

Approche diagnostique et thérapeutique aux vascularites du système nerveux central

Ahmad Nehme

Neurologie Vasculaire

CHU Caen-Normandie

Journée Régionale Médicale

AVC Normandie

22 juin 2023



AVC
Normandie



Déclarations

Aucun conflit d'intérêt à déclarer.

Je travaille sur la cohorte multicentrique de vascularites primitives du SNC (COVAC) avec les Pr de Boysson et Touzé.

Objectifs



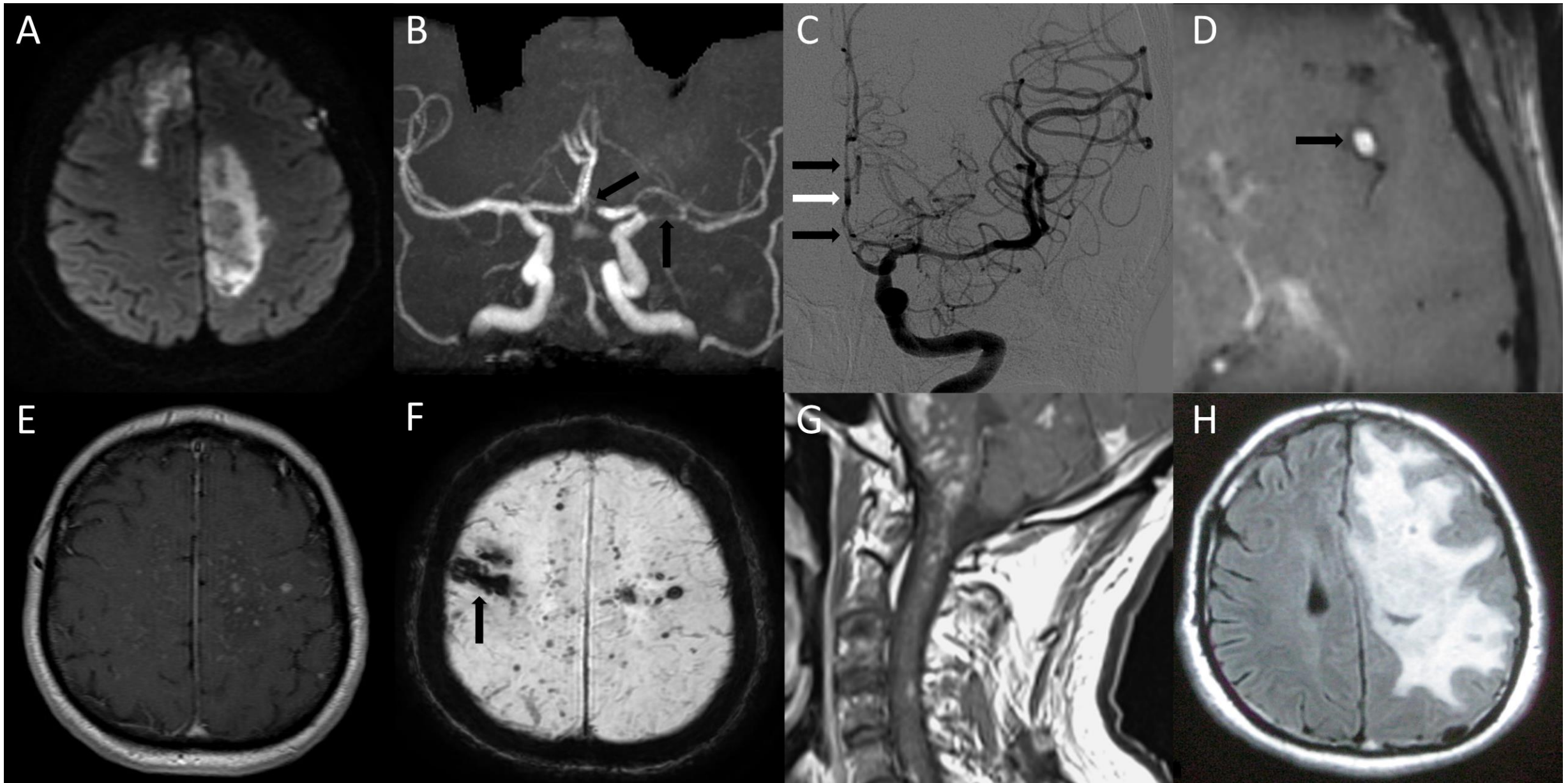
Réviser la sémiologie clinico-radiologique des vascularites cérébrales



