisé dans un centre expert en pathologie neuro-inflammatoire pédiatrique.
- Les connaissances concernant les VPSNC de l'adulte reposent essentiellement sur des données de registres. Les avis et positions décrits dans ce PNDS sont des avis d'experts et sont donc susceptibles d'évoluer au cours du temps.
- La démarche diagnostique d'une VPSNC implique d'exclure un grand nombre de diagnostics différentiels dont les causes secondaires de vascularites du SNC. L'objectif de ce PNDS n'est pas d'établir un listing exhaustif de toutes ces pathologies. Cependant, les auteurs ont sélectionné et décrit les maladies qui leur semblaient les plus pertinentes à cet effet. Les références fournies dans ce PNDS sont des sources d'information complémentaires.
- Des atteintes médullaires sont décrites dans les VPSNC, le plus souvent associées à des atteintes cérébrales. Elles sont exceptionnellement isolées (un seul cas dans le registre français de >200 cas). En raison du trop petit nombre de publications relatifs à ces atteintes, la démarche diagnostique décrite par la suite dans ce PNDS s'applique plutôt aux atteintes

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

encéphaliques. La démarche diagnostique de lésions médullaires isolées est différente et n'est pas abordée dans ce PNDS.

2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce PNDS est d'explicitier aux professionnels concernés, la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'une VPSNC. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de ce groupe de maladies rares sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans leur Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les dispositifs médicaux, produits ou prestations nécessaires aux soins mais non habituellement pris en charge ou remboursés par le système français de sécurité sociale.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin généraliste traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'une VPSNC. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées, sachant qu'il s'agit d'un domaine en constante mutation tant sur le plan de la recherche fondamentale que translationnelle.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

3. Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

Chez un patient suspecté de vascularite du SNC, il convient de pouvoir d'une part, recueillir le plus d'arguments possibles en faveur du diagnostic et d'autre part, débiter un traitement le plus rapidement possible pour freiner l'évolution de la maladie et en limiter le risque de séquelles. Le tableau clinique d'une VPSNC peut s'installer de manière extrêmement aiguë ou à l'inverse de manière insidieuse sur plusieurs semaines, voire mois. L'instauration du traitement sera ainsi conditionnée par le degré de certitude du diagnostic et le degré d'urgence lié à l'état clinique du patient, impliquant entre autres le pronostic fonctionnel et le risque de séquelles neurologiques lourdes.

L'objectif de l'évaluation initiale est donc de :

- Evoquer le diagnostic de vascularite du SNC et demander les examens adéquats qui pourront renforcer la conviction diagnostique ou, au contraire, orienter vers un diagnostic alternatif (en particulier d'autres vasculopathies cérébrales, comme l'athérome intracrânien, dont la prévalence est nettement supérieure à celle d'une vascularite du SNC) ;
- Déterminer si la maladie en cours d'exploration atteint isolément le SNC, ou survient dans le cadre d'une maladie systémique pouvant aussi impliquer les vaisseaux du SNC ;
- Discuter le délai d'introduction du traitement qui dépendra directement de la conviction du diagnostic et du degré d'urgence ;
- Etablir le parcours de soin du patient ;
- Prévenir et prendre en charge les complications de la maladie et de son traitement.

Les particularités du patient pédiatrique sont abordées dans le chapitre 6.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le bilan diagnostique, la prise en charge initiale et le suivi d'une VPSNC nécessitent une approche pluridisciplinaire, impliquant en général le neurologue, le neuroradiologue et l'interniste.

La prise en charge du patient avec une VPSNC doit être hospitalière et implique d'avoir à disposition un plateau technique adéquat (neuroradiologie, neurochirurgie, neuropathologie). Au besoin, le patient doit être transféré dans un centre disposant d'un tel plateau. Il est également préférable que le patient soit pris en charge ou discuté avec une équipe expérimentée dans cette maladie.

Le terrain ou la présentation initiale du patient peuvent nécessiter l'implication d'autres spécialistes comme l'ophtalmologue, le gériatre, le rhumatologue, ou le radiologue. L'intervention des médecins spécialistes en médecine physique et de réadaptation et des professionnels de la rééducation peut être sollicitée, pour limiter les séquelles liées à la maladie et optimiser les récupérations neuro-fonctionnelles.

Une prise en charge paramédicale pluridisciplinaire est souvent nécessaire, en particulier avec l'intervention de kinésithérapeutes, ergothérapeutes, orthophonistes, neuropsychologues, psychologues, diététiciennes ou assistantes sociales.

Enfin, le médecin généraliste joue un rôle clé dans la prise en charge du patient. Il est la première interface médicale avec le patient et détecte les éventuels signes évolutifs de la maladie ou la survenue de complications liées à la maladie ou son traitement. Il reste en contact étroit avec le

neurologue et l'interniste, ainsi que les professionnels paramédicaux prenant éventuellement en charge le patient.

3.3 Définitions/Terminologie

Le terme « vascularites primitives du système nerveux central » (*primary central nervous system vasculitis* en anglais) doit être utilisé. Le pluriel permet d'englober la multitude de spectres radio-cliniques de cette entité. Le terme « angéite » (*primary angiitis of the central nervous system*) doit être abandonné car il n'est pas utilisé dans la nomenclature médicale française. Le terme « vascularite cérébrale » est réducteur car n'inclut pas l'atteinte possible de la moëlle épinière. Enfin, le terme « vascularite bénigne du SNC » retrouvé dans des publications anciennes (antérieures à 2007) ne doit pas être utilisé car il décrivait de très vraisemblables syndromes de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR).

La définition d'une vascularite est histologique et correspond à la mise en évidence d'un infiltrat inflammatoire de la paroi vasculaire. L'infiltration doit être transmurale pour évoquer une vascularite. Une infiltration périvasculaire est insuffisante pour affirmer le diagnostic. La biopsie cérébrale, méningée ou cérébro-méningée, est le seul moyen d'affirmer de façon formelle le diagnostic de la vascularite du SNC. Une biopsie positive ne préjuge en aucun cas du caractère primitif ou secondaire de la vascularite.

En l'absence de preuve histologique, le diagnostic de VPSNC pourra néanmoins être retenu sur un faisceau d'arguments indirects et ne sera ainsi que probabiliste. Il est ici proposé de retenir le diagnostic de VPSNC devant l'association d'une atteinte vasculaire et d'arguments en faveur d'un processus inflammatoire, en l'absence de diagnostic alternatif plus probable.

- L'atteinte vasculaire peut être démontrée par des anomalies à l'imagerie vasculaire ou, à défaut, par la présence d'infarctus cérébraux ou d'hémorragie cérébrale ou sous arachnoïdienne.
- Le processus inflammatoire peut être suggéré par l'existence de prises de contraste du parenchyme cérébral ou de la leptoméninge à l'IRM (à distance des lésions parenchymateuses ischémiques et hémorragiques), d'une prise de contraste homogène et circonférentielle de la paroi artérielle, ou d'une méningite à la ponction lombaire.

Dans les situations où il n'y a pas de preuve d'inflammation, une aggravation rapide de sténoses artérielles peut orienter vers un diagnostic de vascularite du SNC, mais avec une moindre certitude.

Dans tous les cas, un avis auprès d'une équipe experte est recommandé, surtout lorsque la présentation est atypique et sort de ce cadre.

Les critères diagnostiques de Calabrese et Mallek datant de 1988 sont très souvent utilisés dans les publications sur les VPSNC (7). Ces critères suggèrent que le diagnostic de VPSNC peut être évoqué devant : 1) la présence d'un déficit acquis neurologique ou psychiatrique non expliqué autrement ; 2) avec une documentation d'une atteinte vasculaire sur une angiographie cérébrale ou sur une biopsie ; et 3) sans documentation d'une vascularite systémique ou d'une autre maladie qui pourrait causer ou mimer les anomalies angiographiques ou les résultats de la biopsie. Si ces critères ont été utiles pour homogénéiser les patients dans les publications avec une

présentation compatible avec une VPSNC, ils sont aujourd'hui dépassés car cette définition inclut trop de diagnostics alternatifs, en particulier des vasculopathies intracrâniennes non inflammatoires. *Stricto sensu*, ces critères diagnostiques permettent de considérer le diagnostic de VPSNC chez un patient présentant des sténoses angiographiques isolées. C'est la raison pour laquelle ce PNDS n'utilise pas ces critères et propose de toujours chercher à obtenir une preuve d'inflammation en plus de l'atteinte vasculaire.

Dans la suite de ce PNDS, une approche phénotypique radio-clinique des VPSNC sera proposée, dépendant du calibre des vaisseaux atteints. Cette distinction ne repose pas sur les mêmes considérations anatomiques que celles de la classification de Chapell Hill utilisée dans les vascularites systémiques pour distinguer les vascularites des gros (aorte et ses branches), moyens (artères à destinée viscérale) et petits vaisseaux (dans les tissus) (8).

Il est donc distingué :

- L'atteinte des vaisseaux cérébraux de gros et moyen calibre, évaluables à l'imagerie angiographique (diamètre supérieur à 0,2 mm). Il s'agit des portions terminales des artères carotides et vertébro-basilaires ainsi que leurs branches de division de diamètre supérieur à 0,2 mm.
- L'atteinte des vaisseaux cérébraux de petit calibre (diamètre inférieur à 0,2 mm), non évaluables à l'imagerie angiographique avec la résolution des machines actuelles.

Dans la mesure où les connaissances actuelles ne justifient pas de distinguer et définir les vaisseaux de gros et moyen calibre au sein du SNC, les auteurs de ce PNDS ont choisi de regrouper sous le phénotype gros/moyen vaisseaux tous les vaisseaux intracrâniens visibles à l'imagerie angiographique.

Cette approche phénotypique binaire simplifie ainsi l'analyse, mais n'est ni exclusive ni figée dans le temps. Des atteintes chevauchant des vaisseaux de différents calibres sont possibles, tout comme une atteinte peut évoluer au cours du temps et toucher des vaisseaux de calibre antérieurement non touchés. Par exemple, les patients avec une maladie initialement isolée aux petits vaisseaux peuvent développer avec le temps une atteinte des vaisseaux distaux de moyen calibre, détectable à l'artériographie cérébrale.

3.4 Circonstances de découverte et approche diagnostique

3.4.1 Circonstances de découverte

Les VPSNC sont rares et concernent les hommes et les femmes, à une fréquence relativement similaire. L'âge moyen au diagnostic est situé entre 45 et 60 ans mais tous les groupes d'âge peuvent être affectés, y compris les enfants (9-11).

Les tableaux cliniques et/ou radiologiques suivants (liste non exhaustive) peuvent amener le clinicien ou le radiologue à envisager le diagnostic de vascularite du SNC (au même titre que d'autres diagnostics en particulier certaines vasculopathies cérébrales comme l'athérome intracrânien) :

- Survenue d'un évènement neurologique aigu (ex : AVC, crise d'épilepsie) chez un patient présentant des céphalées préalables inhabituelles et autrement inexpliquées ;

- Mise en évidence de lésions vasculaires (ischémie, hémorragie) ou de sténoses artérielles à l'imagerie du SNC dans des territoires différents ;
- Tableau neurologique central ou psychiatrique évolutif sur plusieurs jours à mois avec mise en évidence à l'imagerie de lésions d'allure vasculaires (ischémie, hémorragie) ;
- Découverte à l'imagerie de prises de contraste parenchymateuses ou leptoméningées associées à des lésions d'allure vasculaires (ischémie, hémorragie) ;
- Lésion cérébrale d'allure tumorale.

La temporalité entre deux événements neurologiques est à considérer pour éventuellement penser à une vascularite du SNC évolutive. La survenue d'évènements neuro-vasculaires plusieurs années avant la suspicion de vascularite du SNC ne représente *a priori* pas un argument en faveur du diagnostic.

3.4.2 Approche diagnostique

Il n'existe pas d'algorithme diagnostique validé. L'approche diagnostique recommandée repose majoritairement sur l'avis d'experts. Aucune manifestation clinique ou résultat d'investigation n'est en soi spécifique de VPSNC. Son diagnostic repose sur la combinaison de manifestations cliniques et de résultats des investigations qui établissent (ou suggèrent) la présence d'une inflammation des vaisseaux du SNC.

Plusieurs maladies peuvent mimer une VPSNC. La plupart de ces dernières sont nettement plus fréquentes que les VPSNC et doivent d'abord être considérées (cf chapitre 3.10) (10, 12-14). En toutes circonstances, des investigations complémentaires sont nécessaires. Parce que le spectre des diagnostics différentiels des VPSNC est vaste, ces investigations complémentaires peuvent être nombreuses et varient selon l'âge, la présentation clinique et les résultats des investigations initiales. Les VPSNC se limitant par définition au SNC, la présence de manifestations cliniques ou radiologiques hors-SNC, et autrement inexplicables, ne plaide pas en faveur du diagnostic de VPSNC.

3.4.3 Confirmation du diagnostic – approche phénotypique

Les manifestations et le champ des diagnostics différentiels varient selon le calibre des vaisseaux affectés (15, 16). Il en est de même pour les modalités de confirmation du diagnostic de VPSNC.

VPSNC avec atteinte des artères de gros et moyen calibres (portions terminales des artères carotides et vertébro-basilaires ainsi que leurs branches de division dont le diamètre est supérieur à 0,2 mm): Les patients avec VPSNC affectant les artères de gros et moyen calibres se présentent le plus souvent avec un AVC. Un ou plusieurs infarctus cérébraux sont souvent documentés à l'imagerie de l'encéphale. L'imagerie vasculaire révèle des anomalies morphologiques artérielles segmentaires (sténoses ou irrégularités artérielles, occlusions, dilatations ou anévrysmes). L'imagerie de paroi à l'IRM peut montrer des prises de contraste homogènes et circonférentielles de la paroi artérielle. La présence de lésions inflammatoires au niveau du SNC (prises de contraste du parenchyme cérébral ou de la leptoméninge à distance des AVC) aide au diagnostic mais est très inconstante/rare. Une biopsie cérébrale est rarement requise pour ces patients. Lorsque réalisée, la biopsie sera le plus souvent non contributive.

Chez ces patients, il est surtout nécessaire d'éliminer les nombreuses autres causes de sténoses/irrégularités artérielles, en particulier l'athérome intracrânien qui peut aussi s'accompagner d'une prise de contraste de la paroi.

VPSNC avec atteinte des vaisseaux de petit calibre (diamètre inférieur à 0,2 mm, non accessibles à l'imagerie angiographique); Les patients avec VPSNC affectant les vaisseaux de petit calibre se présentent le plus souvent avec des céphalées persistantes, des signes d'encéphalopathie (atteinte cognitive, troubles de la vigilance, crises d'épilepsie, troubles psycho-comportementaux) et des signes focaux. L'imagerie de l'encéphale révèle des anomalies de la substance blanche, souvent associées à des prises de contraste du parenchyme cérébral ou de la leptoméninge. Il peut s'y associer des atteintes impliquant les petits vaisseaux du SNC (infarctus cérébraux de petite taille, microbleeds). Les anomalies vasculaires sont indétectables à l'angiographie, le calibre des vaisseaux affectés étant en dessous de la résolution de cette modalité d'imagerie. La biopsie cérébro-méningée est le plus souvent réalisée et contributive chez ces patients. Elle permet de confirmer le diagnostic de VPSNC, après exclusion des autres formes de vascularite qui peuvent affecter le SNC. La biopsie du SNC est donc fortement recommandée chez les patients avec une suspicion de VPSNC semblant se limiter aux petits vaisseaux.

3.5 Examen clinique

3.5.1 Examen neurologique

Il n'existe pas de tableau clinique spécifique ou de symptôme pathognomonique d'une VPSNC. Un examen neurologique complet doit être réalisé par un neurologue.

Les céphalées, les troubles cognitifs et les déficits neurologiques focaux, qu'ils soient moteurs ou sensitifs (le plus souvent en rapport avec la survenue d'AVC) sont les trois manifestations cliniques les plus couramment retrouvées lors d'un diagnostic de VPSNC (5, 17, 18). L'association de ces symptômes est un élément d'orientation important.

A l'interrogatoire, la recherche du mode d'installation est primordiale. L'installation des céphalées est souvent subaigüe. Elles sont décrites comme lancinantes et inhabituelles, et sont présentes chez plus de 50% des patients (19).

Les céphalées, lorsqu'elles sont en "coup de tonnerre" (sévères, atteignant leur pic d'intensité en moins de 1 minute, et durant plus de 5 minutes), à plus forte raison si elles sont répétées, sont surtout observées dans le syndrome de vasoconstriction réversible (SVCR), un des principaux diagnostics différentiels à éliminer à la phase initiale (19, 20). Les céphalées en coup de tonnerre sont exceptionnellement observées dans les VPSNC (par exemple, s'il y a une hémorragie sous-arachnoïdienne associée) mais leur présence est plutôt un argument en défaveur du diagnostic. Des symptômes associés, tels qu'une fièvre, une raideur de nuque, une photo-phonophobie et des nausées ou vomissements doivent faire réaliser, après l'imagerie cérébrale, une ponction lombaire en urgence afin d'éliminer une méningite ou une encéphalite infectieuse. Les céphalées ne sont cependant pas spécifiques au diagnostic de VPSNC, pouvant être retrouvées après un AVC ischémique de toute cause, particulièrement si ce dernier atteint la circulation postérieure.

Les troubles cognitifs sont fréquents et doivent conduire à la réalisation des batteries de dépistage évaluant les fonctions cognitives (attention, mémoire, langage, praxies,gnosies, fonctions exécutives et comportementales) : MoCA et échelle IADL pour une évaluation de l'autonomie et des activités instrumentales de la vie quotidienne. Une évaluation neuropsychologique plus précise doit être proposée pour suivre l'évolution de l'atteinte cognitive qui peut être détectée dans un second temps. Les troubles cognitifs sont plus fréquemment décrits chez les patients avec une atteinte isolée des petits vaisseaux (15, 16).

Les déficits focaux sont variables en fonction de la zone cérébrale ou médullaire atteinte. On peut retrouver des signes évoquant une atteinte profonde et/ou corticale, comme des déficits moteurs ou sensitifs, une ataxie, et des troubles phasiques ou visuels.

La survenue d'une atteinte visuelle peut revêtir différents aspects selon la localisation des lésions cérébrales. Elle peut se présenter sous forme d'une atteinte du champ visuel, d'une paralysie oculomotrice, ou d'une cécité corticale. Tout trouble visuel doit conduire à la réalisation systématique d'un examen ophtalmologique complet comportant un examen à la lampe à fente et un fond d'œil. Dans les VPSNC, le fond d'œil est le plus souvent normal mais peut aider à l'identification d'un diagnostic différentiel (par exemple une artérite à cellules géantes en cas de neuropathie optique ischémique antérieure aiguë, un syndrome de Susac en cas d'occlusion d'une branche issue des artères centrales de la rétine, ou une sarcoïdose ou maladie de Behçet en cas d'uvéite).

L'anamnèse auprès du patient et des proches doit rechercher des éléments en faveur de crises épileptiques, plus fréquentes dans les atteintes des petits vaisseaux, surtout s'il existe une atteinte corticale ou leptoméningée (15, 16). Celles-ci peuvent aussi apparaître après le diagnostic et être séquellaires.

Des manifestations neuropsychiatriques (apathie, troubles thymiques) sont également décrites dans toutes les cohortes de VPSNC (5, 17, 18), mais en tant que telles, ne sont en rien spécifiques. Elles peuvent être rencontrées dans presque toutes les pathologies du SNC (21). L'existence d'anomalie à l'examen neurologique chez un patient avec une présentation neuropsychiatrique doit conduire à une imagerie cérébrale.

3.5.2 Examen extra-neurologique

L'interrogatoire systématique (formalisé dans le Tableau 1) est la pierre angulaire de la démarche qui vise à éliminer une maladie systémique à tropisme vasculaire cérébral. Cet interrogatoire comprend également le recueil de toutes les informations liées au mode de vie du patient (par exemple intoxications, métier, expositions, animaux de compagnie, voyages).

Tableau 1 : Panel de questions pouvant orienter vers des diagnostics différentiels de VPSNC ou vers une vascularite systémique ou secondaire

Questions ouvertes initiales	Élément recherché
Avez-vous déjà eu de la fièvre pendant plus de 8 jours sans qu'on comprenne pourquoi ?	Fièvre inexplicquée
Avez-vous perdu du poids ?	Amaigrissement
Vos doigts changent-ils de couleur quand il fait froid ?	Syndrome de Raynaud
Y a-t'il des douleurs dans les articulations (ou jointures) ?	Arthrite, bursite
Avez-vous déjà eu un œil rouge ? qui fait mal ?	Uvéite, sclérite, épisclérite, kératite
Avez-vous du mal à entendre ? Des vertiges ? Un bourdonnement d'oreille ?	Atteinte cochléo-vestibulaire
Avez-vous une difficulté à mâcher ?	Claudication de la mâchoire
Avez-vous la bouche sèche ? Les yeux secs ?	Syndrome sec
Perdez-vous les cheveux ? En « plaque » ?	Alopécie
Avez-vous des aphtes (points blancs qui font mal dans la bouche comme chez les enfants) ?	Aphthose buccale
Avez-vous déjà eu des aphtes sur les parties génitales ?	Aphthose génitale
Avez-vous eu mal au ventre ? Une diarrhée qui dure plus de 3 jours ?	Atteinte digestive
Avez-vous eu des douleurs dans un testicule ?	Orchite
Avez-vous une douleur dans la poitrine ? Une toux ? Un essoufflement ?	Atteinte thoracique
Avez-vous eu des boutons ? Après exposition solaire ?	Dermatose, photosensibilité
Avez-vous déjà eu les pieds qui gonflent ?	Œdèmes des membres inférieurs
Avez-vous eu un gonflement, douleur, rougeur du pavillon de l'oreille ? De la racine du nez ?	Chondrite
Faites-vous des infections à répétition ? Avez-vous reçu beaucoup d'antibiotiques au cours de votre vie ?	Déficit immunitaire

Sans qu'on puisse standardiser l'examen physique, celui-ci doit être complet, orienté ou non par les données de l'interrogatoire. La place de l'interniste est essentielle dans cette évaluation.

De principe, l'examen extra-neurologique implique au minimum :

- Une mesure du poids et de la taille ;
- Une auscultation cardiaque et vasculaire à la recherche de souffles ;
- Une palpation des principaux pouls (radial, fémoral, pédieux) à la recherche d'une abolition ;
- Une évaluation des doigts à la recherche d'une sclérose cutanée et d'anomalies microvasculaires en particulier s'il existe un syndrome de Raynaud ;
- Une auscultation pulmonaire à la recherche de crépitants ;
- Une palpation abdominale à la recherche d'une hépato- et/ou splénomégalie ;
- Une palpation des aires ganglionnaires à la recherche d'adénopathies ;

- Un examen de la peau à la recherche de purpura, éruption, livédo ou nécroses cutanée ;
- Une évaluation de la cavité buccale et des parties génitales à la recherche d'aphtes ou de cicatrices d'aphtes ;
- Une évaluation des yeux à la recherche de lésions sclérales ou d'anomalies conjonctivales ;
- Une évaluation de la mobilité articulaire et éventuellement la recherche de gonflements articulaires ;
- Une évaluation des ongles, des poils et des cheveux à la recherche d'une fragilité anormale.

L'interrogatoire et l'examen clinique doivent naturellement être adaptés à chaque patient et à la situation.

3.6 Biologie et ponction lombaire

Il n'existe actuellement aucun marqueur biologique d'intérêt clinique dans les VPSNC. En effet, aucun marqueur sanguin n'a été identifié et, au contraire, c'est la normalité du bilan sanguin, dans un contexte clinico-radiologique évocateur, qui renforce l'hypothèse d'une VPSNC. Classiquement, les patients avec une VPSNC ne présentent pas ou peu de syndrome inflammatoire biologique (CRP normale ou basse, souvent <30 mg/l), contrairement aux vascularites systémiques (5, 17, 18).

Le bilan à réaliser, en particulier pour écarter un diagnostic alternatif, est détaillé dans le tableau 2. Le listing n'est pas exhaustif mais est considéré ici comme un bilan minimal recommandé (10). Il doit naturellement être adapté à la situation clinico-radiologique du patient ou au contexte épidémique.

Tableau 2. Bilan biologique minimal à réaliser chez un patient suspecté de vascularite du SNC. Listing établi par les auteurs, à partir de Nehme et al, Rev Neurol, 2022;178:1041-54 (10)

Sang et urines	Suggéré
	<ul style="list-style-type: none"> • Numération formule sanguine • Ionogramme sanguin • Calcémie • TP, TCA • Créatininémie • Bilan hépatique • Protéine C-réactive • Fibrinogène • Glycémie à jeun • HbA1c • Cholestérol total, HDL, LDL, Triglycérides, Lipoprotéine (a) • Anticorps anti-nucléaires, anticorps anti-ENA, anticorps anti DNA natifs, ANCA (recherche d'anticorps anti-PR3 et MPO), complément (C3, C4 et CH50), facteur rhumatoïde, IgG et IgM anti-cardiolipine, IgG et IgM anti-béta2-GP1, recherche d'anticoagulant circulant • Enzyme de conversion de l'angiotensine • Electrophorèse des protéines sériques • Lactate déshydrogénase (LDH)

- Hémocultures
- Sérologies de la syphilis (TPHA/VDRL), VIH, VHB, VHC, Lyme, Quantiferon ou test à la tuberculine
- ECBU
- Recherche de protéinurie sur échantillon
- Test de dépistage des toxiques (opiacés, cocaïne, cannabis)

Optionnel (à considérer si éléments d'orientation)

- CPK totales
- Recherche de cryoglobuline
- Recherche de mutation JAK2
- Recherche de clone HPN
- Activité ADAMTS-13
- Anticorps anti-onconeuronaux et neuropiles
- Anticorps anti-MOG
- Dosage pondéral des immunoglobulines et sous-classes
- Homocystéinémie
- Tests génétiques (en particulier *NOTCH3*, *HTRA1*, *COL4A1/A2*, *TREX1*, génétique mitochondriale, déficit en *ADA2*)

Liquide
spinal

cérébro-

Suggéré

- Protéïnorachie et glycorachie (avec glycémie capillaire)
- Décompte et typage des cellules
- Recherche de bandes oligoclonales et index IgG
- Cytopathologie
- Cultures bactériennes et mycobactériennes
- PCR VZV

Optionnel (à considérer si éléments d'orientation)

- Cytométrie en flux, recherche de clonalité du TCR, recherche d'un réarrangement des chaînes lourdes
- Panel PCR méningite type FilmArray@ (inclut CMV, HSV, HHV6, VZV enterovirus, parechovirus, E coli, Haemophilus, listeria, neisseria, pneumocoque, cryptocoque) ou PCR spécifiques (par exemple mycobactéries)
- Ratio quantitatif LCS/serum des IgG/IgM anti-VZV
- Cultures fongiques
- Sérologies parasitaires
- Dosages de l'Interleukine IL-6 et IL-10
- Analyses métagénomiques par NGS
- Anticorps anti-onconeuronaux et neuropiles
- Anticorps anti-MOG

Abbréviations: ADA2: adénosine déaminase 2; ANCA: anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles; ENA: antigènes extractibles du noyau des cellules; HPN:

hemoglobinurie paroxystique nocturne; MOG: myelin oligodendrocyte glycoprotein; NGS: next generation sequencing; TCR: T-cell receptor.

Les anomalies retrouvées à l'analyse du liquide cérébro-spinal (LCS) sont quant à elles fréquentes, mais peu spécifiques et modérément sensibles, car consistent en une pléiocytose > 4 éléments et/ou une protéinorachie > 0,4g/L. Les auteurs de ce PNDS suggèrent de ne pas surinterpréter une légère pléiocytose (5-10 éléments) comme signe d'un processus inflammatoire. Par exemple, une pléiocytose et une protéinorachie modérée peuvent être observées au décours d'un AVC en raison de la rupture de la barrière hémato-encéphalique, allant rarement jusqu'à 50 éléments. La PL peut dans ce cas être renouvelée à distance de l'AVC. Dans les VPSNC, la pléiocytose comporte majoritairement des lymphocytes. Une légère protéinorachie a peu de valeur d'orientation, pouvant s'observer dans de nombreuses autres situations (par exemple dans les suites d'un AVC, chez un patient diabétique, avec l'âge et les changements dégénératifs lombaires, ou dans le contexte d'une maladie systémique ou d'une hypergammaglobulinémie.

Dans une revue systématique récente portant sur 46 cohortes et incluant 911 patients ayant une VPSNC (diagnostic établi dans 41 % des cas sur les données d'une biopsie et dans 43 % sur les données d'une angiographie), 31 études rapportaient les résultats d'une analyse du LCS (18). Un résultat anormal était présent dans 75 % des cas avec biopsie positive et 61 % des cas avec anomalies sur l'angiographie. Les recommandations de l'European Stroke Organisation (ESO), avec une méthodologie légèrement différente, rapportent des résultats similaires : 78 % (395/508) d'anomalies du LCS distribuées entre pléiocytose dans 46 % des cas et hyperprotéinorrhachie chez 70 % des patients (22).

L'absence d'anomalie du LCS n'exclut donc pas le diagnostic. Il est en revanche nécessaire d'identifier d'autres marqueurs d'un processus inflammatoire (ex : prise de contraste parenchymateuse, leptoméningée ou de la paroi vasculaire) avant de conclure à une VPSNC lorsque le LCS est normal.

Une pléiocytose >500 éléments peut exceptionnellement se voir dans les VPSNC. Néanmoins, dans cette situation, il faut rechercher une méningo-encéphalite infectieuse ou auto-immune ainsi qu'un lymphome (23).

Les données concernant la présence de bandes oligoclonales surnuméraires sont beaucoup plus rares. Ces dernières sont objectivées dans 15 à 30 % des cas (23). Ce résultat manque de sensibilité et de spécificité.

D'autres biomarqueurs ont été étudiés : protéine beta amyloïde, neurofilament, cytokines dont IL-6, IL-10 et IL-17, molécules du complément (24, 25). L'élévation de l'IL-10 est en faveur d'un lymphome. Bien que d'un intérêt certain pour la meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques des VPSNC, ces biomarqueurs sont encore en cours d'évaluation et sont peu utilisés en routine clinique actuellement. Leur prescription ne doit pas être systématique et doit être laissée à la décision de médecins experts.

3.7 Imageries neurovasculaires

L'imagerie cérébrale, et en particulier l'IRM, si possible 3T, est indispensable au diagnostic et au suivi d'un patient avec une VPSNC. Les séquences à demander en pratique sont listées dans le tableau 3.

Tableau 3. Séquences d'IRM utiles au diagnostic, caractéristiques et objectifs dans le cadre d'une suspicion de VPSNC

Séquence	Paramètre	Objectif
Imagerie du parenchyme		
3D FLAIR avec et sans injection	Idéalement pixel isotropique	Recherche de leucopathie vasculaire, d'une hémorragie sous arachnoïdienne, d'une forme pseudotumorale, recherche et datation des infarctus cérébraux récents ou séquellaires. Son acquisition après injection offre une excellente sensibilité de détection de l'atteinte leptoméningée.
Diffusion	BO-B1000- Cartographie ADC	Recherche d'infarctus cérébraux récents.
Séquence de susceptibilité	SWI (à défaut T2*)	Recherche et datation d'hématome, recherche de microbleeds, de sidérose corticale ou sous arachnoïdienne.
Imagerie des artères intracrâniennes et de leur paroi		
ARM 3D TOF grand champs sur l'ensemble de l'encéphale	ARM 3D TOF	Recherche de sténoses, d'irrégularités, d'ectasie ou d'occlusions artérielles. Son acquisition après injection améliore la sensibilité de détection des sténoses distales.
3D T1 Fast Spin Echo (sans puis après injection de gadolinium)	Épaisseur de coupe <0,7mm	Recherche de prises de contraste circonférentielles de la paroi artérielle, évocatrice de vascularite. Recherche de prises de contraste parenchymateuses ou leptoméningées associées.
En option		
Perfusion par marquage de spin	ASL, sans injection	Recherche de zone d'hypoperfusion.
Perfusion Gadolinium	PWI, nécessite injection	Recherche de zone d'hypoperfusion.
ARM des TSA	Après injection	Recherche d'anomalies des artères cervicales et de la crosse aortique
3D T1 avec module de préparation améliorant l'effet "sang noir"	DANTE, MSDE	Améliore la sensibilité de l'imagerie de paroi et diminue le risque de faux positifs.

3.7.1 Patterns d'imagerie parenchymateuse

L'imagerie parenchymateuse par IRM joue un rôle central dans le diagnostic de VPSNC, en révélant des signes indirects de l'atteinte vascularitique qui, bien qu'aspécifiques lorsque considérés individuellement, participent au faisceau d'arguments qui permettront la distinction entre une VPSNC et une autre pathologie cérébrale inflammatoire ou vasculaire. Le caractère hétérogène des anomalies observées à l'IRM dans la littérature et la complexité nosologique des VPSNC ne permettent pas d'identifier de marqueur spécifique (22). Néanmoins, c'est la combinaison des anomalies observées qui oriente le diagnostic. S'il existe des signes évocateurs d'une atteinte de la moelle (par exemple une paraparésie ou une dysfonction sphinctérienne), une IRM médullaire doit être demandée.

Les manifestations IRM parenchymateuses des VPSNC dépendent du calibre des vaisseaux touchés (cf chapitre 3.4 approche phénotypique). Lors de la découverte de signes IRM pouvant faire évoquer le diagnostic de VPSNC, les diagnostics différentiels principaux à considérer systématiquement incluent l'athérome intracrânien, le SVCR (gros et moyens vaisseaux) et l'angiopathie amyloïde cérébrale de forme inflammatoire ou le lymphome endovasculaire (petits vaisseaux) (20, 26). Lorsqu'il s'associe une atteinte médullaire, le champ des diagnostics différentiels peut s'étendre aux pathologies démyélinisantes du système nerveux central.

3.7.1.1 Lésions ischémiques, fréquemment multiples, de chronologie variée

Dans les VPSNC, des lésions ischémiques aiguës sus-tentorielles et multiples sont fréquemment le mode de révélation de la pathologie (27). Elles peuvent cohabiter avec des lésions semi-récentes et des séquelles ischémiques, selon le stade évolutif de la maladie. L'atteinte ischémique peut prendre tous les aspects, de multiples lésions ischémiques punctiformes éparses dans un ou plusieurs territoires artériels distaux à des infarctus touchant l'ensemble d'un territoire artériel. L'aspect lésionnel n'est pas spécifique.

Les lésions ischémiques systématisées à l'ensemble du territoire vasculaire sont davantage observées chez les patients avec une atteinte des vaisseaux de gros/moyen calibre, souvent en lien avec des sténoses vasculaires visibles à l'imagerie. A l'inverse, les lésions ischémiques multiples, de petite taille, sont plutôt observées dans une faible proportion des vascularites des vaisseaux de petit calibre.

3.7.1.2 Hémorragies intracérébrales et sous-arachnoïdiennes

Les hémorragies intracérébrales ou sous-arachnoïdiennes ont été rapportées dans des proportions variées selon les cohortes, représentant environ 15 % des patients ayant une VPSNC (27, 28). Ces hémorragies, n'ont pas de caractère spécifique et comprennent des macro- et des micro-hémorragies récentes ou anciennes (microbleeds). Les microbleeds sont plutôt observés dans les vascularites prédominant au niveau des vaisseaux de petit calibre. Ces lésions hémorragiques sont distinctes des pétéchies ou hémorragies au sein des infarctus cérébraux (fréquents).

L'existence de lésions exclusivement hémorragiques, sans coexistence de lésions ischémiques ou de prises de contraste, est très inhabituelle et doit remettre en question le diagnostic de VPSNC.

3.7.1.3 Prise de contraste parenchymateuse et leptoméningée

La prise de contraste de lésions parenchymateuses à l'IRM, en dehors de lésions ischémiques et hémorragiques, est fréquente dans les VPSNC, particulièrement dans les formes associées à l'atteinte des petits vaisseaux (27). Cette prise de contraste peut prendre un aspect miliaire, curvilinéaire, s'intégrer dans le pattern pseudotumoral, ou suivre les vaisseaux donnant un aspect "tigré" au parenchyme (27). Ces rehaussements sont souvent rapportés à des rehaussements des espaces de Virchow-Robin (29). La prise de contraste leptoméningée est un biomarqueur aspécifique témoignant de l'atteinte inflammatoire des vaisseaux méningés. Si elle peut permettre de guider une biopsie superficielle, et faire partie du spectre typique de l'atteinte péri-cérébrale des VPSNC, la valeur diagnostique de ce seul signe est faible.

3.7.1.4 Pattern pseudotumoral

Le pattern pseudotumoral est relativement rare, représentant entre 5 et 15 % des patients (30-32). La définition de ce pattern implique la présence d'une lésion expansive avec effet de masse, souvent associée à de l'œdème vasogène périphérique, et fait souvent évoquer des tumeurs gliales ou un processus infectieux. Une biopsie est systématiquement indiquée. Tout comme dans les angiopathies amyloïdes inflammatoires pseudo-tumorales, les formes pseudo-tumorales de VPSNC peuvent comporter un grand nombre de microbleeds au sein de la lésion.

3.7.2 Imagerie neurovasculaire non invasive

3.7.2.1 Techniques d'imagerie non invasive des artères intracrâniennes

Tout patient suspecté de vascularite du SNC doit bénéficier d'une imagerie des vaisseaux intracrâniens. Nous suggérons de réaliser systématiquement un angioscanner cérébral (utile pour dépister d'éventuelles calcifications athéromateuses) et une ARM (modalités et protocole indiqués dans le Tableau 3).

► ARM TOF (time of flight)

L'angiographie est réalisée en 3D avec un algorithme de reconstruction de type MIP (Maximum Intensity Projection) ou VR (Volume Rendering), idéalement sur l'ensemble du volume cérébral. Cette technique est moins sensible pour les vaisseaux à flux lent ou distaux. Pour optimiser le diagnostic, on peut augmenter le champ magnétique (idéalement avec une IRM 3T) et/ou la réaliser après injection de gadolinium. L'ARM TOF est largement utilisée car elle se combine avec les séquences IRM pour l'étude du parenchyme cérébral.

► Angioscanner cérébral

Il procède d'une acquisition rapide avec injection de produit de contraste iodé sur l'ensemble du volume cérébral. L'ensemble des artères intracrâniennes peut être exploré avec une bonne

résolution spatiale avec un scanner disposant d'au moins 128 barrettes. Différentes reconstructions sont possibles en 3D MIP et VR.

L'angioscanner peut être couplé à une analyse des troncs supra aortiques (temps purement artériel).

3.7.2.2 Résultats de l'imagerie neurovasculaire non invasive

Dans les vascularites du SNC, l'imagerie vasculaire peut mettre en évidence des irrégularités, des sténoses, des occlusions, ou des dilatations fusiformes artérielles. L'alternance de sténoses et de dilatations (aspect en chapelet de saucisses), davantage décrite dans les SVCR, est ici peu spécifique et très peu sensible.

Ces lésions artérielles peuvent intéresser l'ensemble des artères cérébrales de manière bilatérale et diffuse. La sensibilité de l'ARM est inférieure à la sensibilité de l'artériographie pour la détection des anomalies morphologiques artérielles, en particulier en distalité des vaisseaux (12, 27). Nous ne disposons pas de données comparatives avec l'angioscanner.

Nous ne disposons pas encore de suffisamment de données pour positionner le scanner à comptage photonique dans le bilan d'une suspicion de vascularite du SNC. Néanmoins, cette technique d'imagerie innovante a vraisemblablement un potentiel important dans le diagnostic et le suivi des pathologies neurovasculaires.

3.7.3 Imagerie de paroi

L'imagerie par IRM haute résolution de la paroi vasculaire peut apporter des éléments en faveur du diagnostic de vascularite du SNC (33). Cette technique permet de visualiser directement l'épaisseur de la paroi artérielle et de détecter un épaississement et une prise de contraste murale (vessel wall enhancement, VWE) après injection de gadolinium, même en l'absence d'anomalies luminales visibles (34).

Pour optimiser la qualité des images et la fiabilité des résultats, il est recommandé d'imager les patients avec une IRM 3T, et d'utiliser des séquences T1 Fast Spin Echo (FSE) 3D après injection de gadolinium avec une épaisseur de coupe inférieure ou égale à 0,7 mm, idéalement 0,5 mm. Les modules de préparation, comme DANTE ou MSDE, peuvent être appliqués pour renforcer l'effet "sang noir", bien que leur efficacité diminue avec des flux lents (< 0,1 cm/s) (35). Une acquisition multi-orientée est essentielle pour réduire les artefacts, et des reconstructions multiplanaires doivent être réalisées pour distinguer les prises de contraste artérielles des structures veineuses avoisinantes (36).

L'interprétation des résultats en cas de suspicion de VPSNC doit tenir compte des caractéristiques spécifiques de la prise de contraste. Une prise de contraste circonférentielle, homogène et concentrique de la paroi vasculaire, souvent multifocale, peut être évocatrice d'une vascularite (34, 37-39). Le rehaussement d'une plaque d'athérome ne remplit généralement pas les critères d'homogénéité et de circularité (40, 41). Il est également important de noter que des flux lents à proximité de sténoses serrées ou des occlusions peuvent générer une prise de contraste apparente, due à une suppression incomplète du signal sanguin. Dans ce cas, le rehaussement est non circulaire. De plus, certaines localisations, comme le segment V4,

intracrânien, des artères vertébrales, ou les carotides supraclinoidiennes peuvent montrer une prise de contraste fine, attribuable aux vasa vasorum, et ne doivent pas être confondues avec une vascularite. De même, le rehaussement n'est pas interprétable au niveau de la paroi des segments caverneux des artères carotides internes en raison de la présence de flux veineux environnants. Finalement, une prise de contraste de la paroi artérielle peut-être retrouvée au site d'une thrombectomie mécanique et est alors secondaire au geste technique.

L'imagerie de la paroi est particulièrement rentable pour les vascularites affectant les gros/moyens calibres. En revanche, dans les atteintes des petits vaisseaux, cette technique reste généralement négative au niveau de la paroi artérielle.

L'imagerie de paroi présente des limites importantes. Parmi celles-ci figurent le manque de standardisation des protocoles et l'insuffisance de données robustes permettant de comparer son impact sur la précision diagnostique par rapport à l'artériographie cérébrale. Il est également souligné que, bien que la présence d'une prise de contraste murale soit un élément diagnostique majeur dans un contexte clinique et radiologique approprié, son absence ne permet pas d'exclure formellement le diagnostic. En conséquence, l'interprétation de l'imagerie de paroi doit toujours être contextualisée et intégrée dans un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques, et doit impliquer un lecteur expérimenté.