Proposer une approche diagnostique basée sur la taille des vaisseaux atteints



Discuter la thérapeutique face aux primo-présentations de vascularites cérébrales



Nombre de patients pris en charge avec vascularite primitive du SNC, par spécialité médicale

Spécialité	0-5	6-25	> 25
Rhumatologie et Médecine Interne	67	26	5
Neurologie	38	20	4
Autre	3	2	1

Sondage international de pratique
75% pratiquent en CHU
Médiane de 11 ans de pratique (IQR 6-20)

Panel 1: Criteria for primary angiitis of the CNS (PACNS) and childhood PACNS

- The presence of an acquired otherwise unexplained neurological or psychiatric deficit
- The presence of either classic angiographic or histopathological features of angiitis within the CNS
- No evidence of systemic vasculitis or any disorder that could cause or mimic the angiographic or pathological features of the disease

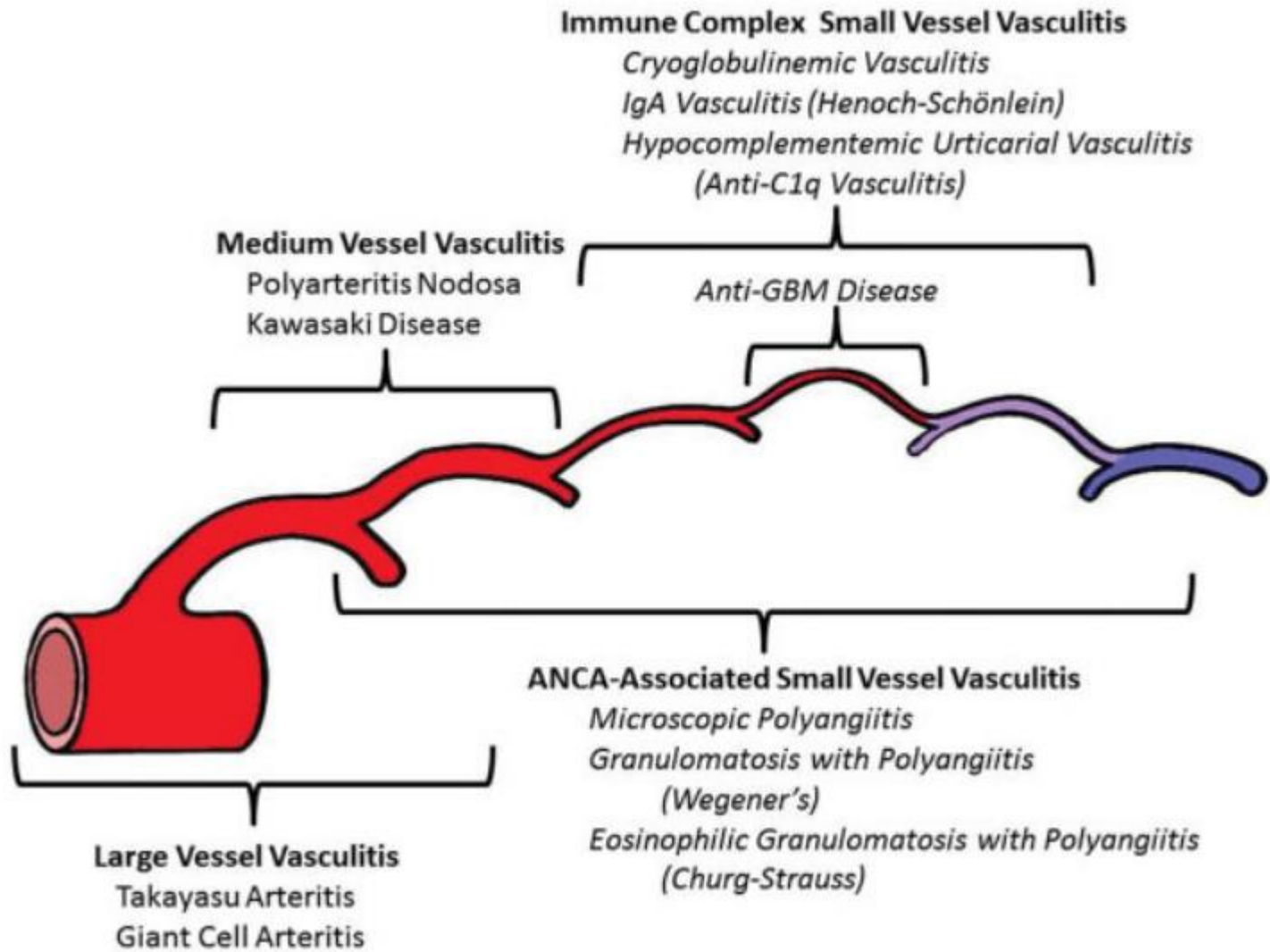
Patients should meet all three criteria to be diagnosed with PACNS.² Childhood PACNS mandates a patient age of ≤ 18 years at diagnosis and excludes neonates (1 month of age)