3.7.4 Rôle de l'artériographie cérébrale

L'artériographie cérébrale (ou angiographie par soustraction digitale, DSA en anglais) 4 axes peut jouer un rôle important dans le diagnostic de VPSNC, particulièrement lorsque les gros/moyens vaisseaux sont concernés. Dans les vascularites avec atteintes des vaisseaux de petit calibre, dont le diamètre varie de 5 à 100 micromètres, l'artériographie n'est pas rentable, limitée par sa résolution spatiale, proche de 200 micromètres. Le gain de sensibilité de l'artériographie étant modéré par comparaison à l'angioscanner ou l'ARM, l'indication de cet examen doit être discutée avec un médecin expérimenté. Un examen normal n'exclut pas le diagnostic de VPSNC, particulièrement lorsque la maladie est isolée aux petits vaisseaux.

L'artériographie cérébrale peut être réalisée à différentes fins dans le contexte de VPSNC :

- soit lorsque les autres modalités d'imagerie n'ont pas permis de détecter d'anomalies vasculaires. Dans cette situation, le rendement diagnostique est faible (42). Cependant l'artériographie ayant une sensibilité et une spécificité plus élevées pour détecter l'atteinte des vaisseaux de moyen calibre que l'imagerie non invasive, et présentant un profil de risque faible par comparaison à la biopsie cérébrale, l'ESO recommande de considérer sa réalisation chez les patients présentant une suspicion clinique de VPSNC, lorsque l'ARM ou l'angio-TDM ne révèlent pas de lésions vasculaires orientant le diagnostic (22).
- soit lorsque des anomalies ont été mises en évidence. L'artériographie permet alors de caractériser et fournir une description lésionnelle de référence (43).
- Comme pour l'imagerie vasculaire non invasive, l'artériographie permet d'identifier des sténoses multifocales, des rétrécissements irréguliers et des occlusions qui peuvent orienter le diagnostic.

3.8 Biopsie cérébro-méningée

3.8.1 Points clés

La biopsie du système nerveux central est la seule façon de prouver le diagnostic de VPSNC. Dans la littérature, les patients diagnostiqués par biopsie diffèrent des patients diagnostiqués par imagerie vasculaire : ils ont plus souvent des crises d'épilepsie, une atteinte cognitive, ou des prises de contraste du parenchyme cérébral ou de la leptoméninge (1, 5, 44). Les patients diagnostiqués par imagerie vasculaire ont plus souvent des infarctus cérébraux. Cependant, les patients avec prises de contraste sont plus souvent biopsiés. Ce biais de sélection limite la comparaison de ces deux sous-groupes.

Le diagnostic de vascularite du SNC est parfois fortuit à la suite d'une biopsie d'une lésion d'allure tumorale ou de lésions inflammatoires non-différenciées pour lesquelles la suspicion préalable de vascularite était faible ou nulle.

► Caractéristiques des patients avec biopsie positive

Deux séries (Mayo et COVAC') ont comparé des patients tous biopsiés avec diagnostic final de VPSNC. Ces deux séries confirment une association entre biopsie positive et la présence de prises de contraste du parenchyme cérébral ou de la leptoméninge, d'une atteinte cognitive, et l'absence d'infarctus cérébral (44, 45).

Des sténoses intracrâniennes peuvent être observées à l'artériographie chez 15-38% des patients avec biopsie positive (44-46). Ces sténoses impliquent plutôt les vaisseaux distaux de moyen calibre, et sont souvent non-visualisées en angioscanner ou ARM. Elles peuvent être absentes au diagnostic et apparaître lors du suivi, suggérant une progression disto-proximale de la vascularite (15).

Des infarctus cérébraux sont retrouvés chez 25-38% des patients avec biopsie positive (44, 46). Ces infarctus cérébraux sont plutôt de petite taille (< 2 cm). Tout comme les sténoses intracrâniennes, ils peuvent être absents au diagnostic et apparaître lors du suivi (15).

Deux séries monocentriques ont identifié une prévalence élevée de microbleeds chez les patients avec biopsie positive (47, 48). La présence de microbleeds au sein de lésions d'allures inflammatoires peut être un signe d'une atteinte des petits vaisseaux cérébraux (ex : vascularite des petits vaisseaux, lymphome endovasculaire).

► Sous-types histologiques

Trois sous-types histologiques sont décrits (en ordre de fréquence décroissant) : les formes lymphocytaires, les formes granulomateuses, et les formes nécrosantes. Ces différents sous-types peuvent co-exister chez le même patient (44, 49).

La comparaison des sous-types histologiques est limitée par l'inclusion des vascularites granulomateuses associées à l'angiopathie amyloïde cérébrale (ABRA) dans la plupart des séries de VPSNC. Ces patients ont des caractéristiques clinico-radiologiques différentes en comparaison aux VPSNC, avec notamment une fréquence plus élevée de lésions hémorragiques et de prises de contraste leptoméningées chez ces premiers (26). Dans le registre COVAC', après

exclusion des patients avec ABRA, les vascularites granulomateuses étaient plus souvent associées à des céphalées et à des lésions hémorragiques cérébrales que les vascularites purement lymphocytaires (44). Les cohortes publiées sont en désaccord sur la valeur pronostique des sous-types histologiques (50).

► Qui et quoi biopsier ?

L'intérêt d'une biopsie du système nerveux central est (1) de confirmer le diagnostic de VPSNC et (2) éliminer les diagnostics alternatifs, particulièrement ceux qui nécessiteraient un traitement différent d'une VPSNC.

Prouver le diagnostic de VPSNC permet donc de (1) diminuer l'incertitude diagnostique pour le patient et le clinicien, (2) faciliter la décision de maintenir l'immunosuppression face à une évolution inhabituelle et (3) faciliter la décision d'escalader l'immunosuppression en l'absence de mise en rémission ou lors de rechute.

La rentabilité de la biopsie est plus élevée chez les patients avec signes d'atteinte des petits vaisseaux, particulièrement lorsqu'il existe des prises de contraste parenchymateuses ou leptoméningées. Plusieurs diagnostics différentiels importants peuvent se présenter avec des prises de contraste parenchymateuses/leptoméningées (par exemple neurosarcoïdose, lymphome endovasculaire). Nous suggérons de privilégier la biopsie chez les patients présentant une atteinte évocatrice d'une vascularite des petits vaisseaux. Il est fortement recommandé de cibler des zones anormales à l'imagerie afin d'augmenter la rentabilité de la biopsie, particulièrement les prises de contraste parenchymateuses/leptoméningées. Il est déconseillé de biopsier lorsqu'il n'existe qu'une lésion ischémique ou hémorragique sans autre anomalie associée.

La réalisation d'une biopsie doit être discutée avec un centre expert.

La plupart des patients avec biopsie positive ont un LCS inflammatoire. Cependant, certains patients ont une VPSNC prouvée à la biopsie et une PL normale ou sinon peu inflammatoire (GB < 10). Les résultats de la PL ne doivent donc pas être utilisés comme seul critère pour ne pas biopsier un patient avec suspicion de VPSNC.

Dans le registre COVAC¹, des signes de vascularite étaient plus souvent retrouvés sur les échantillons biopsiques comprenant du parenchyme que de la leptoméninge, surtout dans les cas de vascularites lymphocytaires (44). A l'inverse, dans la série de la clinique Mayo, les lésions de vascularite tendaient à être plus souvent retrouvées au niveau de la leptoméninge que du parenchyme (49). Il convient donc d'obtenir une biopsie combinée du parenchyme et de la leptoméninge.

3.8.2 Réalisation de la biopsie cérébrale

► Conditions de réalisation de la biopsie cérébrale

La biopsie doit être discutée avec une équipe habituée à réaliser ce geste et sensibilisée au caractère urgent de la demande. Pour les centres ne pouvant disposer d'une biopsie cérébrale

dans un délai court, la RCP nationale NEUROBIOPSIES (Brainteam - <https://brain-team.fr/actions/rcp-brain-team/>) peut être sollicitée pour l'organisation urgente de ce geste. Autant que possible, il faut éviter d'introduire un traitement actif sur la vascularite avant la biopsie pour ne pas négativer les prélèvements histologiques.

Chez les patients présentant une aggravation neurologique rapide ou chez qui l'état neurologique est préoccupant, si la biopsie ne peut être réalisée dans un délai raisonnable (<48h-72h), il est préférable de débiter un traitement présomptif si la suspicion diagnostique est suffisamment importante.

En cas de négativité initiale d'une biopsie avec suspicion clinique et radiologique forte, il convient de discuter d'une seconde biopsie cérébrale en cas d'évolution neurologique défavorable.

► **Technique chirurgicale de biopsie cérébrale devant une suspicion de vascularite**

Devant une suspicion de vascularite du SNC, la technique de biopsie cérébro-méningée par craniotomie est privilégiée. Les échantillons de biopsie sont ainsi obtenus par une petite craniotomie ouverte ou par un trou de trépan élargi. Il est essentiel que la procédure de biopsie soit guidée par un système de neuronavigation pour garantir le positionnement correct de l'incision cutanée et de la craniotomie en regard de la cible. La technique de biopsie de référence implique le prélèvement d'un 1cm³ de leptoméninges et de cortex, incluant un sillon cortical porteur d'une artère, ainsi que la substance grise et la substance blanche. L'électrocoagulation est à proscrire pour ne pas artéfacter le prélèvement et le rendre ainsi inexploitable par le neuropathologiste (51).

Dans certains cas, il peut exister des anomalies de la substance blanche associées aux prises de contraste leptoméningées, une biopsie stéréotaxique à l'aiguille peut alors être réalisée en remplacement ou en association à la biopsie corticoméningée. Dans ce dernier cas, la biopsie corticoméningée est alors réalisée sur le trajet du point d'entrée méningé et cortical de l'aiguille de biopsie stéréotaxique.

L'examen histologique extemporané permet de juger du caractère pathologique du tissu prélevé. Dans le cas contraire, d'autres prélèvements peuvent être réalisés sur la même cible de biopsie et/ou d'autres lésions peuvent être ciblées (52).

► **Risques d'une biopsie cérébrale**

Dans le cas de pathologies non tumorales, la balance bénéfices-risques de la réalisation d'une biopsie cérébrale doit être soigneusement évaluée au cas par cas. Néanmoins, le risque de complications de cette procédure est faible. Dans la littérature, la mortalité et les complications majeures suivant cette procédure sont exceptionnelles. La morbidité neurologique reste rare (convulsion, AIT) ne dépassant pas 3 % des cas, et souvent sans séquelles neurologiques (53, 54). Quoiqu'il en soit, le risque d'une biopsie cérébrale est bien inférieur au risque de l'évolution spontanée d'une vascularite du SNC non identifiée et non traitée comme telle, ou le risque de traiter comme une vascularite une autre pathologie du SNC (lymphome par exemple) (55).

3.8.3 Prise en charge neuropathologique

L'analyse neuropathologique doit être effectuée par une équipe habituée à la lecture de biopsies cérébro-méningées non tumorales. Il est recommandé que le geste et l'analyse soient faits dans un centre expert, après discussion multidisciplinaire incluant le pathologiste.

Une fois parvenue au laboratoire de Neuropathologie, la biopsie est conditionnée :

- A l'état frais : un étalement cellulaire peut être réalisé pour confirmer le caractère pathologique de la biopsie cérébrale ainsi qu'une cryopréservation d'un fragment biopsique pour une éventuelle analyse métagénomique sans a priori (NGS infectieux).
- Fixation rapide et orientation de la biopsie cérébrale. Les techniques usuelles suivantes sont utilisées :
 - Coloration hémalun éosine (HE), coloration du collagène (Trichrome de Masson ou rouge Sirius), coloration rouge Congo, coloration acide périodique de Schiff (PAS), coloration orcéinique des fibres élastiques, coloration argentique de Grocott et coloration de Gram et de Ziehl.
 - Immunohistochimie : CD3, CD20, CD163, bêta A4, marqueurs viraux.

La mise en évidence d'un infiltrat inflammatoire transmural des vaisseaux permet d'affirmer le diagnostic de vascularite. L'atteinte concerne les vaisseaux cérébraux et/ou leptoméningés, englobant les artérioles, les capillaires et les veinules. L'atteinte vasculaire peut induire des micro-infarctus cérébraux reconnaissables à la présence de petits amas macrophagiques. La présence d'un infiltrat inflammatoire périvasculaire n'est pas suffisante pour porter le diagnostic de vascularite. Selon la constitution de l'infiltrat inflammatoire et de la présence de nécrose fibrinoïde, trois types histologiques sont distingués (49, 56, 57):

- La forme granulomateuse. La population inflammatoire comporte des macrophages, des lymphocytes T de petites tailles, des cellules épithélioïdes et des cellules géantes multinucléées dans des proportions variables selon le niveau de coupe examiné. Dans cette forme, il est important d'éliminer une angiopathie amyloïde inflammatoire, une atteinte infectieuse ou paranéoplasique, ainsi qu'une neurosarcoïdose ou une pathologie histiocytaire.
- La forme lymphocytaire est définie par la présence de lymphocytes de petite taille souvent associée à des plasmocytes, envahissant les parois vasculaires. Cette forme est de diagnostic difficile et ne doit pas être confondue avec des infiltrats lymphocytaires périvasculaires d'un contexte infectieux, encéphalitique ou accompagnant une prolifération lymphomateuse.
- La forme nécrosante est assez rare dans ce contexte biopsique et consiste en la présence de nécrose fibrinoïde enserrant des débris nucléaires, et associée à une population inflammatoire souvent lymphocytaire. L'atteinte est artériolaire avec destruction des limitantes élastiques par la nécrose fibrinoïde.

3.9 Autres examens paracliniques

Outre l'examen clinique neurologique, l'examen extra-neurologique et les examens paracliniques ont pour objectif de :

- ➔ Éliminer un diagnostic différentiel mimant une vascularite du SNC : thrombo-embolisme, atteinte inflammatoire et/ou infiltrative non vasculaire, vasculopathie non inflammatoire acquise ou génétique.
- ➔ Éliminer une vascularite secondaire avec atteinte du SNC, en particulier d'origine infectieuse, inflammatoire ou paranéoplasique.

- ➔ Rechercher une vascularite systémique primitive avec atteinte du SNC, dont les vascularites génétiques.

Les diagnostics différentiels des VPSNC sont nombreux et leur diagnostic positif en est parfois difficile (cf chapitre suivant 3.10) (12-14).

Le bilan biologique minimal (et approfondi) recommandé est abordé dans le chapitre 3.6.

Les explorations suivantes sont fortement recommandées dans le bilan initial d'un patient suspecté de VPSNC.

- Explorations cardiaques et vasculaires en cas d'AVC: une échocardiographie (transthoracique ou transoesophagienne), une imagerie des TSA et de la crosse aortique rechercheront une source d'embolies multifocales (comme par exemple dans le cas d'une endocardite, myxome, thrombus intra-cavitaire, ou athérome de la crosse aortique).
- Imagerie du corps entier : un scanner thoraco-abdomino-pelvien doit être systématiquement réalisé à la recherche d'une atteinte de la crosse aortique, d'infarctus profonds (rénaux, spléniques), d'une néoplasie solide, d'adénopathies profondes, d'une splénomégalie, ou d'une atteinte pulmonaire. La TEP/TDM au 18-FDG est également souvent pratiquée dans l'optique de dépister un/des hypermétabolisme(s) d'orientation. La mise en évidence d'un hypermétabolisme pulmonaire diffus contrastant avec une TDM normale (signe des poumons chauds ; « hot lungs sign ») est extrêmement suspecte de lymphome endovasculaire (58). La mise en évidence d'adénopathies profondes peut guider des biopsies à la recherche d'une pathologie maligne (hémopathie, cancer) ou d'une granulomatose systémique.
- Examen ophtalmologique (lampe à fente + fond d'œil +/- angiographie rétinienne) : il doit être systématique. De nombreux diagnostics différentiels de VPSNC sont associés à une atteinte oculaire pouvant être silencieuse ou masquée par l'atteinte neuro-cognitive. C'est particulièrement le cas pour le syndrome de Susac. On peut également citer les stigmates d'uvéïte (maladie de Behçet, sarcoïdose, syphilis, tuberculose), les atteintes rétinienne de l'endocardite, les vasculopathies génétiques (stries angioïdes du pseudo-xanthome élastique, tortuosités artérielles des mutations de *COL4A1/A2*, autres vasculopathies cérébro-rétiniennes génétiques), la maladie de Fabry (cornée verticillée, tortuosités vasculaires conjonctivales ou rétiniennes, opacités cristalliniennes). Exceptionnellement, des uvéïtes ou vascularites rétiniennes peuvent être objectivées dans une VPSNC mais il est capital dans ce cas de s'assurer de l'absence d'une maladie systémique qui pourrait expliquer cette atteinte ophtalmologique.
- Biopsies extra-neurologiques : la réalisation de biopsies ne s'envisage qu'en cas de forte suspicion de diagnostic différentiel. Les biopsies cutanées en peau saine et/ou d'une lésion d'allure « vasculaire » (télangiectasie, purpura...) peuvent être utiles au diagnostic, comme par exemple celui de lymphome endovasculaire (58). La biopsie de glande salivaire accessoire peut être utile pour documenter une sarcoïdose ou une maladie de Sjögren, mais elle n'est pas systématique. La réalisation d'une biopsie d'artère temporale (BAT) ou

d'une biopsie musculaire ne s'envisage qu'en cas d'arguments clinico-biologiques forts pour une vascularite systémique.

► Explorations génétiques

Toute vasculopathie cérébrale inexpliquée doit faire évoquer l'hypothèse d'une vasculopathie cérébrale génétique en considérant (59) :

- l'arbre généalogique : transmission autosomique dominante, plus rarement récessive ou mitochondriale.
- la présentation neurologique : atteinte du pôle temporal et de la capsule externe dans le syndrome CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy, *NOTCH3*), leucopathie et hémorragie dans les mutations du *COL4A1/A2*, lésions ischémiques et pseudo-tumorales avec calcifications dans le RVCL (Retinal Vasculopathy with Cerebral Leukodystrophy, *TREX1*), atteintes occipitales du syndrome MELAS (myopathie, encéphalopathie, acidose lactique, stroke-like) ;
- les signes extra-neurologiques éventuels : fond d'œil des angiopathies cérébro-rétiniennes (*COL4A1/A2*, RVCL), signes suspects de maladie mitochondriale (surdité neurosensorielle, diabète), syndrome sec, crampes et HTA du CARASAL (*CTSA*), alopecie et atteinte rachidienne du CARASIL (*HTRA1*) ; syndrome inflammatoire avec vascularite systémique, déficit immunitaire, et/ou cytopénies dans le déficit en adénosine déaminase 2 (*ADA2*).

► Bilan pré-thérapeutique

Les explorations paracliniques initiales doivent également permettre d'anticiper les précautions qui seront nécessaires lors de l'instauration du traitement (cf chapitre 5.4 dépistage des effets indésirables liés au traitement).

Ainsi, une prise en compte des facteurs de risque cardio-vasculaire, du calendrier vaccinal et du risque infectieux, du risque métabolique ou du risque d'ostéoporose doit être précocement envisagée.

3.10 Principaux diagnostics différentiels des vascularites primitives du SNC

Le diagnostic de VPSNC reste un véritable défi du fait du caractère non spécifique des manifestations cliniques et paracliniques. Il existe de nombreux diagnostics différentiels, dont certains sont primordiaux pour ne pas méconnaître un traitement spécifique.

Les diagnostics différentiels des VPSNC peuvent être classés de différentes manières. Dans ce chapitre, les diagnostics différentiels ont été classés selon le type d'atteinte artérielle : atteinte des gros/moyens vaisseaux et atteinte des petits vaisseaux. La précocité de réalisation de l'imagerie artérielle permet de rapidement classer les patients et d'élaborer une stratégie d'examen complémentaires. Ce chapitre ne prend pas en considération les causes secondaires de vascularites du SNC abordées dans le chapitre 3.11.

3.10.1 Atteinte des gros/moyens vaisseaux

► Athérosclérose intracrânienne

Il s'agit du diagnostic différentiel le plus fréquent et le plus difficile des VPSNC touchant les artères de gros/moyen calibre. Les arguments en faveur d'une athérosclérose intracrânienne sont le terrain (en particulier âge > 50 ans, sexe masculin, origine non caucasienne) et l'existence de facteurs de risque cardiovasculaires. La présence d'autres localisations d'athérome (en particulier au niveau des artères cervicales) peut orienter mais est inconstante. L'existence d'atteintes d'organes cibles des facteurs de risque cardiovasculaires (néphropathie vasculaire ou diabétique, rétinopathie diabétique ou hypertensive, hypertrophie du ventricule gauche) peut également conforter le diagnostic d'athérosclérose. La localisation des sténoses est plutôt proximale, au niveau des origines ou bifurcations artérielles. L'existence de calcifications des parois à l'angioscanner peut faire pencher vers le diagnostic d'athérome, mais ces dernières sont inconstantes. Par définition, le bilan diagnostique d'un patient souffrant d'athérosclérose intracrânienne ne montre pas de signes inflammatoires : le LCS est normal ou montre une légère pléiocytose à la suite d'un AVC, et il n'y a pas de prises de contraste leptoméningées ou parenchymateuses (en dehors de la rupture de barrière d'un infarctus cérébral récent). L'athérome peut entraîner des prises de contraste de la paroi artérielle, plus souvent excentriques/focales que circonférentielles (41).

► Syndrome de vasoconstriction cérébral réversible (SVCR)

Le SVCR est l'un des principaux diagnostics différentiels des VPSNC, qui doit être évoqué systématiquement en présence de sténoses des artères intracérébrales, le plus souvent multifocales. Les éléments qui font évoquer le diagnostic de SVCR sont l'existence de céphalées en coup de tonnerre (exceptionnelles dans les VPSNC), volontiers à répétition, un contexte évocateur (activité sexuelle, post partum, utilisation récente de substances vasoactives), l'absence d'occlusion artérielle associée, et un LCS normal (20). Les sténoses sont évolutives sur quelques jours ou semaines, touchent en premier les artères distales puis deviennent plus proximales, et sont volontiers longues et régulières. L'imagerie de paroi peut montrer un épaississement de la paroi sans prise de contraste en général, ou alors moins intense et transitoire. Certaines sténoses peuvent être réversibles après administration intra-artérielle de nimodipine. Le véritable élément discriminant reste le caractère réversible sans traitement en 12 semaines. Dans les rares cas où la distinction avec une VPSNC est difficile, il peut être délicat de rester attentiste et de ne pas débiter une corticothérapie.

► Syndrome de Moya Moya

Ce syndrome est caractérisé par une sténose progressive de la portion terminale des carotides internes, s'étendant plus ou moins vers les artères cérébrales antérieure et moyenne, avec rétrécissement progressif de ces artères, associée à un réseau anormal de suppléances dans la région des noyaux gris centraux. Ce réseau apparaît, s'étend puis disparaît à un stade tardif et s'associe à d'autres réseaux de collatéralité. Il peut s'agir de la maladie idiopathique de Moya Moya ou d'un syndrome secondaire à une pathologie de la terminaison de la carotide. Le syndrome de Moya Moya peut être dans des cas exceptionnels secondaire à une vascularite ou une maladie génétique (interféronopathie de type I : Syndrome d'Aicardi-Goutières par mutation de *SAMHD1*). Les arguments en faveur de ce diagnostic sont l'atteinte volontiers bilatérale de la terminaison des artères carotides et/ou de leurs branches avec une réduction du diamètre des

artères, l'association de céphalées et d'AVC ischémiques et hémorragiques, le développement important du réseau de collatérales et l'absence de prise de contraste de la paroi artérielle (même si elle peut se voir de manière concentrique dans les cas sévères mais de manière moins marquée) (60).

► Dissection intracrânienne

La dissection intracrânienne doit être évoquée dans tous les cas, même sans contexte traumatique, en particulier en cas de sténose unique intracrânienne, avec des localisations préférentielles (segment V4 de la vertébrale ou portion intradurale de la carotide interne). Les éléments qui permettent de pencher vers le diagnostic sont les céphalées précédant l'AVC, la survenue préférentielle d'hémorragies sous arachnoïdiennes (du fait de la perte de la limitante élastique externe des artères intradurales), et l'association d'une dissection extracrânienne, même si beaucoup de dissections intracrâniennes sont isolées. Le diagnostic se fait à l'imagerie, tout particulièrement en imagerie de paroi par IRM, avec des signes pathognomoniques mais rares en intracrânien (hématome de paroi avec élargissement du diamètre de l'artère, flap intimal ou double chenal) ou des signes évocateurs (dilatation anévrysmale, évolutive dans une autre localisation que les anévrysmes natifs sur une artère non porteuse ou en association avec une sténose). Le diagnostic se fera par la combinaison d'une imagerie de la lumière et de la paroi et une modification sur quelques semaines de la sténose (dans le sens de l'amélioration ou de l'aggravation).

► Vasculopathie satellite du SAPL

La physiopathologie et les critères diagnostiques du SAPL impliquent des auto-anticorps circulants dirigés contre les phospholipides membranaires et des manifestations cliniques incluant principalement des thromboses vasculaires (artérielles, veineuses et/ou microvasculaires) et des complications obstétricales. Au-delà des thromboses aiguës, s'installe dans le long terme une vasculopathie occlusive, caractérisée par une prolifération cellulaire avec hyperplasie intimale progressive pouvant conduire à des sténoses des artères de petit et moyen calibres et des occlusions artérielles responsables de lésions ischémiques d'organes. Le mécanisme thrombotique est prédominant (61).

► Syndrome de Sneddon

Il s'agit d'une vasculopathie thrombotique non inflammatoire très rare associant un livedo *racemosa* (violacé non infiltré, et ramifié) généralisé et des accidents ischémiques cérébraux multiples et récidivants. Il existe classiquement une phase prodromique (céphalées, vertiges) suivie de l'atteinte cutanée, précédant le plus souvent les AVC de plusieurs années. Les AVC peuvent toucher les artères de moyen ou de petit calibre et n'ont pas de caractéristiques propres. D'autres organes peuvent être touchés en particulier les valves cardiaques ou la rétine. Une proportion des syndromes de Sneddon sont associés à une maladie auto-immune (SAPL) ou génétique (déficit en ADA2).

3.10.2 Atteinte des petits vaisseaux

L'atteinte des petits vaisseaux est évoquée lorsque l'imagerie vasculaire est normale et lorsque s'y associent des lésions en hypersignal FLAIR avec prises de contraste parenchymateuses et/ou leptoméningées, des microsaignements, et des petits infarctus cérébraux.

► Vasculopathie des artères perforantes profondes

Le diagnostic de vascularite cérébrale est parfois évoqué chez des patients avec des signes radiologiques d'atteinte des petits vaisseaux cérébraux. Cependant, même une forme sévère de vasculopathie des artères perforantes profondes demeure plus fréquente qu'une VPSNC. Il convient d'évoquer ce diagnostic face à des hypersignaux T2/FLAIR de la substance blanche caractéristiques (périventriculaire, sous-corticales +/- centropontines), des infarctus lacunaires (parfois répétés), ainsi que des microbleeds ou une dilatation des espaces périvasculaires de Virchow-Robin (préférentiellement au niveau des régions profondes). Les facteurs de risque de cette maladie incluent l'âge, l'hypertension artérielle, le diabète, le tabagisme et le surpoids. Le diagnostic est plus probable s'il y a d'autres atteintes d'organes en lien avec les facteurs de risque vasculaires (par exemple une rétinopathie, néphropathie, polyneuropathie ou hypertrophie du ventricule gauche).

► Syndrome de Susac (Small Infarctions of Cochlear, Retinal and Encephalic Tissue)

Il s'agit d'une endothéliopathie inflammatoire touchant les artérioles précapillaires. La clinique est non spécifique et peut ressembler à celle des VPSNC. Il existe cependant classiquement une triade neurologique, ophtalmologique et cochléaire qui est rarement complète au début de la maladie. L'IRM cérébrale objective typiquement l'association de lésions ischémiques de petite taille, volontiers dans le corps calleux et des prises de contraste multiples leptoméningées (visibles au mieux en 3DFSE T1 et en FLAIR après injection). L'angiographie rétinienne révèle une atteinte multiple et bilatérale des branches de l'artère centrale de la rétine comportant des occlusions et/ou une hyperfluorescence pariétale ou « vasculite » sur le temps tardif de l'examen. Les anomalies du LCS – discrète méningite lymphocytaire avec une hyperprotéinorachie et possibilité de bandes oligoclonales – et l'atteinte cochléo-vestibulaire – surdité de perception prédominant sur les basses fréquences – sont beaucoup moins spécifiques (62, 63).

► Lymphome endovasculaire

Le lymphome endovasculaire à cellules B est un rare sous type de lymphome non Hodgkinien, caractérisé par la prolifération de grandes cellules B malignes, sélectivement dans la lumière des vaisseaux de petit calibre, touchant volontiers la peau et le SNC. Il s'agit d'un diagnostic difficile du fait de symptômes cliniques et d'anomalies à l'imagerie qui peuvent être identiques aux VPSNC. L'évolution initiale peut être déroutante avec des phases de rémission spontanée. Les éléments qui orientent vers le lymphome endovasculaire sont des AVC ischémiques et hémorragiques récidivants, une fièvre, une perte de poids, des troubles cognitifs progressifs et sur la biologie une élévation persistante de la CRP et surtout des LDH. Il est indispensable de chercher la présence de lésions cutanées parfois banales (plaques, nodules, télangiectasies) dont la biopsie permet de faire le diagnostic et d'éviter le recours à une biopsie cérébrale. La rentabilité de la biopsie diminue en cas d'utilisation de corticoïdes (64).

► Vasculopathies génétiques

De nombreuses affections génétiques dont il est impossible de faire une liste exhaustive peuvent entraîner une vasculopathie diffuse non inflammatoires des petits vaisseaux. Au besoin, il est essentiel de se rapprocher de centres ayant une expertise en pathologies génétiques. Les signes extra-neurologiques et un pattern caractéristique à l'imagerie doivent faire réaliser l'examen spécifique ou l'enquête génétique. Le CADASIL (cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, *NOTCH3*) associe typiquement des migraines avec aura, des AVC précoces, des manifestations psychiatriques et une démence rapide. L'IRM montre des petits infarctus profonds, une leucopathie avec une atteinte évocatrice des lobes temporaux et des microbleeds. D'autres maladies apparentées ont été découvertes par la suite (par exemple HTRA1, CARASIL). Les mutations *COL4A1/A2* ont une présentation plus souvent hémorragique, pouvant mimer une vasculopathie des artères perforantes profondes. Le MELAS (mitochondrial encephalomyopathy lactic acidosis and stroke like episodes) peut mimer une VPSNC avec des épisodes « stroke like » mais les examens (séquence de diffusion pour le diagnostic différentiel avec des infarctus cérébraux récents, spectroscopie, augmentation des lactates, biopsie musculaire et tests génétiques) et le mode évolutif font redresser le diagnostic (59).

► Affections mimant une artériopathie

De rares affections peuvent mimer des sténoses intracrâniennes et faire croire à tort à une vascularite. Le contexte général et les examens complémentaires aident à redresser le diagnostic.

- Emboles intracrâniens : endocardites avec thrombi distaux, tumeurs cardiaques (myxomes, fibroélastomes).
- Etats d'hypercoagulabilité : cancer (particulièrement les adénocarcinomes), SAPL, drépanocytose.

3.11 Principales causes de vascularites secondaires du SNC

L'objectif de ce chapitre n'est pas de dresser une liste exhaustive de toutes les maladies pouvant se compliquer d'une vascularite du SNC (le Tableau 4 en liste les principales causes). En revanche, il est important de rappeler que le diagnostic de VPSNC ne pourra être retenu qu'après avoir écarté, dans la mesure du possible, les causes principales de vascularites secondaires du SNC.

Le bilan à réaliser chez un patient avec un diagnostic suspecté ou confirmé de vascularite du SNC doit être adapté aux antécédents du patient, à l'anamnèse et aux données de l'examen physique, en particulier extra-neurologique. La présentation radio-clinique de la vascularite du SNC peut aussi orienter les recherches (ex : atteintes vasculaires proximales versus distales, existence d'une pachyméningite, formes pseudo-tumoral).

Lorsqu'une cause secondaire de vascularite du SNC est évoquée, les grands cadres nosologiques à évoquer sont : les infections, les vascularites systémiques primitives, les maladies inflammatoires ou auto-immunes systémiques, les pathologies malignes, les causes toxiques ou médicamenteuses, et les formes inflammatoires d'angiopathie amyloïde cérébrale.

3.11.1 Les infections

De nombreuses infections bactériennes, virales, parasitaires ou fongiques peuvent être responsables de vascularites secondaires du SNC. Certaines infections (ex : VZV, aspergillose, mucormycose) surviennent surtout chez des patients immunodéprimés. Si toutes ces infections

ne doivent pas être systématiquement recherchées, les auteurs de ce PNDS préconisent de rechercher les plus fréquentes en routine (65).

- Le varicella zoster virus (VZV) est une cause fréquente de vascularite infectieuse et probablement l'une des principales causes de vascularite secondaire du SNC (66). Elle survient typiquement quelques jours/semaines après un zona, souvent au niveau facial. L'atteinte des artères cérébrales proximales est typique après un zona ophtalmique. Néanmoins, des atteintes distales et diffuses, de diagnostic plus difficile, sont décrites, particulièrement chez les patients immuno-déprimés. Le diagnostic repose sur l'anamnèse et la positivité de la PCR VZV dans le LCS. Si le LCS est obtenu tardivement, la PCR peut être négative et la présence d'un gradient IgG/IgM anti-VZV dans le LCS par rapport au sérum peut alors suggérer le diagnostic.
- Les endocardites infectieuses peuvent par le biais d'embolies cérébrales aboutir à un tableau neurologique pouvant égarer vers une vascularite du SNC. L'existence d'infarctus cérébraux et de microbleeds multiples, éventuellement compliqués d'abcès cérébraux, orientent vers une cause embolique septique. L'existence d'une fièvre, d'un franc syndrome inflammatoire, d'un souffle cardiaque ou d'autres lésions emboliques distales doivent conduire à la prescription d'hémocultures et d'une échographie cardiaque.
- La tuberculose doit toujours être évoquée en particulier lorsqu'il existe une atteinte de la base du crâne et/ou une pachyméningite. L'atteinte vasculaire est plutôt proximale et résulte d'un foyer infectieux de contiguïté ou d'une dissémination hémotogène.
- La syphilis, en particulier en cas de neuro-syphilis, peut se compliquer d'une atteinte vasculaire, responsable d'infarctus cérébraux. Il existe très souvent une atteinte des noyaux gris centraux ou du tronc cérébral. A la ponction lombaire, il existe quasi-constamment une méningite lymphocytaire.
- Les méningites bactériennes (pneumocoque, méningocoque) sont une cause fréquente de vascularite secondaire. Le diagnostic de vascularite para-infectieuse est souvent porté de manière contemporaine au diagnostic de méningite lorsque survient un AVC faisant découvrir des sténoses vasculaires. Le traitement repose principalement sur l'antibiothérapie mais une corticothérapie systémique est souvent nécessaire à la phase aiguë.
- Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) peut entraîner une vascularite systémique avec un tropisme tout particulier pour le SNC. Si le virus peut en lui-même avoir un tropisme vasculaire, une complication intercurrente (infection, lymphome, syndrome de reconstitution immunitaire) doit de principe être évoquée devant une atteinte neurovasculaire.

3.11.2 Les vascularites systémiques primitives

- *Stricto sensu*, toutes les vascularites systémiques (gros, moyens et petits vaisseaux) peuvent se compliquer d'une atteinte neurologique centrale.
- L'*artérite à cellules géantes* (ACG) n'est pas une cause habituelle de vascularite des artères intracrâniennes. Par contre, les AVC ne sont pas rares dans la maladie (entre 5 et 10% des patients), le plus souvent secondaires à une atteinte de la circulation vertébro-basilaire, responsables de lésions ischémiques dans la fosse postérieure. Les sténoses sont alors souvent cervicales ou à la jonction des segments extra-/intra-durale des artères vertébrales ou des carotides internes (67, 68).

- La *granulomatose avec polyangéite* (GPA ; ex-maladie de Wegener) est la vascularite systémique la plus souvent associée à une atteinte du SNC. Il semble exister deux phénotypes d'atteinte différents. Les formes granulomateuses de GPA se présentent davantage sous forme de pachyméningites, tandis que les formes vasculaires se présentent plutôt sous forme d'AVC distaux (69). Les ANCA de fluorescence cytoplasmique et de spécificité anti-PR3 sont quasiment constamment positifs.
- La *maladie de Behçet* est une vascularite systémique, artérielle et veineuse, plus fréquente dans les populations du pourtour Méditerranéen. Elle associe aphtose uni ou bipolaire, uvéite, rhumatisme inflammatoire, pseudo-folliculite et thromboses artérielles et/ou veineuses de siège parfois inhabituel. Dans les formes systémiques, les atteintes neurologiques centrales sont fréquentes (20%), siégeant en particulier au niveau du tronc cérébral, des noyaux gris centraux et de la substance blanche sus-tentorielle. Des thromboses artérielles et veineuses, dont les thrombophlébites cérébrales, sont également décrites. Le diagnostic repose sur l'anamnèse et les manifestations cliniques (70).

3.11.3 Vasculaires associées à une maladie inflammatoire ou auto-immune systémique

La survenue d'une vascularite du SNC chez un patient suivi pour une maladie inflammatoire ou auto-immune systémique ne pose généralement pas de souci diagnostique. Néanmoins, il ne faut pas oublier que ces patients sont souvent immunodéprimés et que des complications infectieuses peuvent également survenir au cours du suivi. D'autres mécanismes que la vascularite peuvent participer à la survenue d'un AVC (par exemple une cause cardio-emboligène ou une athérosclérose accélérée). Plus rarement, l'atteinte neurologique centrale peut être inaugurale et être la première manifestation d'une pathologie inflammatoire systémique.

- Les *connectivites* (lupus systémique, maladie de Sjögren, myopathies inflammatoires, sclérodermie systémique, polyarthrite rhumatoïde) peuvent se compliquer de vascularites du SNC. Néanmoins, le diagnostic de vascularite est souvent difficile car d'autant qu'il existe quasi-constamment des signes aspécifiques à l'IRM, en particulier des hypersignaux de la substance blanche. Le diagnostic de vascularite du SNC est alors souvent discuté au même titre que le diagnostic de neuro-Lupus ou neuro-Sjögren. Dans les connectivites, les anticorps anti-nucléaires sont très souvent positifs (>1/320) avec une spécificité antigénique orientant vers le diagnostic (par exemple des anticorps anti-DNA natifs dans le lupus, anti-SSA ou SSB dans la maladie de Sjögren).
- La *neuro-sarcoïdose* peut se présenter sous forme de vascularite. L'atteinte du tronc cérébral, des méninges de la base du crâne, de la tige pituitaire et de l'hypophyse, des nerfs crâniens et de la moelle est fréquente. Le diagnostic de neuro-sarcoïdose est relativement aisé lorsque le diagnostic de sarcoïdose est connu ou qu'il existe une atteinte extra-neurologique (en particulier médiastino-pulmonaire). Par contre, lorsque l'atteinte neurologique centrale est isolée, le diagnostic est difficile et c'est la biopsie qui très souvent permet de retenir le diagnostic de neurosarcoïdose en mettant en évidence une granulomatose épithélioïde et géantocellulaire sans nécrose caséuse.
- Les maladies inflammatoires du tube digestif (MICI, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique) peuvent exceptionnellement s'associer à une vascularite du SNC. Si le diagnostic n'est pas connu, l'interrogatoire révèle souvent des manifestations digestives

(diarrhées glairo-sanglantes, aphtose) et/ou carentielles (amaigrissement inexplicé) que confirmeront la biologie en montrant des carences vitaminiques ou martiale. Chez le patient traité, en particulier par anti-TNFalpha, la survenue d'un événement neurologique doit faire rechercher une infection ou une atteinte auto-immune du SNC secondaire au traitement.

3.11.4 Les vascularites paranéoplasiques

Lors du bilan d'une vascularite du SNC, les auteurs de ce PNDS recommandent de chercher systématiquement une pathologie maligne. Les cancers solides ou les hémopathies (en particulier le lymphome de Hodgkin) peuvent se compliquer d'une vascularite du SNC, qui peut parfois être inaugurale. Le caractère paranéoplasique est souvent suspecté lorsque les deux pathologies évoluent de manière synchrone. Le traitement repose en premier lieu sur le traitement de la pathologie maligne mais une corticothérapie systémique est quasiment toujours indispensable. Si le contexte n'oriente pas, une imagerie corps entier (scanner thoraco-abdomino-pelvien ; tomographie par émission de positrons) est recommandée à visée de dépistage. En fonction du contexte (carence martiale, dénutrition), des endoscopies digestives peuvent être discutées.

3.11.5 Les vascularites de causes toxiques et médicamenteuses

De nombreux médicaments sont incriminés comme inducteurs de vascularites systémiques, en particulier de vascularites associées aux ANCA (pénicilline, allopurinol, hydralazine, propylthiouracil, thiamazole, sofosbuvir, minocycline, carbimazole, mirabegron, nintedanib). Il existe beaucoup moins de littérature pour les vascularites du SNC. Des cas de vascularites du SNC sont décrits au décours de l'utilisation des inhibiteurs de check-points immunologiques. Il convient donc, lors du bilan initial d'une vascularite du SNC, de rechercher l'introduction récente d'un nouveau médicament.

Parmi les toxiques, il existe une large littérature sur l'imputabilité de la cocaïne et du cannabis. La cocaïne est parfois coupée avec du levamisole qui peut induire des vascularites ou vasculopathies à ANCA, avec une atteinte très largement cutanée. Lorsque survient un AVC chez un patient ayant consommé de la cocaïne ou du cannabis, le diagnostic de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible doit être évoqué en priorité en raison du caractère vasoconstricteur de ces deux molécules. Néanmoins, d'authentiques vascularites cérébrales ont été décrites chez des consommateurs réguliers.

3.11.6 Les angiopathies amyloïdes inflammatoires

Les angiopathies amyloïdes inflammatoires sont des formes rares d'angiopathie amyloïde cérébrale caractérisées par une réaction inflammatoire spontanée entourant les dépôts cérébro-vasculaires de protéines β amyloïdes. Les symptômes surviennent le plus souvent après 60 ans et comprennent une atteinte encéphalopathique sub-aiguë avec troubles cognitifs, céphalées, déficits focaux crises d'épilepsie et/ou des AVC hémorragiques.