Reproduced from Calabrese and Mallek,² by permission of Lippincott Williams & Wilkins.

Devant quelle manifestation clinique faut-il suspecter la maladie?

Quelles sont les trouvailles classiques?

Quelles autres pathologies faut-il considérer?




Et au niveau du SNC?

Anomalies visualisées à l'imagerie vasculaire:
vascularite des moyens vaisseaux

Anomalies visualisées à la biopsie:
vascularite des petits vaisseaux

Anomalies aux deux modalités:
vascularite mixte

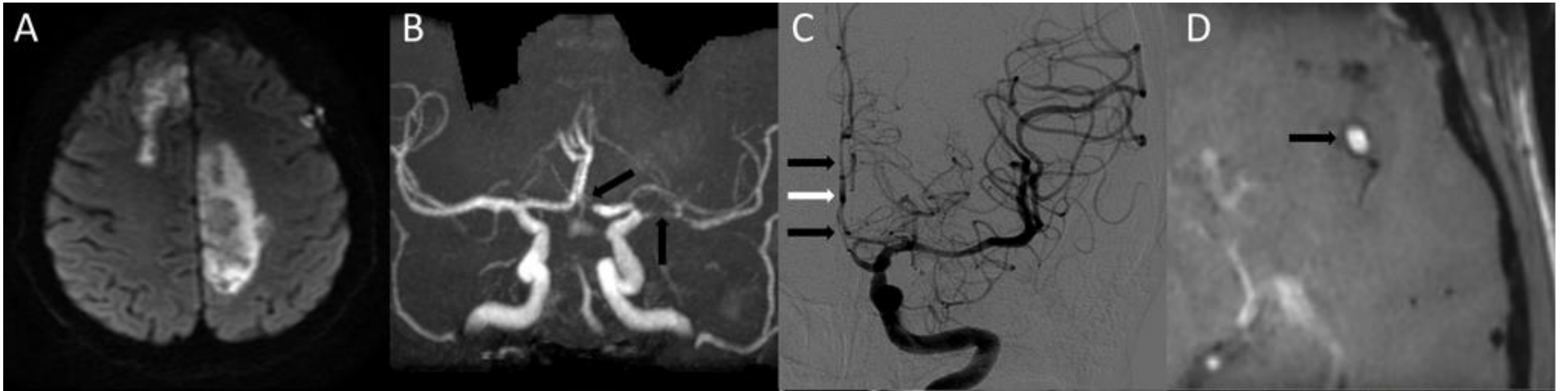
Manifestations cliniques

- **Pas une** manifestation sensible et/ou spécifique
- Moyens vaisseaux : symptômes neurologiques focaux
Petits vaisseaux : troubles cognitifs, convulsions
- Histoire de céphalée subaigüe inhabituelle 
- Forme subaigüe > forme catastrophique hyperaigüe
forme chronique (méningite chronique avec infarctus,
présentation leucodystrophie-like)