L'imagerie par résonance magnétique cérébrale révèle typiquement des hypersignaux de la substance blanche sous-corticaux, souvent asymétriques, avec parfois des lésions œdémateuses unilatérales pseudo-tumorales. Il existe habituellement des lésions hémorragiques avec hémorragie intracérébrale, microbleeds cérébraux lobaires, hémorragie sous-arachnoïdienne aiguë ou sidérose corticale superficielle, et un rehaussement leptoméningé après injection de gadolinium. L'étude du LCS montre une réaction inflammatoire souvent modérée et permet

surtout d'étudier les marqueurs amyloïdes dans le LCS (A β 40 et A β 42) qui sont habituellement à un taux bas. Le diagnostic d'angiopathie amyloïde inflammatoire probable peut être établi sur la base de critères cliniques et radiologiques. En cas de doute diagnostique, une biopsie cérébro-méningée peut être nécessaire, permettant alors d'affirmer le diagnostic en présence de lésions inflammatoires périvasculaires ou d'une authentique vascularite, co-localisée avec les dépôts amyloïdes qui doivent être recherchés.

Tableau 4. Causes de vascularites secondaires du système nerveux central

Vascularites infectieuses et post infectieuses
<ul style="list-style-type: none"> • Endocardite infectieuse • Bactériennes : Streptococcus Pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria Meningitidis, Syphilis, Brucellose, Leptospirose, Maladie de Lyme, Rickettsies • Mycobactériennes (tuberculose) • Virales : varicelle-zona, cytomégalovirus, dengue, Epstein-Barr, hépatite B et C, herpès simplex, VIH, Virus du Nil Occidental • Fongiques : aspergillose, candidose, coccidiomycose, cryptocoque, histoplasme, mucormycose, paracoccidiomycose • Parasitaires : neurocysticercose, paludisme, schistosomiase, toxoplasmose
Vascularites systémiques primitives
<ul style="list-style-type: none"> • Vascularites des gros vaisseaux : artérite à cellules géantes, maladie de Takayasu • Vascularites des vaisseaux de moyen calibre : Kawasaki, périartérite noueuse • Vascularites des petits vaisseaux : <ul style="list-style-type: none"> ○ vascularites associées aux ANCA : granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener), granulomatose éosinophilique avec polyangéite (maladie de Churg-Strauss) ○ autres : vascularite cryoglobulinémique, syndrome de Goodpasture, vascularite à IgA • Maladie de Behcet • Maladie de Buerger (Thromboangéite oblitérante) • Maladie de Degos (Papulose atrophiant maligne)
Vascularites associées à une maladie systémique
<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoïdose • Connectivites : lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjögren, connectivite mixte, sclérodermie systémique, dermatomyosite • Maladies inflammatoires de l'intestin (Crohn, rectocolite hémorragique) • Maladie du greffon contre l'hôte • Polychondrite récidivante • Vascularite rhumatoïde compliquant une polyarthrite rhumatoïde • Dermatose neutrophiliques
Vascularite avec atteinte ORL
<ul style="list-style-type: none"> • Épithéliopathie pigmentaire plaçoïde multifocale postérieure aiguë • Syndrome de Cogan
Cancers
<ul style="list-style-type: none"> • Vascularite du SNC paranéoplasique (lymphome de Hodgkin, lymphome non hodgkinien, leucémie, cancers solides)

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

Drogues
<ul style="list-style-type: none">• Inhibiteurs des checkpoints immunitaires, inhibiteurs tyrosine kinase, Propylthiouracile• Amphétamines, cannabis, cocaïne
Pathologies génétiques
<ul style="list-style-type: none">• Déficit en adénosine désaminase 2• HA20 (mutations de <i>TNFAIP3</i>)• Déficit immunitaire commun variable
Vascularites isolées du SNC
<ul style="list-style-type: none">• Angiopathies amyloïdes inflammatoires (forme histologique ABRA - amyloid beta-related angiitis)

Abbréviations: ANCA: anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles; HA20: haplo-insuffisance en A20

4. Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- Débuter un traitement « d'attaque » (= induction de la rémission) aussi rapidement que possible, dès que la conviction diagnostique est suffisante ;
- Éviter la survenue de nouveaux événements neurologiques/neuroradiologiques en lien avec une activité de la vascularite ;
- Une fois la maladie mise en rémission, maintenir une réponse thérapeutique pérenne par un « traitement d'entretien » afin de limiter les rechutes ;
- Dépister, limiter et traiter les séquelles liées à la vascularite ;
- Prévenir les effets indésirables liés à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge et le suivi doivent être coordonnés par des médecins habitués à prendre en charge cette maladie et habitués à l'évaluation neurologique et au maniement des traitements immunosuppresseurs. Idéalement, le suivi conjoint d'un neurologue et d'un interniste est préconisé. L'aide d'un neuroradiologue est nécessaire pour optimiser l'interprétation de l'imagerie.

D'autres médecins spécialistes peuvent être amenés à intervenir dans la prise en charge des patients : rhumatologues, ophtalmologues, cardiologues, gériatres, médecins vasculaires, médecins spécialistes en médecine physique et de réadaptation. D'autres professionnels peuvent être sollicités, comme dans de nombreuses pathologies chroniques et/ou neuro-vasculaires : professionnels d'éducation thérapeutique, diététicien, infirmier diplômé d'état, kinésithérapeute, ergothérapeute, orthophoniste, psychologue et assistant social.

Le médecin généraliste reste l'interface entre le patient et les différents acteurs de soin.

4.3 Prise en charge thérapeutique

Le traitement des VPSNC de l'adulte nécessite :

- des médicaments spécifiques dont l'objectif est de mettre rapidement la vascularite en rémission et limiter le risque de rechutes ;
- des traitements préventifs des complications liées à la maladie et ses traitements.

La validation et les modalités d'utilisation des traitements des VPSNC reposent sur les données de registres rétrospectifs, sans données issues d'essais prospectifs comparatifs. Ces recommandations reposent donc essentiellement sur des avis d'experts français et internationaux.

Parmi tous les médicaments spécifiques, la classe des glucocorticoïdes est la seule à avoir une AMM dans le traitement d'une vascularite. Tous les autres médicaments cités sont utilisés hors AMM et nécessitent une prescription justifiée. La prise en charge d'une VPSNC doit donc dans la mesure du possible être confiée à un médecin ayant une expertise dans le maniement de ces traitements.

Le traitement d'une VPSNC se décompose en deux phases :

- Le traitement d'attaque ou d'induction de la rémission. Il s'agit du traitement utilisé à la phase initiale de la maladie (ou éventuellement à l'occasion d'une rechute dont la sévérité justifie le recours à une nouvelle induction). L'objectif est de mettre la maladie en rémission. Le traitement d'attaque repose sur le recours systématique aux glucocorticoïdes à fortes doses associés à un traitement immunosuppresseur.
La rémission est définie par l'absence d'activité de la maladie suite à l'introduction d'un traitement spécifique (71). Elle se caractérise souvent par la disparition des céphalées et l'amélioration des signes cliniques (ou à défaut l'absence d'aggravation ou de nouvel évènement clinique). La survenue de nouvelles lésions (parenchymateuse ou vasculaire) à l'imagerie témoigne d'une persistance de l'activité. Les irrégularités de calibre des vaisseaux et les prises de contraste pariétales peuvent persister de manière prolongée voire indéfiniment.
- Le traitement d'entretien de la rémission. L'objectif du traitement d'entretien est de maintenir la maladie en rémission. Ce traitement repose sur une corticothérapie en décroissance souvent associée à un traitement immunosuppresseur. Les données de registre indiquent que les patients ayant reçu un traitement d'entretien faisaient moins de rechute et/ou avaient un meilleur pronostic fonctionnel, sans pouvoir exclure un biais d'allocation (50, 72).

L'instauration du traitement d'induction doit prendre en compte l'introduction rapide d'un traitement efficace, justifiée par des signes cliniques potentiellement graves, et la certitude diagnostique. Si le diagnostic de VPSNC est prouvé par une biopsie du SNC ou, à défaut, considéré comme probable, l'introduction d'un traitement spécifique est indiquée. Si au contraire la probabilité de VPSNC est faible et la présentation peu sévère, un suivi clinique étroit et des investigations rapprochées peuvent être appropriées, sans initier un traitement d'emblée.

Il n'existe actuellement pas suffisamment de données publiées pour adapter la stratégie thérapeutique au phénotype radio-clinique du patient.

4.3.1 Traitement d'attaque

► Corticothérapie

Sauf contre-indication formelle, tout patient avec une VPSNC doit bénéficier d'une corticothérapie. En France, la prednisone est préférée à la prednisolone ou la méthylprednisolone orale, en raison d'une moindre variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques. Les autres formulations de corticothérapie (par exemple : bétaméthasone) ne doivent pas être prescrites dans cette indication.

Des boli intraveineux de méthylprednisolone (1 à 3 boli de méthylprednisolone à une dose de 7,5 mg/kg/jour, si possible sans dépasser 500 mg par boli) sont fréquemment réalisés du fait de la sévérité de la présentation initiale, bien qu'aucune étude n'ait validé cette pratique.

La dose initiale recommandée est 1 mg/kg/jour de prednisone (sans dépasser 80 mg/j). Selon les études, ce traitement permet d'obtenir une rémission dans 83-95 % des cas (50, 73).

La dose initiale doit être maintenue pendant 2 à 3 semaines puis progressivement déclinée.

A titre indicatif, les auteurs du PNDS proposent de viser les paliers suivants:

- 15-20 mg/jour à 3 mois
- 10 mg/jour à 6 mois
- 5 mg/jour à 12 mois

La durée proposée de la corticothérapie est de 12-18 mois (et pas inférieure à 6 mois).

L'existence de comorbidités pouvant être décompensées ou aggravées par les corticoïdes (par exemple un antécédent d'évènement cardiovasculaire, une ostéoporose fracturaire, un diabète compliqué, un antécédent de troubles psychiatriques sous corticoïdes) peut faire envisager une stratégie d'épargne en corticoïdes. Dans ce cas, une décroissance plus rapide des doses de corticoïdes peut être envisagée après discussion avec un centre expert. Le recours à un traitement immunosuppresseur d'épargne cortisonique est alors nécessaire.

► Traitements immunosuppresseurs/biothérapies

- La sévérité initiale de la maladie est définie par l'existence d'une atteinte neurologique mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel.
- En induction, l'ajout d'un immunosuppresseur à la corticothérapie est recommandé. L'utilisation en induction d'une corticothérapie seule sans immunosuppresseur doit être discutée avec un médecin expert de la maladie.
- Le cyclophosphamide (CYC) est l'immunosuppresseur le plus souvent utilisé dans les registres en traitement d'induction (**50, 73**). Différents schémas thérapeutiques d'administration du CYC ont été proposés. La voie intraveineuse est en général privilégiée sans dépasser 1200 mg par perfusion (le schéma « vascularite » [600 mg/m² J1, J15, J29 puis 700 mg/m² J50, J71, J92 est préféré par les auteurs de ce PNDS mais le schéma mensuel 700 mg/m²/mois durant 6 mois est une alternative) (Encadré 1). Le CYC par voie orale est peu utilisé en France. Nous ne le recommandons pas, sauf avis contraire d'un médecin expert de la maladie.
- La rémission est en général obtenue après 4 à 6 perfusions de CYC.
- L'absence de rémission doit remettre en cause le diagnostic de VPSNC. Si le diagnostic est malgré tout certain, un avis auprès d'un centre expert est nécessaire. Les mesures suivantes peuvent être alors discutées :
 - Revoir et adapter les doses de corticoïdes
 - Modifier les doses et le rythme des perfusions de CYC (des perfusions additionnelles de CYC peuvent être discutées)
 - Si le CYC n'a pas été utilisé, envisager son utilisation
 - Si échec du CYC, discuter l'utilisation du rituximab ou du mycophénolate mofetil (MMF).

Les données concernant les autres traitements immunosuppresseurs en induction sont plus limitées. Si un traitement immunosuppresseur d'induction est nécessaire et que le CYC ne peut pas ou plus être utilisé, l'avis d'un médecin expert est nécessaire.

- Des résultats encourageants ont été observés avec le MMF (2-3 g/jour) sans pouvoir exclure un biais d'allocation (50, 74). L'expérience en France du MMF en induction reste très limitée.
- Le rituximab (1 gramme J1-J15 ou 375 mg/m² toutes les semaines pendant 4 semaines) s'est avéré efficace chez quelques patients réfractaires aux immunosuppresseurs classiques (75, 76) mais les données ne sont pas suffisantes pour le recommander au même plan que le CYC. Il reste cependant une alternative quand le CYC ne peut pas ou plus être utilisé (Encadré 2).
- D'autres biothérapies (anti-TNFalpha, tocilizumab) ont parfois été proposées (77) mais le niveau de preuve est insuffisant pour les recommander. Leurs utilisations doivent être discutées avec un médecin expert.

Encadré 1 – Modalités de prescription du cyclophosphamide (adapté du PNDS Vasculaires Nécrosantes Systémiques)

Précautions préalables à l'administration

Une préservation de la fertilité devra être assurée, ou du moins proposée aux patients, aussi bien chez la femme en âge de procréer que chez l'homme.

Une hydratation préalable et durant la perfusion est indispensable. Elle est complétée par l'administration de Mesna (hors AMM et sans certitude de son intérêt pour des doses de cyclophosphamide <600 mg/m² par bolus) visant à limiter la toxicité vésicale du cyclophosphamide.

Le mesna se prescrit de la manière suivante :

- 1/3 de la dose équivalente de cyclophosphamide (en mg) par voie IV à H0,
- Puis 2/3 de la dose par voie IV à la fin de la perfusion (90ème minute)
- Puis 2/3 de la dose à H4, par voie orale.

Lorsque le cyclophosphamide est délivré par voie orale, le Mesna peut aussi être administré par voie orale (dose équivalente quotidienne en mg – possible hors AMM pour la voie orale).

La surveillance du traitement par cyclophosphamide repose sur la NFS et la numération plaquettaire, la créatininémie et la recherche d'une hématurie au minimum :

- Avant chaque perfusion,
- Toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois,
- Puis de façon mensuelle en cas de poursuite du traitement par voie orale.

Si les polynucléaires neutrophiles sont <1.5x10⁹/L à la date programmée du bolus, la dose sera réduite de 25 %, voire reportée (en essayant de ne pas repousser de plus de 2 semaines le traitement, auquel cas une autre thérapeutique devra être discutée).

Schéma d'administration du cyclophosphamide

- Chez les patients avec une fonction rénale normale et âgés de moins de 65 ans, le schéma recommandé est le suivant : cyclophosphamide en bolus par voie IV prescrit à la dose de 0,6

g/m^2 à J1, J15 et J29, puis $0,7 g/m^2$ tous les 21 jours (totaliser 6 bolus)

- Chez les patients dont le DFG est $<30 ml/min$ et âgés de moins de 65 ans, le schéma recommandé est le suivant : cyclophosphamide en bolus par voie IV prescrit à la dose de $0,5 g/m^2$ à J1, J15 et J29, puis tous les 21 jours (totaliser 6 bolus)

- Chez les patients âgés de plus de 65 ans, quelle que soit la fonction rénale, le schéma recommandé est le suivant : cyclophosphamide en bolus par voie IV prescrit à la dose de $0,5 g$ à dose fixe à J1, J15 et J29, puis tous les 21 jours (totaliser 6 bolus).

- En cas de rémission incomplète, 3 bolus supplémentaires peuvent être réalisées (à discuter avec un centre expert)

La dose maximale de chaque bolus est limitée à 1200 mg.

Au décours du traitement d'induction par cyclophosphamide, un traitement d'entretien doit être débuté entre 2 et 4 semaines après le dernier bolus de cyclophosphamide, quel que soit le traitement d'entretien choisi.

Encadré 2 – Modalités de prescription du rituximab (adapté du PNDS Vascularites Nécrosantes Systémiques)

Prémédication

Administrer environ 60 minutes avant de commencer chaque perfusion de rituximab :

- Méthylprednisolone (Solumédrol®) : 100 mg dans un flacon de 50 cc de G5 % à passer en 10 min
- Paracétamol : 1 gramme en IVD
- Dexchlorphéniramine (Polaramine®) : 5 mg en IVD

Traitement d'induction

Le rituximab en traitement d'induction est administré en perfusion à la dose de $375 mg/m^2$ à J1, J7, J14 et J21, après la prémédication réalisée avant chaque perfusion. Un schéma de 1 gramme à J1 et J15 peut aussi être proposé. Il n'existe pas de données comparatives montrant la supériorité d'un schéma sur l'autre.

Première perfusion : il est recommandé de débiter la perfusion à une vitesse de 50 mg/h ; après les 30 premières minutes, la vitesse de la perfusion peut être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

Deuxième perfusion : la vitesse initiale peut être de 100 mg/h, puis augmentée par paliers de 100 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

Traitement d'entretien

Une fois la rémission obtenue, une perfusion de 500 mg de rituximab est administrée à J1 et à J15, puis tous les 6 mois pendant une durée de 18 mois (soit 5 perfusions). La poursuite au delà du 18^e mois doit se discuter au cas par cas.

► **Cas particulier de l'épargne cortisonique au diagnostic**

Le choix d'introduire un traitement immunosuppresseur en induction peut parfois être guidé non pas par la sévérité de la maladie mais par la nécessité de faire de l'épargne en corticoïdes. L'objectif du traitement immunosuppresseur est alors de permettre une décroissance plus rapide des corticoïdes. Le recours à un immunosuppresseur oral ou administré par voie sous-cutanée est souvent préconisé dans cette situation : méthotrexate (0,3 mg/kg/semaine SC), azathioprine (2-3 mg/Kg/j en 1 ou 2 prises sans dépasser 200 mg/j), ou MMF (2 ou 3 g/jour).

► **Anti-agrégants plaquettaires et anticoagulation**

- Le bénéfice des anti-agrégants plaquettaires à la phase initiale du traitement de la vascularite n'est pas connu. Ils sont proposés en cas d'infarctus cérébraux, en s'assurant au préalable de l'absence de toute atteinte exposant le patient à un risque hémorragique cérébral.
- Leur prescription doit être discutée et adaptée en fonction des antécédents et facteurs de risque cardiovasculaires.
- Il n'y a pas de place pour les anticoagulants sauf situation spécifique indépendante de la vascularite (FA, thrombose veineuse)

► **Mesures adjuvantes**

Les corticoïdes et traitements immunosuppresseurs exposent les patients à de nombreux effets indésirables, dont certains peuvent être prévenus (cf chapitre 5.4 Dépistage des effets indésirables liés au traitement).

Si le patient a séjourné par le passé en zone d'endémie de l'anguillulose (zones subtropicales, Afrique, Amérique centrale et du sud, Antilles, Asie du sud-est), un déparasitage par Ivermectine est nécessaire.

Le calendrier vaccinal doit être mis à jour avec proposition des vaccinations grippe, pneumocoque, COVID selon les recommandations en vigueur. Le vaccin contre le zona peut être proposé.

Pour certains, la prescription d'un immunosuppresseur intraveineux (CYC et rituximab) doit être accompagnée d'une prescription de cotrimoxazole (Bactrim[®] forte 800mg, 1 cp 3 fois par semaine ou Bactrim faible 400mg, 1cp/jour) en prévention de la pneumocystose. Le cotrimoxazole est contre-indiqué en association au méthotrexate. L'atovaquone (1cp x 2/jour) peut être une alternative.

L'ostéoporose cortico-induite doit être prévenue par la prescription systématique de bisphosphonates chez les hommes de plus de 50 ans et les femmes ménopausées. Dans les autres situations, cela dépend du résultat de l'ostéodensitométrie et des autres facteurs de risque. Les bisphosphonates de référence (à réserver aux patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 35 ml/min) sont l'alendronate ou le risédronate (par voie orale) ou l'acide

zolédronique (à 5 mg en perfusions IV). Le téraparatide (Forsteo®) est à réserver aux patients ayant une ostéoporose sévère (et notamment aux patients ayant un antécédent de 2 fractures vertébrales au moment de l'instauration de la corticothérapie). La durée du traitement recommandée est de 2 ans pour les bisphosphonates et de 18 mois pour le téraparatide. Les apports calciques doivent être suffisants et peuvent être complétés par une supplémentation en calcium et vitamine D.

A la phase initiale de la corticothérapie, un déséquilibre des glycémies et des hypokaliémies peuvent être observés. Une surveillance régulière de la pression artérielle est également nécessaire.

Chez les femmes en âge de procréer, une contraception est conseillée lors de l'utilisation des traitements immunosuppresseurs, particulièrement en ce qui concerne le cyclophosphamide, méthotrexate et MMF. Le chapitre 7 est dédié à la grossesse.

4.3.2 Traitement d'entretien

Le traitement d'entretien repose en général sur la prescription d'un immunosuppresseur par voie orale ou sous-cutanée.

En France, les 3 molécules les plus utilisées sont:

- Azathioprine (2-3 mg/Kg/j en 1 ou 2 prises sans dépasser 200 mg/j). C'est en France la molécule la plus souvent utilisée (Encadré 3).
- Méthotrexate (0,3 mg/kg/semaine idéalement par voie SC, sans dépasser 30 mg/semaine). Adjonction systématique d'acide folique (par exemple speciafoldine 10 mg) 48 heures après la prise de méthotrexate. Au-delà de 15 mg/semaine, la voie sous-cutanée a une meilleure biodisponibilité et est mieux tolérée sur le plan digestif que la voie orale (Encadré 4).
- Mycophenolate mofétil (2 à 3 grammes par jour en deux prises).

L'utilisation du rituximab en entretien (perfusion de 500 à 1000 mg semestrielle) n'est pas bien connue et doit être limitée aux médecins en ayant l'expérience ou après avis auprès d'un centre expert. Il paraît cohérent de proposer un entretien par rituximab chez les patients ayant été mis en rémission par cette même molécule. Lorsque le rituximab est utilisé en entretien, la première perfusion du traitement d'entretien par rituximab débute habituellement :

- Dans le mois suivant le dernier bolus de cyclophosphamide administré en traitement d'induction
- 4 à 6 mois après la première perfusion du traitement d'induction par rituximab.

La première perfusion d'entretien est renouvelée à J15, puis à M6, M12 et M18. La poursuite du rituximab en entretien après M18 doit être discutée au cas par cas.

Le traitement d'entretien doit être introduit une fois la maladie en rémission, en général dans le mois qui suit la dernière perfusion intraveineuse de CYC.

La durée du traitement d'entretien est généralement comprise entre 18 et 24 mois, même chez des patients mis en rémission rapidement, mais peut être prolongée, en prenant en compte

l'histoire de la vascularite et du patient. Dans ce cas, l'arrêt pourra être proposé après 24 mois sans signe d'activité radio-clinique de la vascularite. Les modalités d'arrêt ne sont pas bien connues mais un arrêt progressif est préconisé pour l'azathioprine, le méthotrexate ou le MMF. Les corticoïdes doivent être progressivement arrêtés durant cette période.

Encadré 3 – Modalités de prescription de l'azathioprine (adapté du PNDS Vascularites Nécrosantes Systémiques)

L'azathioprine est administrée par voie orale à la dose de 2 mg/kg/jour en 1 ou 2 prises quotidiennes, sans dépasser 200 mg/j (sur la base des essais thérapeutiques publiés) et en arrondissant à la dose multiple de 25 mg supérieure (par exemple, pour un patient de 70 kg, la dose sera de 150 mg/j).

Cette dose peut être augmentée à 3 mg/kg/j par le médecin s'il le juge utile (en cas de réponse partielle à 2 mg/kg/j). Cependant, aucune étude a prouvé une meilleure efficacité de l'azathioprine à la dose de 3 mg/kg/j. La dose maximale ne devra pas excéder 200 mg/j, quel que soit le poids du malade. A l'inverse, le médecin peut diminuer la dose quotidienne de 25 mg à 50 mg en cas d'effet indésirable mineur afin d'améliorer la tolérance digestive ou hématologique du traitement. Si cela ne suffit pas et/ou si l'effet indésirable constaté est grave d'emblée, le traitement devra être définitivement interrompu.

Lors de la décision d'introduction de l'azathioprine, le médecin peut aujourd'hui s'appuyer sur des recommandations du Réseau National de Pharmacogénétique (RNGx) publiées en 2017. Une mise en garde concernant le déficit génétique en TPMT (thiopurine méthyltransférase) et le risque de développement rapide d'une myélosuppression est présente dans le RCP de l'azathioprine.

Le Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium et le RNGx recommandent la recherche d'un déficit en TPMT basé sur l'identification des variants alléliques TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*3B, TPMT*3C ou sur le phénotypage de la TPMT permettant la classification des individus en fonction de leur capacité métabolique et de proposer des adaptations de doses en fonction du statut TPMT. Il n'existe cependant pas d'étude montrant qu'une adaptation des doses basée sur l'étude génotypique permettait de diminuer le risque d'événements hématologiques, en particulier au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Ainsi, la réalisation de ce test ne dispense pas de la surveillance hématologique stricte, en particulier dans les premières semaines de traitement.

La prescription concomitante d'un traitement hypo-uricémiant par l'allopurinol ou le febuxostat est contre-indiquée (majoration de la toxicité médullaire). Si l'allopurinol ou le febuxostat ne peuvent pas être interrompus, le choix devra se porter vers un autre immunosuppresseur.

Encadré 4 – Modalités de prescription du Méthotrexate (adapté du PNDS Vascularites Nécrosantes Systémiques)

Dans les vascularites, le méthotrexate est habituellement prescrit à la dose de 0,3 mg/kg/semaine, par voie orale ou sous-cutanée sans dépasser 30 mg/semaine. La voie sous-cutanée serait mieux tolérée aux doses >15 mg/semaine.

Une supplémentation en acide folique (de préférence à l'acide folinique plus coûteux), à la dose de 10 mg/semaine, 48 heures après la prise du méthotrexate, est nécessaire pour en réduire la toxicité potentielle, en particulier muqueuse et hépatique, et améliorer le taux de maintenance thérapeutique.

Le bilan pré-thérapeutique, souvent déjà réalisé dans la cadre du diagnostic de la vasculaites, doit comporter : hémogramme, taux de plaquettes, enzymes hépatiques, clairance de la créatinine, radiographie du thorax.

Le rythme de surveillance après la mise en route du traitement n'est pas consensuel mais une surveillance biologique toutes les semaines pendant 1 mois, puis tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois jusqu'à son arrêt est acceptable.

Le méthotrexate est excrété par le rein, et son utilisation est déconseillée si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 ml/min, et doit être réduite en s'accompagnant d'une baisse de dose (de 7,5 à 20 mg/semaine) si le débit de filtration glomérulaire est compris entre 30 et 60 ml/min.

L'association du méthotrexate et du sulfaméthoxazole/trim thoprimine augmente les risques de toxicité hématologique. Cette association est déconseillée. Si elle est prescrite, elle doit l'être avec une extrême prudence et impose une surveillance hématologique étroite.

Dans cette situation, il est préférable de proposer des aérosols de 300 mg de pentamidine tous les 21-28 jours voire de l'atovaquone (750 mg x 2/jour) en prévention de la pneumocystose plutôt que le sulfaméthoxazole/trim thoprimine.

L'arrêt du méthotrexate peut se faire après une décroissance progressive, de 5 mg tous les mois par exemple.

4.4  ducation thérapeutique et adaptation du mode de vie

4.4.1 Education thérapeutique

L' ducation thérapeutique du patient (ETP) est un volet indissociable de la prise en charge d'une maladie chronique. L'ETP est un élément-clé de la prise en charge globale du patient. Cette démarche qui se doit d'être pluridisciplinaire a été définie par l'OMS comme suit : « L'ETP vise à aider les patients à acquirir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient ; elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles)   comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie. Une information orale ou écrite, un conseil de prévention peuvent être délivrés par un professionnel de santé à diverses occasions, mais ils n'équivalent pas à une éducation thérapeutique du patient. »

« La démarche éducative est participative et centrée sur la personne et non sur la simple transmission de savoirs ou de compétences. »

« Il s'agit d'une relation de partenariat entre le patient, son entourage et l'équipe soignante qui a pour objectif d'aider la personne malade à prendre soin d'elle-même. »

Ainsi, l'ETP donne aux patients l'opportunité de s'inscrire au centre d'un parcours de santé individualisé et maîtrisé entre une norme thérapeutique proposée par l'équipe soignante et celle du patient issue de ses représentations et de ses projets.

Actuellement, il existe un programme d'ETP dédié aux vascularites validé par une ou plusieurs ARS mais qui n'est pas spécifiquement ciblé pour les patients avec une VPSNC. Cependant, ce programme propose des thématiques transversales. Les patients atteints de VPSNC peuvent être inclus dans des programmes destinés aux patients atteints de maladie chronique traités par corticothérapie au long cours.

L'association France Vascularite (voir §4.5) peut apporter les informations sur les lieux où sont proposées les ETP vascularites. Un annuaire ETP est disponible à l'adresse suivante <https://etpmaladiesrares.com/par-filiere-de-sante/>

4.4.2 Modification du mode de vie

Le diagnostic de VPSNC et son traitement ont souvent un retentissement important sur le quotidien du patient avec d'importantes conséquences fonctionnelles, psychologiques et socio-économiques. L'aide de professionnels de santé peut être nécessaire (par exemple diététicien(ne), psychologue, assistant(e) social(e)).

En cas de handicap, il peut être nécessaire de prévoir des aménagements de la vie quotidienne (domicile, véhicule) et de prescrire des dispositifs médicaux en fonction des situations, en s'aidant des structures adaptées (maisons départementales des personnes handicapées (MDPH), centres spécialisés...). Des aides ou adaptation quotidiennes peuvent être demandées:

- Reconnaissance et première demande auprès des MDPH
- Demande de reconnaissance travailleur handicapé (RQTH)
- Demande de carte de priorité et stationnement (CMI)
- Demande allocations d'AAH (patients de plus de 20 ans), AEEH patients de moins de 20 ans)
- Adaptation de la scolarisation (aménagement d'épreuve, orientation)
- Prestation de compensation du handicap (PCH), aide humaine (ménagère)
- Réorientation professionnelle
- Ergothérapie

Les assistants sociaux et les associations de patients peuvent orienter, conseiller et aider les patients dans leurs démarches.

4.5 Recours aux associations de patients

Les associations de patients ont un rôle primordial dans l'accompagnement des patients avec maladies rares. Les associations de patients permettent un accompagnement des malades et de leurs proches dans l'éducation thérapeutique, en collaboration avec les professionnels de santé, et pour faire aboutir un certain nombre de demandes visant à améliorer la vie quotidienne du patient. Ces associations offrent aussi un lieu d'écoute et d'échange où des patients et des proches aidants peuvent se rencontrer.

Le médecin est tenu d'informer le patient de l'existence d'une association de patients/aidants pour sa pathologie (Loi Kouchner de 2002).

L'association France Vascularites, créée en 2006, est une association loi 1901 reconnue d'intérêt général.

Elle est composée de patients atteints de vascularites, de leurs proches et de membres bienfaiteurs.

Elle permet de créer des liens entre les patients afin de rompre l'isolement et de mettre en commun expériences et informations.

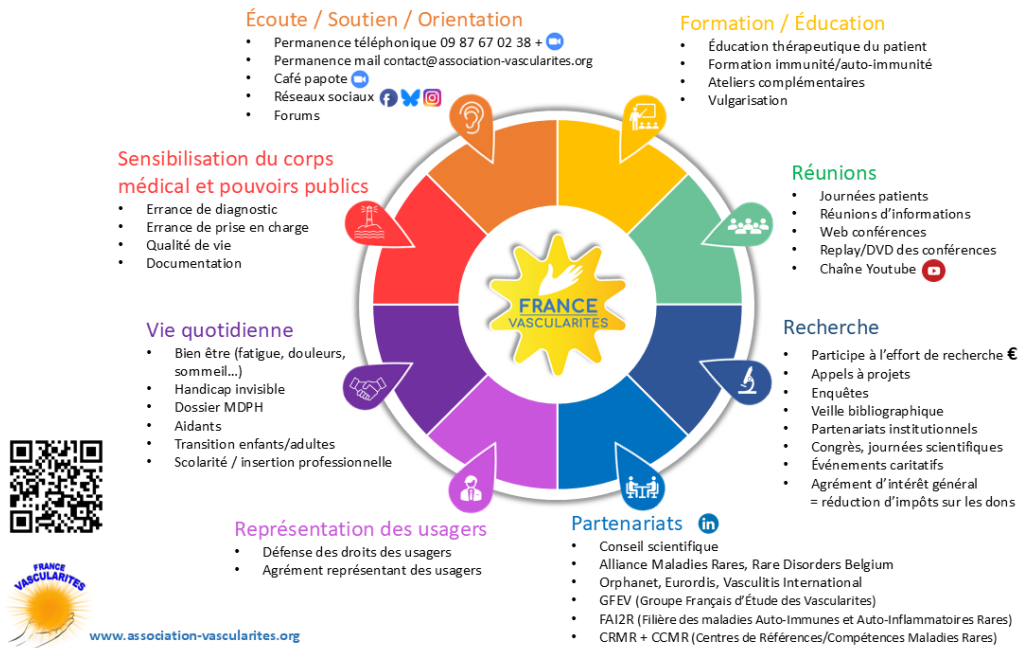
Elle peut contribuer à l'amélioration du parcours de santé du patient en s'appuyant sur les réseaux de prise en charge reconnus.

L'association diffuse auprès des médecins des informations validées par son conseil scientifique. Elle contribue à promouvoir la recherche médicale et organise des événements caritatifs pour soutenir la recherche.

Plusieurs actions sont menées pour aider les patients à vivre avec la maladie au quotidien :

- Écoute, soutien, orientation :
 1. Permanence téléphonique 09 87 67 02 38
 2. Permanence messagerie : contact@association-vascularites.org
 3. Café papote (animé tous les jeudis en distanciel)
 4. Veille réseaux sociaux
 5. Forums de discussions
- Formation/éducation :
 1. Animer des ateliers d'ETP dédiés aux vascularites et promouvoir ces ateliers sur l'ensemble du territoire
 2. Formation immunité/auto-immunité pour aider les patients et leurs proches à comprendre le mécanisme biologique des vascularites, vulgariser le vocabulaire employé par les médecins, savoir interpréter les résultats d'analyses sanguines...
 3. Ateliers complémentaires à l'ETP
 4. Vulgarisation des termes médicaux
 5. Documentation spécifique
- Réunions :
 1. Organisation de rencontres entre patients
 2. Réunions d'informations avec le concours des spécialistes
 3. Web conférences / webinaires
 4. Replay/DVD des conférences
- [Chaine YouTube France Vascularites](#)
- Participer à l'effort de recherche
- Partenariats institutionnels au sein des réseaux maladies rares
- L'association France Vascularites a un agrément pour représenter les usagers du système de santé dans les différentes commissions hospitalières ou institutionnelles
- Améliorer le quotidien :
 1. Bien être, handicap invisible, MDPH, aidants, transition, scolarité, insertion professionnelle...

2. Sensibilisation du corps médical pour faire connaître les vascularites et leurs implications sur le quotidien ainsi que pour limiter l'errance et l'impasse diagnostiques.



5. Suivi

5.1 Objectifs

- S'assurer du contrôle de la maladie et dépister les rechutes (cliniques et/ou radiologiques) de la vascularite ;
- Ajuster le traitement au cours du suivi ;
- Évaluer et traiter les potentiels effets indésirables associés au traitement ;
- Dépister et traiter les complications de la vascularite (épilepsie, atteinte cognitive ou neuropsychiatrique, handicap neurologique) ;
- Assurer l'éducation thérapeutique du patient.

5.2 Modalités de surveillance

Une surveillance clinique et radiologique rapprochée est nécessaire, initialement pour s'assurer que le patient est en rémission, puis détecter la survenue de rechutes et de complications liées au traitement. Le suivi doit être particulièrement rapproché dans les deux premières années, et lors des désescalades thérapeutiques, car le risque de rechute est alors plus élevé.

Il n'y a pas de suivi biologique spécifique aux VPSNC. En revanche, un suivi biologique régulier est nécessaire pour surveiller et dépister les complications liées au traitement (cf chapitre 6).

Nous suggérons de ne pas contrôler de façon systématique la ponction lombaire lors du suivi car la persistance d'une leuco- ou protéinorachie est de signification incertaine, en l'absence d'un nouvel événement neurologique. En revanche, une ponction lombaire doit être discutée en cas de suspicion de rechute de VPSNC.

5.2.1 Surveillance de la phase d'induction jusqu'à la rémission clinico-radiologique

L'instauration du traitement a pour objectif d'atteindre le plus rapidement possible la rémission clinique et radiologique. Bien que la définition de la rémission ne soit pas standardisée, elle correspond le plus souvent à un état radio-clinique où la maladie ne progresse plus et où l'état du patient se stabilise, voire s'améliore (71). La réalisation d'une imagerie est indispensable pour déterminer si le patient est en rémission et autoriser le recours à un traitement d'entretien.

- Sur le plan clinique, la surveillance inclut la recherche régulière de symptômes qui pourraient suggérer une activité de la VPSNC (par exemple, la persistance de céphalées, l'apparition ou l'aggravation d'une atteinte cognitive (MoCA), de convulsions ou de symptômes neurologiques focaux). La surveillance clinique est rapprochée sur les 3 à 6 premiers mois, souvent mensuellement.
- Sur le plan de l'imagerie, l'IRM cérébrale est au minimum contrôlée 4 à 6 mois après l'instauration du traitement. Néanmoins, l'apparition de nouveaux symptômes ou d'altération des fonctions cognitives peut amener à contrôler cette imagerie plus précocement.

Pour les patients avec une vascularite des vaisseaux de gros/moyen calibre, l'absence de nouvel infarctus cérébral et la stabilité voire l'amélioration des sténoses intracrâniennes permet souvent de considérer le patient en rémission. Une réversibilité complète des sténoses intracrâniennes est inhabituelle dans une VPSNC, surtout dans les premiers mois suivant l'instauration du traitement, et doit plutôt faire évoquer un SVCR. Le rôle de l'imagerie de paroi dans le suivi de la vascularite n'est pas bien défini. Il est fréquent que les prises de contraste de la paroi artérielle persistent malgré une maladie autrement bien contrôlée. On ne sait pas si ceci correspond à une inflammation vasculaire subclinique, au remodelage vasculaire, ou à la néovascularisation post-inflammatoire de la paroi artérielle. En revanche, il n'est pas attendu d'observer une augmentation de la prise de contraste de la paroi artérielle ou une nouvelle localisation chez un patient supposé en rémission.

Pour les patients avec une vascularite des vaisseaux de petit calibre, une diminution des hypersignaux de la substance blanche et des prises de contraste parenchymateuses/leptoméningées permet souvent de considérer le patient en rémission. Le nombre de microsaignements reste en général stable.

5.2.2 Surveillance du patient une fois la rémission obtenue

Une fois la rémission obtenue, le traitement est poursuivi et les doses de corticoïdes sont progressivement diminuées.

La surveillance clinique est espacée, souvent tous les 3 à 6 mois durant les deux premières années. Chaque évaluation permet de détecter d'éventuels signes d'activité de la VPSNC, de déterminer les éventuelles séquelles liées à la maladie et d'identifier les effets indésirables liés aux traitements. Une surveillance attentive des séquelles cognitives est nécessaire car elles peuvent être sévères et invalidantes.

La surveillance radiologique est également espacée tous les 6 mois sauf en cas de nouvel évènement neurologique.

Il peut exister occasionnellement des rechutes purement radiologiques (nouvelle(s) lésion(s) ischémique(s), apparition de prises de contraste, aggravation ou nouvelles irrégularités vasculaires). La détection de ces dernières fait discuter un ajustement du traitement. A l'inverse, l'apparition de symptômes neurologiques en l'absence de nouvelles anomalies radiologiques doit inviter à la vigilance et faire évoquer un autre mécanisme qu'une activité de la vascularite (par exemple épilepsie séquellaire ou infection opportuniste du SNC).

5.2.3 Modalités de surveillance radiologique

La surveillance radiologique s'effectue par IRM cérébrale, via un protocole dédié (cf tableau 3).

Lorsqu'il existe des prises de contraste parenchymateuses ou leptoméningées, celles-ci doivent être suivies sur les IRM de contrôle.

Si l'atteinte vasculaire a été exclusivement documentée par l'artériographie conventionnelle, celle-ci peut être répétée au cours du suivi en cas de suspicion de rechute afin de documenter une augmentation de l'atteinte vasculaire.

Après 2 ans sans évènement clinique ou radiologique, les IRM de contrôle peuvent être espacées d'un an. Après 5 ans, en l'absence de nouvel évènement clinique ou radiologique, la surveillance est clinique.

5.3 Rechutes

Les principales cohortes de VPSNC ont rapporté des taux de rechutes de l'ordre de 10-28% à 2 ans, et 33-59% à 5 ans (10, 17, 18, 22, 50, 73, 78).

Tout patient suspect de rechute d'une VPSNC doit bénéficier d'une expertise par un médecin habitué à la prise en charge de cette maladie. Une IRM cérébrale (+/- médullaire si point d'appel) et une ponction lombaire doivent alors être réalisées dans le bilan. Les modalités de l'IRM sont indiquées dans le Tableau 3.

Une rechute est définie comme la survenue de nouvelles manifestations neurologiques attribuées à l'activité de la VPSNC chez un patient qui avait répondu au traitement d'induction et qui était antérieurement considéré en rémission. Cette dégradation clinique s'accompagne en général d'une aggravation des lésions et/ou l'apparition de nouvelles lésions à l'IRM cérébrale et/ou médullaire. La survenue d'un évènement neurologique sans aggravation ou apparition de nouvelles lésions à l'IRM doit être interprétée avec prudence et faire rechercher une autre cause qu'une activité de la vascularite: infection, trouble ionique, iatrogénie ou séquelle de la vascularite (par exemple comitialité sur cicatrice). Les troubles de l'humeur, en particulier la dépression, sont fréquents et peuvent altérer la perception des symptômes.

La valeur de nouvelles lésions ou la réapparition de prises de contraste à l'IRM chez un patient sans nouveau symptôme doit faire discuter une rechute et la reprise ou intensification du traitement.

La sévérité de la rechute est définie par le risque vital et fonctionnel encouru. Une rechute sévère peut justifier la reprise d'un traitement d'induction.

Devant une suspicion de rechute, la démarche doit consister en :

1) Reconsidérer le diagnostic de VPSNC

La possibilité d'un autre diagnostic que celui de VPSNC doit être considérée, en particulier chez les patients qui n'ont pas eu de biopsie ou avec biopsie non-contributive. Dans ce dernier cas, il est essentiel de rechercher des anomalies cliniques hors-SNC, qui peuvent éventuellement orienter des examens paracliniques. Enfin, il convient de discuter la réalisation d'une (nouvelle) biopsie surtout chez les patients avec une présentation radio-clinique évoquant une atteinte des petits vaisseaux.