Vascularite du SNC = atteinte vasculaire + inflammation du SNC
 Le diagnostic se fait en fonction d'une constellation de trouvaillles

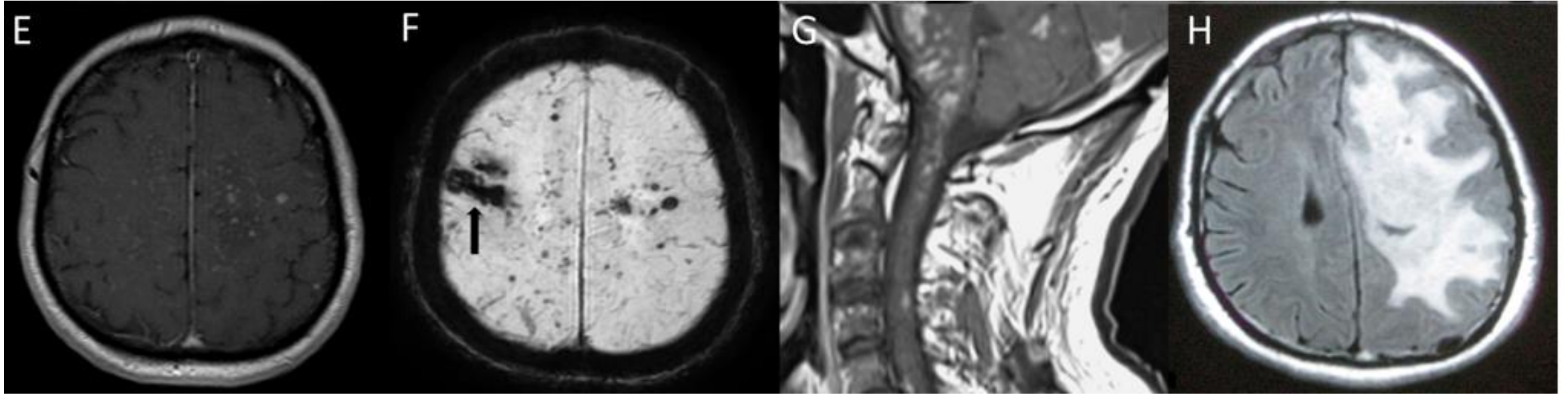
	Moyens vaisseaux	Petits vaisseaux
Atteinte vasculaire	Sténoses artérielles progressives (multiples > unique) autrement inexplicuées +/- dilatation post-sténotique +/- occlusion artérielle +/- anévrisme Infarctus sur le territoire d'artères anormales	Infarctus punctiformes avec imagerie vasculaire normale Hyperintensités T2-FLAIR de la matière blanche inhabituelles Micro-remaniements hémorragiques ou microsaignements
Inflammation du SNC	Réhaussement artériel à l'imagerie de paroi de haute résolution PL inflammatoire dans 1/3 à 2/3	Réhaussement leptoméningé ou parenchymateux non-ischémique Infiltrat inflammatoire transmural à la biopsie PL inflammatoire dans 2/3 à 3/4

Vascularites des moyens vaisseaux



Chez des patients avec angio-IRM ou angio-CT normal -> l'angiographie cérébrale a une meilleure sensibilité pour la detection de sténoses postérieures ou distales

Vascularites des petits vaisseaux



Anomalies des vaisseaux de petits calibres (microbleeds – F) + réhaussement parenchymateux non-ischémique (E) -> suspicion de vascularite des petits vaisseaux

Atteinte spinale (G) rare (~ 5%) -> habituellement synchrone ou postérieure à l'atteinte cérébrale

Forme pseudotumorale (H) (~ 10%) -> le plus souvent une atteinte isolée des petits vaisseaux

Cas 1

F42 ans

Sclérose en plaques cyclique x 6 ans

Sous fingolimod depuis 3 ans

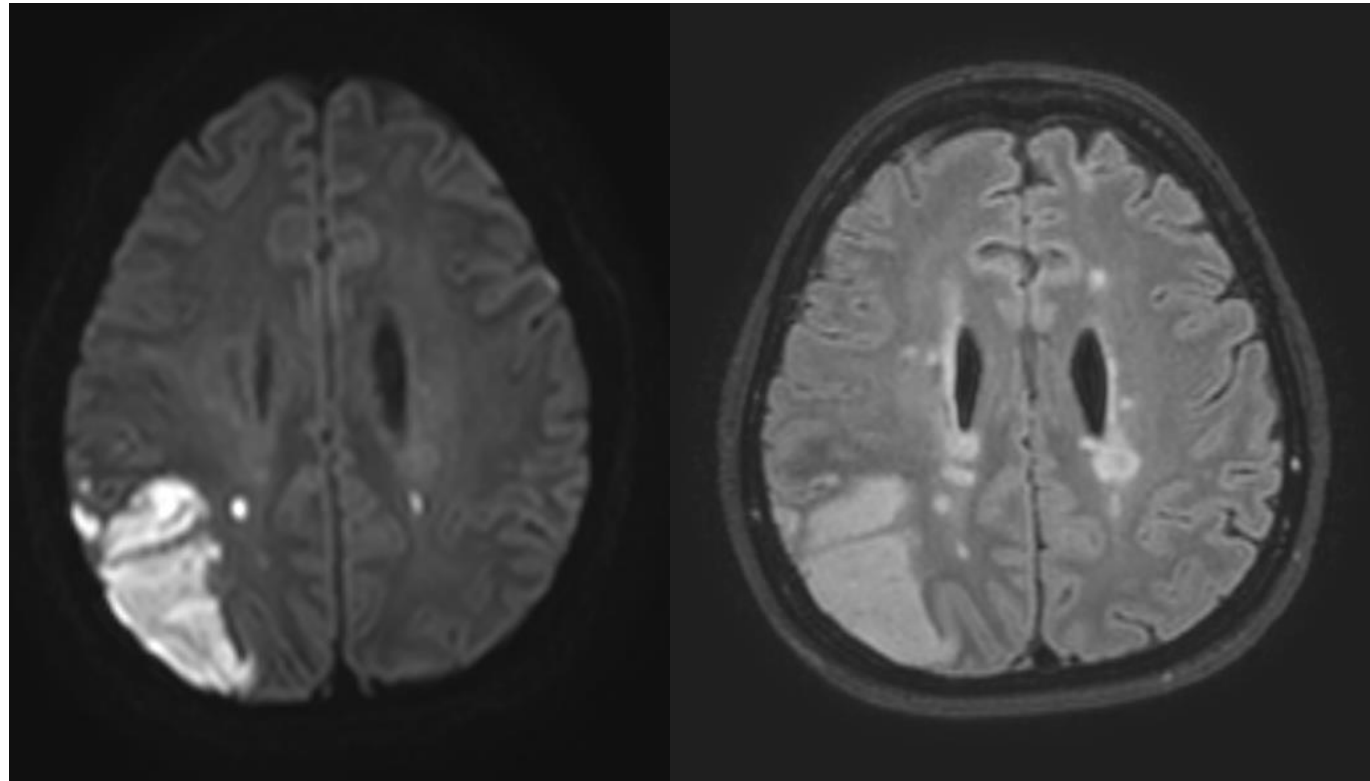
Hémi-parésie G, puis 2 mois plus tard

Hémianopsie homonyme latérale G

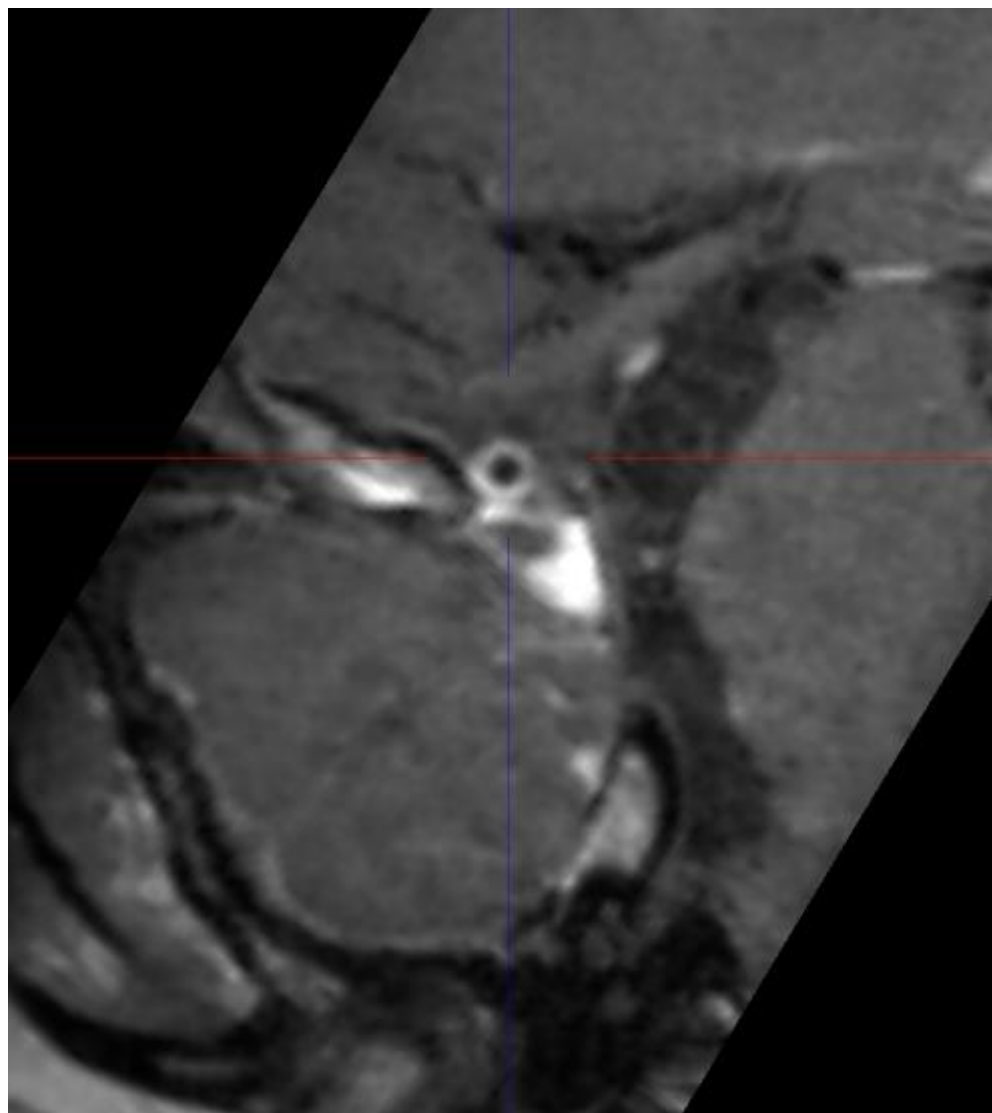
Paresthésies G

Pas de réponse aux corticostéroïdes

Lymphopénie x 1 an







Ponction lombaire

GB: $14 \times 10^6/L$ ↑
(lymphocytes)