La survenue d'un AVC doit motiver la réalisation d'un nouveau bilan cardio-vasculaire.

Des nouvelles manifestations neurologiques peuvent survenir sans rechute de la vascularite mais être en lien avec des séquelles (par exemple des crises épileptiques tardives sur une lésion corticale chronique, un accident hémodynamique ou une embolie distale sur une sténose artérielle résiduelle).

2) Exclure les complications iatrogènes (corticoïdes +/- immunosuppresseur)

Les patients traités par corticoïdes et immunosuppresseurs sont immunodéprimés, et donc plus sensibles aux infections communautaires ou opportunistes. Devant une manifestation neurologique centrale, une origine infectieuse doit de principe être évoquée, et le bilan adapté à la situation.

3) Reprendre ou modifier le traitement immunosuppresseur

Si le bilan réalisé n'a pas permis de retenir un diagnostic alternatif, l'approche thérapeutique consiste le plus souvent à:

- Augmenter ou réintroduire des corticoïdes à forte dose (entre 40 et 80 mg/jour d'équivalent prednisone). Les modalités d'utilisation sont alors les mêmes que pour l'induction (chapitre 4.3.1 sur le traitement d'induction).
- Reprise d'une induction avec le traitement immunosuppresseur intraveineux antérieurement efficace. Ce traitement doit être discuté au cas par cas, idéalement avec l'avis d'un centre expert, et adapté en fonction du type et de la gravité de la rechute. S'il n'a jamais été utilisé, le cyclophosphamide doit être discuté. Le rituximab est une alternative bien que le niveau de preuve soit faible. La place du MMF en induction à la rechute n'est pas connu. Il existe trop peu de données sur les molécules alternatives (anti-IL-6, anti-TNFalpha) pour les recommander.
- Dans les formes non sévères, l'adjonction d'un immunosuppresseur (methotexate préférentiellement SC, azathioprine ou MMF) peut être envisagée en même temps que la reprise ou augmentation des doses de corticoïdes pour leur effet d'épargne cortisonique.
- Une fois la rémission obtenue, un traitement d'entretien peut être repris avec un immunosuppresseur (methotexate préférentiellement SC, azathioprine, MMF). Le rituximab peut être proposé en entretien s'il a été utilisé en induction.
- La durée du traitement d'entretien est d'au moins deux ans mais peut être prolongée en cas de nouvelles rechutes.

5.4 Dépistage des effets indésirables liés au traitement

Sauf cas exceptionnel, tout patient avec une VPSNC recevra une corticothérapie prolongée (> 6 mois), l'exposant aux effets indésirables de cette molécule. Le recours à un traitement immunosuppresseur, en induction ou en entretien, rajoute également un risque iatrogène.

Les principaux effets indésirables d'une corticothérapie prolongée sont listés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5: Principaux effets indésirables associés à la corticothérapie

Troubles neuropsychiatriques
Insomnie, irritabilité, tremblements
Trouble de l'humeur (accès maniaque ou dépressif), psychose
Atteintes musculaires
Amyotrophie, faiblesse musculaire
Crampes
Chutes, perte d'autonomie
Infections
Bactériennes (respiratoires, urinaires, digestives)
Zona
Tuberculose, hépatites virales
Désordres métaboliques
Prise de poids, perturbation du métabolisme lipidique, syndrome de Cushing
Diabète <i>de novo</i> ou déséquilibre d'un diabète préexistant
Troubles cardiovasculaires et électrolytiques
Evènements cardiovasculaires majeurs
Rétention hydrosodée, œdème
Hypertension artérielle
Hypokaliémie
Fragilité cutanée
Retard de cicatrisation
Ecchymoses, purpura de Bateman
Fragilité des phanères
Atteintes ophtalmologiques
Cataracte, glaucome
Atteintes osseuses
Ostéoporose, fractures
Ostéonécrose aseptique
Atteintes gastro-intestinales
Epigastralgies, reflux gastro-œsophagien
Ulcère gastro-duodéal

Ainsi, nous recommandons de dépister les éventuelles complications de la corticothérapie au moment de son instauration :

- Mesure de la kaliémie après 1 à 2 semaines de traitement (risque d'hypokaliémie en début de traitement).
- Dépistage du diabète :
 - Si possible, avant la mise sous corticoïdes par la réalisation d'une glycémie veineuse à jeun et d'une HbA1c, chez les sujets à risque.
 - Une fois la corticothérapie débutée, mesure de la glycémie de préférence en fin de matinée, car plus sensible et quelques jours après l'instauration du traitement, pour dépister un diabète cortico-induit ou le déséquilibre d'un diabète préexistant. Les défauts de régulation de la glycémie sont dose-dépendants et

surviennent généralement sur un terrain prédisposé (surpoids, antécédents personnel ou familial de diabète, diabète gestationnel).

- Mesure des glycémies capillaires, au moins 3 fois par jour, chez les patients avec un diabète pré-existant.

Nous recommandons par la suite :

- Prise du poids et mesure de la pression artérielle à chaque consultation.
- Glycémie veineuse en fin de matinée à 1 mois.
- HbA1c et exploration d'une anomalie lipidique à jeun tous les 3 mois.

De plus, le patient doit être éduqué sur le risque infectieux lié à la prise de corticoïdes et/ou d'un traitement immunosuppresseur au long cours :

- Nécessité de garder à jour les vaccinations (cf infra).
- Risque accru de développer des infections avec parfois des symptômes atténués.
- Nécessité de consulter rapidement en cas de signe évocateur de sepsis.

► **Ostéoporose cortico-induite**

Selon les recommandations du groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO) et de la société française de rhumatologie (SFR) (79, 80), il y a une indication formelle à prescrire un traitement anti-ostéoporotique aux femmes ménopausées ou hommes de plus de 50 ans atteints de VPSNC qui vont recevoir une corticothérapie à une dose $\geq 7,5$ mg/jour de prednisone pour une durée de plus de 3 mois. Chez les autres patients, la prescription repose sur une évaluation individuelle du risque. Les bisphosphonates de référence (à réserver aux patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 35 mL/min) sont l'alendronate ou le risédronate (par voie orale) ou l'acide zolédronique (5 mg en perfusion annuelle).

S'il s'agit d'un patient ayant déjà des antécédents fracturaires et notamment des fractures vertébrales, un avis rhumatologique est indispensable pour optimiser rapidement la stratégie thérapeutique. Le tériparatide est à réserver aux patients ayant au moins 2 fractures vertébrales au moment de l'instauration de la corticothérapie.

En l'absence de fracture préexistante, la durée du traitement recommandée est de 2 ans pour les bisphosphonates et de 18 mois pour le tériparatide. La prolongation du traitement anti-ostéoporotique au-delà de cette période doit être décidée au cas par cas, en tenant compte des événements fracturaires et de la fragilité osseuse indiquée par les données ostéodensitométriques en fin de séquence thérapeutique. La survenue d'événement(s) fracturaire(s) par fragilité osseuse sous prophylaxie anti-ostéoporotique nécessite un avis rhumatologique.

Les autres mesures de prévention de l'ostéoporose cortico-induite incluent l'évaluation et l'éviction ou la réduction des facteurs de risque d'ostéopénie. Une supplémentation en vitamine D (correspondant à 800 à 1200 UI/jour) doit être prescrite (en s'assurant éventuellement que le taux sérique de 25 OH vitamine D est > 30 ng/mL).

En revanche, la supplémentation systématique en calcium n'est pas efficace pour prévenir l'ostéoporose cortico-induite. Une supplémentation par calcium doit être prescrite seulement si

une enquête alimentaire révèle des apports alimentaires inférieurs à ceux recommandés (800 à 1200 mg/jour).

Les conseils d'hygiène de vie comportent également le sevrage tabagique, la réduction des prises excessives d'alcool et une activité physique régulière (80).

► Prévention du risque infectieux

La corticothérapie et les traitements immunosuppresseurs utilisés en induction ou en entretien augmentent le risque infectieux. Le clinicien doit donc être vigilant à :

- Maintenir à jour le calendrier vaccinal.
- Détecter précocement les complications infectieuses intercurrentes, en sachant que leur présentation clinique et biologique peut être très fruste du fait des traitements anti-inflammatoires.

Nous recommandons les vaccinations suivantes chez les patients atteints de VPSNC :

- Grippe saisonnière
- SARS-CoV2 selon les recommandations en vigueur
- Pneumocoque (une injection de Prevenar 20)
- Zona (une injection de Shingrix, renouvelée à M2)

Une corticothérapie prolongée (à une posologie d'au moins 10 mg/jour de prednisone) contre-indique l'administration de vaccins vivants atténués, tels ceux contre la fièvre jaune et le BCG (recommandations HCSP et EULAR) (81).

Nous recommandons de prendre connaissance des recommandations HCSP mises à jour régulièrement, sans oublier les vaccinations obligatoires.

Les patients recevant du cyclophosphamide ou du rituximab doivent bénéficier d'un traitement prophylactique par cotrimoxazole forte à raison d'un comprimé, trois jours par semaine (lundi, mercredi et vendredi par exemple), en prévention de la pneumocystose. Le traitement doit être prescrit pendant le traitement d'entretien par rituximab et poursuivi 6 mois après la dernière perfusion.

Un contact récent avec une personne atteinte de tuberculose, des antécédents de tuberculose non traitée et spontanément guérie, une intradermo-réaction à la tuberculine ≥ 10 mm en l'absence de vaccination par le BCG ou un test Quantiféron® positif, doivent faire discuter une prophylaxie antituberculeuse parallèlement à l'instauration de la corticothérapie. En cas de prescription de rifampicine, les doses de corticoïdes doivent être majorées d'environ 30 % pour contrecarrer l'effet inducteur enzymatique de cette première.

L'anguillulose d'hyperinfestation (ou une anguillulose maligne) doit être prévenue par un traitement antiparasitaire éradicateur au moment de l'introduction de la corticothérapie chez tout patient ayant séjourné dans une zone d'endémie (régions tropicales et subtropicales, certaines zones d'Europe du Sud, notamment au Portugal) quelle que soit la durée du retour de la zone tropicale.

► **Prévention du risque vasculaire**

La prise de poids est fréquente chez les patients traités par corticoïdes au long cours. Une information doit leur être apportée sur les propriétés orexigènes des corticoïdes, les exposant à des grignotages et régimes alimentaires inadaptés. L'intervention d'un(e) diététicien(ne) peut être proposée pour la mise en place d'un régime alimentaire adapté en termes d'apports glucidiques, protidiques, caloriques et sodés.

Le diabète cortico-induit ou le déséquilibre d'un diabète existant sont fréquents et doivent être dépistés dès l'initiation de la corticothérapie. Il est recommandé de cibler une hémoglobine glyquée inférieure ou égale à 7%.

Les corticoïdes peuvent mener à une augmentation de la tension artérielle qu'il faut ainsi mesurer régulièrement, avec un objectif cible inférieur à 140/90 mmHg. Il faut également envisager l'utilisation d'une statine si le patient est à risque vasculaire élevé et a un LDL cholestérol > 1 g/L. Le risque d'un évènement vasculaire peut être diminué par une activité physique régulière (marche rapide 30 à 45 minutes par jour), voire des séances d'activité physique adaptée (APA) ou de kinésithérapie. L'abstinence tabagique et la minimisation de la consommation d'alcool réduisent également le risque d'évènement vasculaire.

Les effets indésirables des traitements immunosuppresseurs sont résumés dans le tableau ci-dessous (données tirées des fiches RCP des médicaments):

Tableau 6 : Principaux effets indésirables associés aux immunosuppresseurs utilisés dans les VPSNC

Cyclophosphamide
Hématologiques : neutropénie, rarement thrombopénies, leucopénies sévères, myélodysplasie
Infections bactériennes, virales, parasitaires et fongiques
Gastro-intestinaux : nausées, vomissements
Pulmonaires : rares cas de pneumopathies interstitielles, voire de fibroses pulmonaires
Divers : alopecie, aménorrhée, azoospermie et insuffisance ovarienne, allergie plus volontiers liée au Mesna
Tumeurs secondaires, en particulier vésicales, cystite hémorragique, cancers viro-induits
Rituximab
Infections bactériennes, virales, parasitaires et fongiques
Cytopénies en particulier lymphopénies et hypogammaglobulinémie
Affections psychiatriques (troubles dépressifs chronique, dépression majeure, irritabilité),
Céphalées, vertiges
Douleurs musculosquelettiques, arthralgies
Réactions liées à la perfusion (céphalées, frissons, hypertension artérielle, hypotension, nausées, asthénie, douleur, dyspnées, érythèmes, hypersudation, bouffées vasomotrices, rash cutané/éruptions cutanées prurigineuses
Azathioprine
Infections bactériennes, virales, parasitaires et fongiques
Hématologiques : neutropénies, thrombopénies, anémies

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

Gastro-intestinaux : nausées, vomissements, perturbation du bilan hépatique, pancréatite
Alopécie
Méthotrexate
Hématologiques : leucopénies fréquentes, neutropénies, thrombopénies, anémies, macrocytoses
Infections bactériennes, virales, parasitaires et fongiques
Dermatologique : Exanthème, érythème cutanée, prurit,
Gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, perturbation du bilan hépatique
ORL/stomatologie : stomatite, pharyngite, ulcérations buccales
Neurologique : céphalées, somnolence
Pulmonaire : alvéolite, pneumopathie interstitielle
Mycophénolate mofetil
Infections bactériennes, virales, parasitaires et fongiques
Gastro-intestinaux : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées
Tumeurs secondaires en particulier cutanées

6. Formes pédiatriques

Le chapitre suivant aborde quelques particularités des formes pédiatriques de VPSNC mais n'approche la pathologie que de manière très superficielle. Tout questionnement concernant un enfant suspect de VPSNC ou suivi pour cette pathologie doit motiver un avis spécialisé auprès de médecins pédiatres habitués à cette pathologie (en pratique le CRMR).

Les VPSNC de l'enfant sont rares et aucune donnée n'existe sur l'incidence ou la prévalence dans cette population. Une étude suggère cependant que les VPSNC pourraient représenter 24% des AVC des enfants, ce qui est plus de 40 fois supérieur aux causes d'AVC de l'adulte (82).

Dans les principales cohortes pédiatriques, l'âge moyen au diagnostic est 10 ans (11, 83).

Depuis 2011, les critères diagnostiques suivants sont proposés pour l'enfant (84).

Présence chez un patient âgé de 1 mois à 18 ans des trois critères suivants :

- Symptomatologie neurologique focale ou cognitive/psychiatrique acquise
- Signes angiographiques ou neuropathologiques de vascularite, localisés dans le SNC
- Sans évidence pour une vascularite systémique ou toute autre maladie pouvant simuler les signes cliniques, angiographiques ou neuropathologiques

Les symptômes neurologiques sont hétérogènes et parfois non spécifiques tel que les céphalées (62%), crises convulsives (53%), difficultés cognitives (47%), troubles du comportements (36%). Un déficit moteur a été retrouvé dans 58% des cas, un trouble du langage dans 36% des cas et des troubles visuels dans 22% des cas. Une fièvre a été notée chez 29% des enfants (11, 83).

La démarche diagnostique d'une VPSNC chez l'enfant repose, comme chez l'adulte, sur une distinction radio-clinique des atteintes des gros/moyens et petits vaisseaux.

L'atteinte des petits vaisseaux se présente davantage sur un mode encéphalopathique [épilepsie (85% des cas), céphalées (62% des cas), troubles cognitifs (62% des cas) ou des troubles du comportement (42% des cas)]. Les signes focaux sont possibles mais moins fréquents. Il existe plus souvent de la fièvre dans cette forme (35% des cas).

L'atteinte des gros/moyens vaisseaux est responsable d'une présentation aiguë avec une prédominance masculine et des signes focaux prédominants. Il est distingué dans ces atteintes des gros/moyens vaisseaux, des formes progressives et des formes non progressives. Les formes non-progressives incluent des entités distinctes des vascularites comme l'artériopathie cérébrale focale de type inflammatoire (ACF-i) (82).

La démarche diagnostique chez l'enfant est relativement similaire à celle de l'adulte et implique la réalisation des mêmes examens.

L'IRM cérébrale est l'imagerie de référence. Des séquences spécifiques peuvent être proposées afin d'étudier les parois des vaisseaux afin de pouvoir confirmer l'atteinte vasculaire. Les séquences proposées chez les adultes sont réalisables en fonction de l'âge et la tolérance des enfants.

Contrairement aux adultes, la biopsie cérébrale et leptoméningée non ciblée chez les enfants a un rendement similaire à celui de la biopsie lésionnelle ciblée en raison de l'étendue de l'atteinte cérébrale (85, 86). La forme non granulomateuse est prédominante chez les enfants, avec des infiltrats lymphocytaires T (85, 87). La présence de granulomes et de nécrose est pour certains un élément de gravité (88, 89). On note également une gliose, des calcifications et une pâleur de

la myéline périvasculaire et l'absence d'agents pathogènes, d'inclusions virales ou de substance amyloïde.

Le bilan initial vise à confirmer le diagnostic avec le plus de certitude possible et écarter les diagnostics différentiels. Chez l'enfant, les principaux diagnostics alternatifs à évoquer et éliminer sont :

- Les infections d'origine virale, bactérienne, fongique ou parasitaire. Ces infections peuvent affecter la paroi vasculaire soit par invasion directe (comme avec *Mycobacteria tuberculosis*, le VZV, le VIH, et la maladie de Lyme), soit indirecte en provoquant une réponse inflammatoire (comme dans les cas de méningites bactériennes et virales).
- La dysplasie fibromusculaire est une artériopathie systémique non inflammatoire à prédominance cérébro-rénale. Cette maladie intéresse les nourrissons et les jeunes enfants et peut parfois prêter à confusion, notamment sur l'angiographie cérébrale initiale. Elle s'en différencie néanmoins par le caractère multifocal et récidivant des infarctus et hémorragies cérébrales, et par l'association avec une hypertension par dysplasie des artères rénales.
- Les dissections sont dues à une déchirure et à la formation d'un hématome dans la paroi artérielle. La distinction avec une artériopathie cérébrale focale est parfois délicate, puisqu'un traumatisme crânien peut favoriser les deux entités et qu'un hématome intramural peut se constituer par rupture des vasa vasorum dans une paroi vasculaire fragilisée par un processus inflammatoire.
- Le syndrome de Moya-Moya est une pathologie vaso-occlusive cérébrale chronique caractérisée par un rétrécissement des artères cérébrales de la base et le développement d'un réseau collatéral. Plus qu'un diagnostic différentiel, il s'agit d'un mode évolutif possible des artériopathies cérébrales, inflammatoires ou non.

Le traitement fait appel aux mêmes molécules que les adultes. Les corticoïdes sont utilisés en première intention, parfois seuls dans les formes non-progressives. Les formes progressives de VPSNC atteignant les gros/moyens vaisseaux, ainsi que les formes atteignant les petits vaisseaux bénéficient souvent d'un traitement d'induction par cyclophosphamide et un traitement d'entretien par MMF (90).

L'évolution est marquée par un risque de rechute allant de 25% pour les formes de VPSNC non progressive touchant les gros/moyens vaisseaux à 47% pour les formes touchant les petits vaisseaux (11, 83, 85, 87, 90).

7. Grossesse

Les VPSNC peuvent toucher des femmes en âge de procréer. Il n'existe pas de données sur la fertilité dans un contexte de VPSNC. Il existe moins de 10 cas de grossesse décrits dans la littérature chez des femmes ayant une VPSNC (sans être toujours certains qu'il ne s'agissait pas de SVCR) (91). Il est donc très difficile d'estimer le risque de complications de la grossesse ou l'impact de cette grossesse sur l'évolution de la vascularite. Il n'y a pas de données pour estimer si le risque de fausses couches spontanées (avortement spontané avant 22 SA), d'accouchements prématurés (naissance avant 37 SA), de retards de croissance intra-utérin (poids < 10ème percentile pour le terme de grossesse) ou de prééclampsies augmente avec la grossesse.

Dans les vascularites systémiques, en particulier associées aux ANCA, la grossesse ne semble pas influencer l'activité de la maladie comme ce qui est observé au cours du lupus systémique.

Néanmoins, compte-tenu des risques liés à la maladie elle-même et ceux liés aux traitements, nous recommandons d'essayer d'éviter de débuter une grossesse en période d'activité de la maladie. Lorsqu'une grossesse est envisagée, elle doit dans l'idéal être discutée au cours d'une visite pré-conceptionnelle avec le(s) médecin(s) référent(s) et être programmée, si possible à distance d'une poussée de la vascularite. Il paraît raisonnable de proposer aux femmes de décaler leur projet de grossesse d'au moins 6 mois après la rémission de la vascularite et idéalement après l'arrêt des traitements.

En cas de découverte d'une grossesse chez une patiente en cours de poussée d'une vascularite, un avis auprès d'un centre expert est nécessaire pour discuter le choix du traitement. Si une grossesse survient pendant la phase active de la vascularite, elle doit être considérée à haut risque, avec un suivi multidisciplinaire rapproché durant toute la grossesse.

Les corticoïdes et l'azathioprine sont les deux molécules pour lesquelles nous disposons du meilleur niveau de preuve d'innocuité pendant la grossesse. Dans la mesure du possible, si la maladie le justifie, il faudra privilégier ces deux médicaments. Les données concernant le rituximab sont rassurantes. Si le recours au rituximab est indispensable à la prise en charge de la pathologie maternelle car les options thérapeutiques mieux connues ne conviennent pas, son utilisation est envisageable en cours de grossesse. Du fait de sa longue demi-vie d'élimination plasmatique, il est conseillé de programmer dans la mesure du possible une dernière administration de rituximab vers 25 semaines d'aménorrhée. En raison de l'immunosuppression induite par le traitement, la surveillance obstétricale prendra en compte un risque accru d'infection materno-fœtale (listériose, CMV, toxoplasmose). Le fœtus et/ou l'enfant doivent être considérés comme immunodéprimés pendant 4 à 6 mois après la dernière injection de rituximab maternel (données du CRAT) (92, 93).