Glucose : 4,4 mmol/L

Protéines : 0,57 g/L ↑

Arguments en faveur d'une vascularite des moyens vaisseaux

1) Sténoses intracrâniennes multiples
avec infarctus cérébraux

Association entre fingolimod et
infections à Varicella Zoster

2) Ponction lombaire inflammatoire

PCR VZV + sur le LCR ->
acyclovir IV x 3 semaines +
prednisone PO x 5 jours

3) Réhaussement artériel concentrique
aux sites de sténoses à l'imagerie de
paroi de haute résolution

Imitateurs d'une vascularite cérébrale des moyens vaisseaux

DDX	Indices
★ SVCR	Céphalée en coup de tonnerre, facteurs déclencheurs, HSA corticale, résolution des sténoses en 3 mois
★ Athéromatose intracrânienne	Facteurs de risque vasculaires, calcifications artérielles, athéromatose extracrânienne, noyau lipidique ou hémorragie intraplaque
Moya-moya	Localisation à la terminaison carotidienne intracrânienne, collatérales dilatées
Dissections intracrâniennes multiples	Hématome intramural, double lumière ou flap intimal, HSA, pseudo-anévrysme
Spasme post-HSA	HSA, histoire de céphalée en coup de tonnerre, xanthochromie à la PL
Embolies cérébrales partiellement recanalisées	Source embolique proximale
État pro-thrombotique	Syndrome antiphospholipide, Sneddon, cancer

Primary angiitis of the CNS and reversible cerebral vasoconstriction syndrome

	Vascularite primitive du SNC	SVCR
Céphalée en coup de tonnerre	< 5%	90%, récidivantes
Contexte	Variable	Drogues, médicaments vasoactifs, décongestionnants nasaux, postpartum
Déficit neurologique focal	90%	25%
Troubles cognitifs	50%	5%
IRM cérébrale normale	0%	70% (quand anormale, souvent une hémorragie sous-arachnoïdienne corticale ou une hémorragie intracérébrale)
Sténoses artérielles	Présentes d'emblées, persistantes	Apparaissent parfois plusieurs jours après la céphalée en coup de tonnerre, réversibles en 12 semaines

Athéromatose intracrânienne

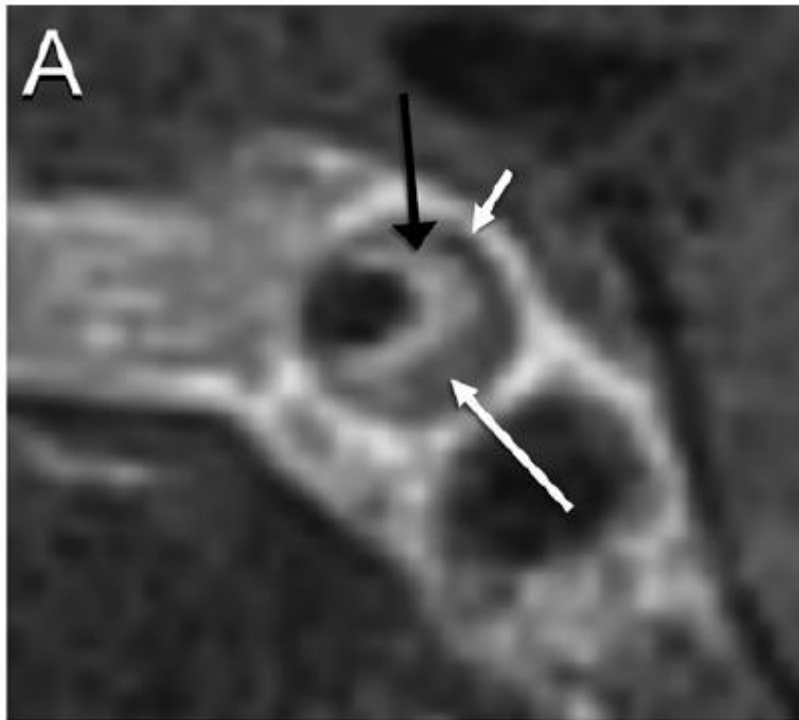
Imitateur de la vascularite des moyens vaisseaux le plus souvent mal diagnostiqué, en particulier chez les plus jeunes patients (40-60 ans)