Le cyclophosphamide, le méthotrexate et le MMF sont en revanche tératogènes.

► En pratique

- Les corticoïdes doivent être utilisés. Le passage placentaire de la corticothérapie orale est faible, mais un traitement prolongé pourrait être associé à un risque d'accouchement prématuré et des retards de croissance intra utérin. De plus, les corticoïdes augmentent le risque d'HTA et de diabète gestationnel (92).

PNDS Vasculaires Primitives du Système Nerveux Central

- Le rôle préventif de l'aspirine sur le risque de pré-éclampsie et de retard de croissance intra utérin n'est pas établi, et il n'y a pas de données dans les vascularites.
- Si un immunosuppresseur est nécessaire, le choix doit plutôt se porter sur l'azathioprine ou le rituximab. Ces décisions relèvent néanmoins de centres experts en lien avec les gynécologues et avec l'avis éclairé du CRAT.

Annexe 1 - Liste des centres de référence et de compétence de la filière FAI²R pour les maladies auto-immunes systémiques et auto-inflammatoires rares

<https://www.fai2r.org/les-centres-fai2r/>

BIBLIOGRAPHIE

1. Salvarani C, Brown RD, Jr., Calamia KT, Christianson TJ, Weigand SD, Miller DV, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol*. 2007;62(5):442-51.
2. Chu CT, Gray L, Goldstein LB, Hulette CM. Diagnosis of intracranial vasculitis: a multi-disciplinary approach. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1998;57(1):30-8.
3. Zuber M. Isolated angiitis of the central nervous system. In : *Uncommon causes of strokes* L Caplan ed, Cambridge University Press, Cambridge,. 2008:1-9.
4. Cravioto H, Feigin I. Noninfectious granulomatous angiitis with a predilection for the nervous system. *Neurology*. 1959;9:599-609.
5. de Boysson H, Zuber M, Naggara O, Neau JP, Gray F, Bousser MG, et al. Primary angiitis of the central nervous system: description of the first fifty-two adults enrolled in the French cohort of patients with primary vasculitis of the central nervous system. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(5):1315-26.
6. Paramasivan NK, Sharma DP, Mohan SMK, Sundaram S, Sreedharan SE, Sarma PS, et al. Primary Angiitis of the CNS: Differences in the Profile Between Subtypes and Outcomes From an Indian Cohort. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2024;11(4):e200262.
7. Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)*. 1988;67(1):20-39.
8. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11.
9. Salvarani C, Hunder GG, Brown RD, Jr. Primary Central Nervous System Vasculitis. *N Engl J Med*. 2024;391(11):1028-37.
10. Nehme A, Boulanger M, Aouba A, Pagnoux C, Zuber M, Touze E, et al. Diagnostic and therapeutic approach to adult central nervous system vasculitis. *Rev Neurol (Paris)*. 2022;178(10):1041-54.
11. Benseler SM, Silverman E, Aviv RI, Schneider R, Armstrong D, Tyrrell PN, et al. Primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis Rheum*. 2006;54(4):1291-7.
12. Becker J, Horn PA, Keyvani K, Metz I, Wegner C, Bruck W, et al. Primary central nervous system vasculitis and its mimicking diseases - clinical features, outcome, comorbidities and diagnostic results - A case control study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;156:48-54.
13. Geri G, Saadoun D, Guillevin R, Crozier S, Lubetzki C, Mokhtari K, et al. Central nervous system angiitis: a series of 31 patients. *Clin Rheumatol*. 2014;33(1):105-10.
14. Neel A, Auffray-Calvier E, Guillon B, Fontenoy AM, Loussouarn D, Pagnoux C, et al. Challenging the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system: a single-center retrospective study. *J Rheumatol*. 2012;39(5):1026-34.
15. Schuster S, Bachmann H, Thom V, Kaufmann-Buehler AK, Matschke J, Siemonsen S, et al. Subtypes of primary angiitis of the CNS identified by MRI patterns reflect the size of affected vessels. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(9):749-55.
16. de Boysson H, Boulouis G, Aouba A, Bienvenu B, Guillevin L, Zuber M, et al. Adult primary angiitis of the central nervous system: isolated small-vessel vasculitis represents distinct disease pattern. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(3):439-44.
17. Salvarani C, Brown RD, Jr., Christianson T, Miller DV, Giannini C, Huston J, 3rd, et al. An update of the Mayo Clinic cohort of patients with adult primary central nervous system vasculitis: description of 163 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(21):e738.
18. Beuker C, Strunk D, Rawal R, Schmidt-Pogoda A, Werring N, Milles L, et al. Primary Angiitis of the CNS: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(6).

19. Younger DS. Primary central nervous system vasculitis and headache: Ten themes. *Curr Opin Neurol.* 2023;36(6):647-58.
20. de Boysson H, Parienti JJ, Mawet J, Arquizan C, Boulouis G, Burcin C, et al. Primary angiitis of the CNS and reversible cerebral vasoconstriction syndrome: A comparative study. *Neurology.* 2018;91(16):e1468-e78.
21. Maristany AJ, Sa BC, Murray C, Subramaniam AB, Oldak SE. Psychiatric Manifestations of Neurological Diseases: A Narrative Review. *Cureus.* 2024;16(7):e64152.
22. Pascarella R, Antonenko K, Boulouis G, De Boysson H, Giannini C, Heldner MR, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on Primary Angiitis of the Central Nervous System (PACNS). *Eur Stroke J.* 2023;8(4):842-79.
23. Beuker C, Schmidt A, Strunk D, Sporns PB, Wiendl H, Meuth SG, et al. Primary angiitis of the central nervous system: diagnosis and treatment. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11:1756286418785071.
24. Mandel-Brehm C, Retallack H, Knudsen GM, Yamana A, Hajj-Ali RA, Calabrese LH, et al. Exploratory proteomic analysis implicates the alternative complement cascade in primary CNS vasculitis. *Neurology.* 2019;93(5):e433-e44.
25. Pawlitzki M, Butryn M, Kirchner F, Farber J, Beuing O, Minnerup J, et al. CSF Neurofilament light chain level predicts axonal damage in cerebral vasculitis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(6):1134-7.
26. Grangeon L, Boulouis G, Capron J, Bala F, Renard D, Raposo N, et al. Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation and Biopsy-Positive Primary Angiitis of the CNS: A Comparative Study. *Neurology.* 2024;103(2):e209548.
27. Boulouis G, de Boysson H, Zuber M, Guillevin L, Meary E, Costalat V, et al. Primary Angiitis of the Central Nervous System: Magnetic Resonance Imaging Spectrum of Parenchymal, Meningeal, and Vascular Lesions at Baseline. *Stroke.* 2017;48(5):1248-55.
28. Salvarani C, Brown RD, Jr., Calamia KT, Christianson TJ, Huston J, 3rd, Meschia JF, et al. Primary central nervous system vasculitis presenting with intracranial hemorrhage. *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3598-606.
29. Babin M, Golse M, Khaterchi M, Bapst B, Ancelet C, Nasser G, et al. Perivascular enhancement pattern: Identification, diagnostic spectrum and practical approach - A pictorial review. *J Neuroradiol.* 2025;52(2):101242.
30. de Boysson H, Boulouis G, Dequatre N, Godard S, Neel A, Arquizan C, et al. Tumor-Like Presentation of Primary Angiitis of the Central Nervous System. *Stroke.* 2016;47(9):2401-4.
31. Suthiphosuwana S, Bharatha A, Hsu CC, Lin AW, Maloney JA, Munoz DG, et al. Tumefactive Primary Central Nervous System Vasculitis: Imaging Findings of a Rare and Underrecognized Neuroinflammatory Disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(11):2075-81.
32. Salvarani C, Brown RD, Jr., Christianson TJH, Huston J, 3rd, Morris JM, Giannini C, et al. Primary central nervous system vasculitis mimicking brain tumor: Comprehensive analysis of 13 cases from a single institutional cohort of 191 cases. *J Autoimmun.* 2019;97:22-8.
33. Patzig M, Forbrig R, Kupper C, Eren O, Saam T, Kellert L, et al. Diagnosis and follow-up evaluation of central nervous system vasculitis: an evaluation of vessel-wall MRI findings. *J Neurol.* 2022;269(2):982-96.
34. Edjlali M, Qiao Y, Boulouis G, Menjot N, Saba L, Wasserman BA, et al. Vessel wall MR imaging for the detection of intracranial inflammatory vasculopathies. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2020;10(4):1108-19.
35. Xie Y, Yang Q, Xie G, Pang J, Fan Z, Li D. Improved black-blood imaging using DANTE-SPACE for simultaneous carotid and intracranial vessel wall evaluation. *Magn Reson Med.* 2016;75(6):2286-94.
36. Mandell DM, Mossa-Basha M, Qiao Y, Hess CP, Hui F, Matouk C, et al. Intracranial Vessel Wall MRI: Principles and Expert Consensus Recommendations of the American Society of Neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017;38(2):218-29.

37. Sundaram S, Kumar PN, Sharma DP, Kesavadas C, Sreedharan SE, Prasad BA, et al. High-Resolution Vessel Wall Imaging in Primary Angiitis of Central Nervous System. *Ann Indian Acad Neurol.* 2021;24(4):524-30.
38. Thaler C, Kaufmann-Buhler AK, Gansukh T, Gansukh A, Schuster S, Bachmann H, et al. Neuroradiologic Characteristics of Primary Angiitis of the Central Nervous System According to the Affected Vessel Size. *Clin Neuroradiol.* 2019;29(1):37-44.
39. Mossa-Basha M, Shibata DK, Hallam DK, de Havenon A, Hippe DS, Becker KJ, et al. Added Value of Vessel Wall Magnetic Resonance Imaging for Differentiation of Nonocclusive Intracranial Vasculopathies. *Stroke.* 2017;48(11):3026-33.
40. Song JW, Wasserman BA. Vessel wall MR imaging of intracranial atherosclerosis. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2020;10(4):982-93.
41. Yang WJ, Wong KS, Chen XY. Intracranial Atherosclerosis: From Microscopy to High-Resolution Magnetic Resonance Imaging. *J Stroke.* 2017;19(3):249-60.
42. de Boysson H, Boulouis G, Parienti JJ, Touze E, Zuber M, Arquizan C, et al. Concordance of Time-of-Flight MRA and Digital Subtraction Angiography in Adult Primary Central Nervous System Vasculitis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017;38(10):1917-22.
43. Alhalabi M, Moore PM. Serial angiography in isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology.* 1994;44(7):1221-6.
44. Nehme A, Arquizan C, Regent A, Isabel C, Dequatre N, Guillon B, et al. Comparison of patients with biopsy positive and negative primary angiitis of the central nervous system. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(7):1973-9.
45. Miller DV, Salvarani C, Hunder GG, Brown RD, Parisi JE, Christianson TJ, et al. Biopsy findings in primary angiitis of the central nervous system. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(1):35-43.
46. Shimoyama T, Uchino K, Calabrese LH, Hajj-Ali RA. Clinical characteristics, brain magnetic resonance imaging findings and diagnostic approach of the primary central nervous system vasculitis according to angiographic classification. *Clin Exp Rheumatol.* 2023;41(4):800-11.
47. Guo A, Zhang Z, Dong GH, Su L, Gao C, Zhang M, et al. Cortical Microhemorrhage Presentation of Small Vessel Primary Angiitis of the Central Nervous System. *Ann Neurol.* 2024;96(1):194-203.
48. Agarwal S, Sebastian LJD, Gaikwad S, Srivastava MVP, Sharma MC, Singh M, et al. The role of susceptibility-weighted imaging & contrast-enhanced MRI in the diagnosis of primary CNS vasculitis: a large case series. *Sci Rep.* 2024;14(1):4718.
49. Giannini C, Salvarani C, Hunder G, Brown RD. Primary central nervous system vasculitis: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol.* 2012;123(6):759-72.
50. Salvarani C, Brown RD, Jr., Christianson TJH, Huston J, 3rd, Giannini C, Hunder GG. Long-term remission, relapses and maintenance therapy in adult primary central nervous system vasculitis: A single-center 35-year experience. *Autoimmun Rev.* 2020;19(4):102497.
51. Mathon B, Chiche M, Lombard A, Chabaane M, Roblot P, Boetto J, et al. Technical Aspects of Frame-Based Stereotactic Brain Biopsy, Neuronavigation-Assisted Brain Biopsy, and Open Brain Biopsy. *Brain Biopsies, Neuromethods.* 2025;223.
52. Mathon B, Amelot A, Mokhtari K, Bielle F. Increasing the diagnostic yield of stereotactic brain biopsy using intraoperative histological smear. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019;186:105544.
53. Riche M, Amelot A, Peyre M, Capelle L, Carpentier A, Mathon B. Complications after frame-based stereotactic brain biopsy: a systematic review. *Neurosurg Rev.* 2021;44(1):301-7.
54. Riche M, Marijon P, Amelot A, Bielle F, Mokhtari K, Chambrun MP, et al. Severity, timeline, and management of complications after stereotactic brain biopsy. *J Neurosurg.* 2022;136(3):867-76.
55. Mathon B, Le Joncour A, Bielle F, Mokhtari K, Boch AL, Peyre M, et al. Neurological diseases of unknown etiology: Brain-biopsy diagnostic yields and safety. *Eur J Intern Med.* 2020;80:78-85.
56. Biousse V, Bousser MG. [Central nervous system angiitis excluding systemic diseases]. *Rev Med Interne.* 1998;19 Suppl 1:49S-51S.

57. Gianno F, Antonelli M, d'Amati A, Broggi G, Guerriero A, Erbetta A, et al. Primary angiitis of the central nervous system. *Pathologica*. 2024;116(2):134-9.
58. Genin V, Enfrein A, Lecouffe-Desprets M, Gallas P, Bossard C, Moreau A, et al. Hot lungs, bitter cherry: intravascular lymphoma. *QJM*. 2018;111(1):53-4.
59. Haddad EN, Kumar P, Shearn-Nance G, Kharal GA, Dhawan A. Clinical Approach to Genetic Cerebral Arteriopathy in the Adult Patient With Ischemic Stroke. *Neurol Genet*. 2024;10(5):e200182.
60. Mossa-Basha M, de Havenon A, Becker KJ, Hallam DK, Levitt MR, Cohen WA, et al. Added Value of Vessel Wall Magnetic Resonance Imaging in the Differentiation of Moyamoya Vasculopathies in a Non-Asian Cohort. *Stroke*. 2016;47(7):1782-8.
61. Anti-Phospholipides PNdDedSdSd. https://www.has-santefr/jcms/p_3375791/fr/syndrome-des-anti-phospholipides-de-l-adulte-et-de-l-enfant.
62. Kachaner A, Mageau A, Goulenok T, Francois C, Delory N, Chauveheid MP, et al. Immunosuppressive agents or intravenous immunoglobulin in addition to glucocorticoids in the treatment of Susac syndrome: a French national cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2025;7(1):e15-e20.
63. Marrodan M, Calandri IL, Bocancea DI, Ysraelit MC, Gomez Figueroa E, Masso Paez M, et al. Diagnostic MRI Score to Differentiate Susac Syndrome from Primary Angiitis of the Central Nervous System and Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2024;96(5):846-54.
64. Bhagat R, Shahab A, Karki Y, Budhathoki S, Sapkota M. Intravascular Lymphoma-Associated Stroke: A Systematic Review of Case Studies. *Cureus*. 2023;15(12):e50896.
65. Lampros A, Caumes E, Psimaras D, Galanaud D, Clarencon F, Peyre M, et al. [Infection associated cerebral vasculitis]. *Rev Med Interne*. 2021;42(4):258-68.
66. Nagel MA, Niemeyer CS, Bubak AN. Central nervous system infections produced by varicella zoster virus. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33(3):273-8.
67. de Boysson H, Liozon E, Lariviere D, Samson M, Parienti JJ, Boutemy J, et al. Giant Cell Arteritis-related Stroke: A Retrospective Multicenter Case-control Study. *J Rheumatol*. 2017;44(3):297-303.
68. Samson M, Jacquin A, Audia S, Daubail B, Devilliers H, Petrella T, et al. Stroke associated with giant cell arteritis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(2):216-21.
69. De Luna G, Terrier B, Kaminsky P, Le Quellec A, Maurier F, Solans R, et al. Central nervous system involvement of granulomatosis with polyangiitis: clinical-radiological presentation distinguishes different outcomes. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(3):424-32.
70. Saadoun D, Bodaghi B, Cacoub P. Behcet's Syndrome. *N Engl J Med*. 2024;390(7):640-51.
71. Nehme A, Lanthier S, Boulanger M, Aouba A, Cacoub P, Jayne D, et al. Diagnosis and management of adult primary angiitis of the central nervous system: an international survey on current practices. *J Neurol*. 2023;270(4):1989-98.
72. de Boysson H, Parienti JJ, Arquizan C, Boulouis G, Gaillard N, Regent A, et al. Maintenance therapy is associated with better long-term outcomes in adult patients with primary angiitis of the central nervous system. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1684-93.
73. de Boysson H, Arquizan C, Touze E, Zuber M, Boulouis G, Naggara O, et al. Treatment and Long-Term Outcomes of Primary Central Nervous System Vasculitis. *Stroke*. 2018;49(8):1946-52.
74. Das S, Goswami RP, Sinha D, Shobhana A, Purkayastha S, Datta A. Mycophenolate mofetil as induction and maintenance immunosuppressive therapy in adult primary central nervous system vasculitis: A prospective observational study. *Clin Rheumatol*. 2023;42(8):2155-62.
75. Salvarani C, Brown RD, Jr., Muratore F, Christianson TJH, Galli E, Pipitone N, et al. Rituximab therapy for primary central nervous system vasculitis: A 6 patient experience and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2019;18(4):399-405.

76. De Boysson H, Arquizan C, Guillevin L, Pagnoux C. Rituximab for primary angiitis of the central nervous system: report of 2 patients from the French COVAC cohort and review of the literature. *J Rheumatol.* 2013;40(12):2102-3.
77. Salvarani C, Brown RD, Jr., Calamia KT, Huston J, 3rd, Meschia JF, Giannini C, et al. Efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in primary central nervous system vasculitis resistant to immunosuppressive treatment. *Arthritis Rheum.* 2008;59(2):291-6.
78. Schuster S, Ozga AK, Stellmann JP, Deb-Chatterji M, Haussler V, Matschke J, et al. Relapse rates and long-term outcome in primary angiitis of the central nervous system. *J Neurol.* 2019;266(6):1481-9.
79. Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J, et al. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2014;81(6):493-501.
80. Biver E, Herrou J, Larid G, Legrand MA, Gonnelli S, Annweiler C, et al. Dietary recommendations in the prevention and treatment of osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2023;90(3):105521.
81. HCSP Rvd. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/pointsur?clef=1>.
82. Fullerton HJ, Wu YW, Sidney S, Johnston SC. Risk of recurrent childhood arterial ischemic stroke in a population-based cohort: the importance of cerebrovascular imaging. *Pediatrics.* 2007;119(3):495-501.
83. Cellucci T, Tyrrell PN, Sheikh S, Benseler SM. Childhood primary angiitis of the central nervous system: identifying disease trajectories and early risk factors for persistently higher disease activity. *Arthritis Rheum.* 2012;64(5):1665-72.
84. Hajj-Ali RA, Singhal AB, Benseler S, Molloy E, Calabrese LH. Primary angiitis of the CNS. *Lancet Neurol.* 2011;10(6):561-72.
85. Elbers J, Halliday W, Hawkins C, Hutchinson C, Benseler SM. Brain biopsy in children with primary small-vessel central nervous system vasculitis. *Ann Neurol.* 2010;68(5):602-10.
86. Venkateswaran S, Hawkins C, Wassmer E. Diagnostic yield of brain biopsies in children presenting to neurology. *J Child Neurol.* 2008;23(3):253-8.
87. Twilt M, Benseler SM. The spectrum of CNS vasculitis in children and adults. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;8(2):97-107.
88. De Tiege X, Van Bogaert P, Aeby A, Salmon I, Parpal H, Poppe AY, et al. Primary angiitis of the central nervous system: neurologic deterioration despite treatment. *Pediatrics.* 2011;127(4):e1086-90.
89. Lanthier S, Lortie A, Michaud J, Laxer R, Jay V, deVeber G. Isolated angiitis of the CNS in children. *Neurology.* 2001;56(7):837-42.
90. Hutchinson C, Elbers J, Halliday W, Branson H, Laughlin S, Armstrong D, et al. Treatment of small vessel primary CNS vasculitis in children: an open-label cohort study. *Lancet Neurol.* 2010;9(11):1078-84.
91. Ross C, D'Souza R, Pagnoux C. Pregnancy Outcomes in Systemic Vasculitides. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22(10):63.
92. Machen L, Clowse ME. Vasculitis and Pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(2):239-47.
93. Pefanis A, Williams DS, Skrzypek H, Fung A, Paizis K. A case of ANCA-associated vasculitis presenting de novo in pregnancy, successfully treated with rituximab. *Obstet Med.* 2020;13(1):41-4.