Arguments à rechercher:

- Nombre et sévérité des facteurs de risque vasculaires
- Calcifications artérielles
- Athérosclérose à d'autres sites
- Atteintes autres secondaires aux facteurs de risque vasculaires (microangiopathie hypertensive, hypertrophie ventriculaire gauche, rétinopathie, insuffisance rénale chronique)



Imagerie de paroi de haute résolution en athéromatose intracrânienne



Flèche noire : cap fibreux
(réhaussement modéré)

Noyau lipidique : longue flèche
blanche (réhaussement léger)

Calcification: petite flèche blanche
(signal hypointense)

Cas 2

H61 ans, sans antécédents

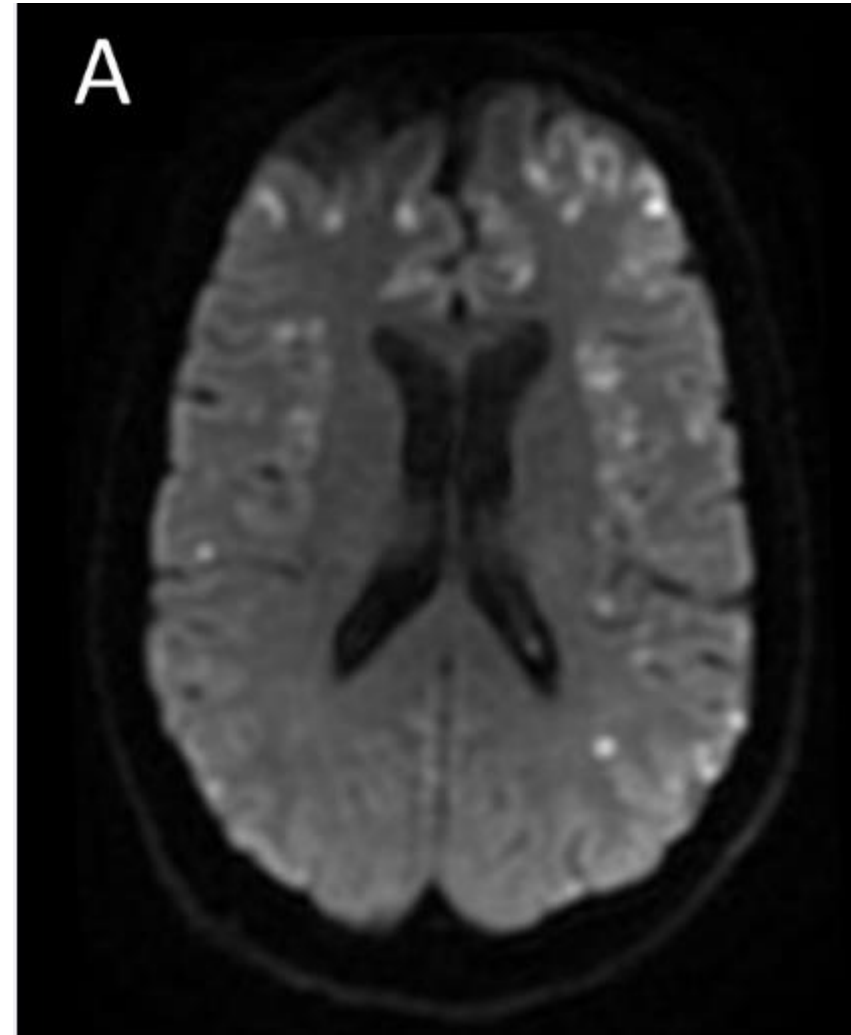
Céphalées x 10 jours

Troubles cognitifs

PL

↑ GB : $111 \times 10^6/L$ (lymphocytaire)

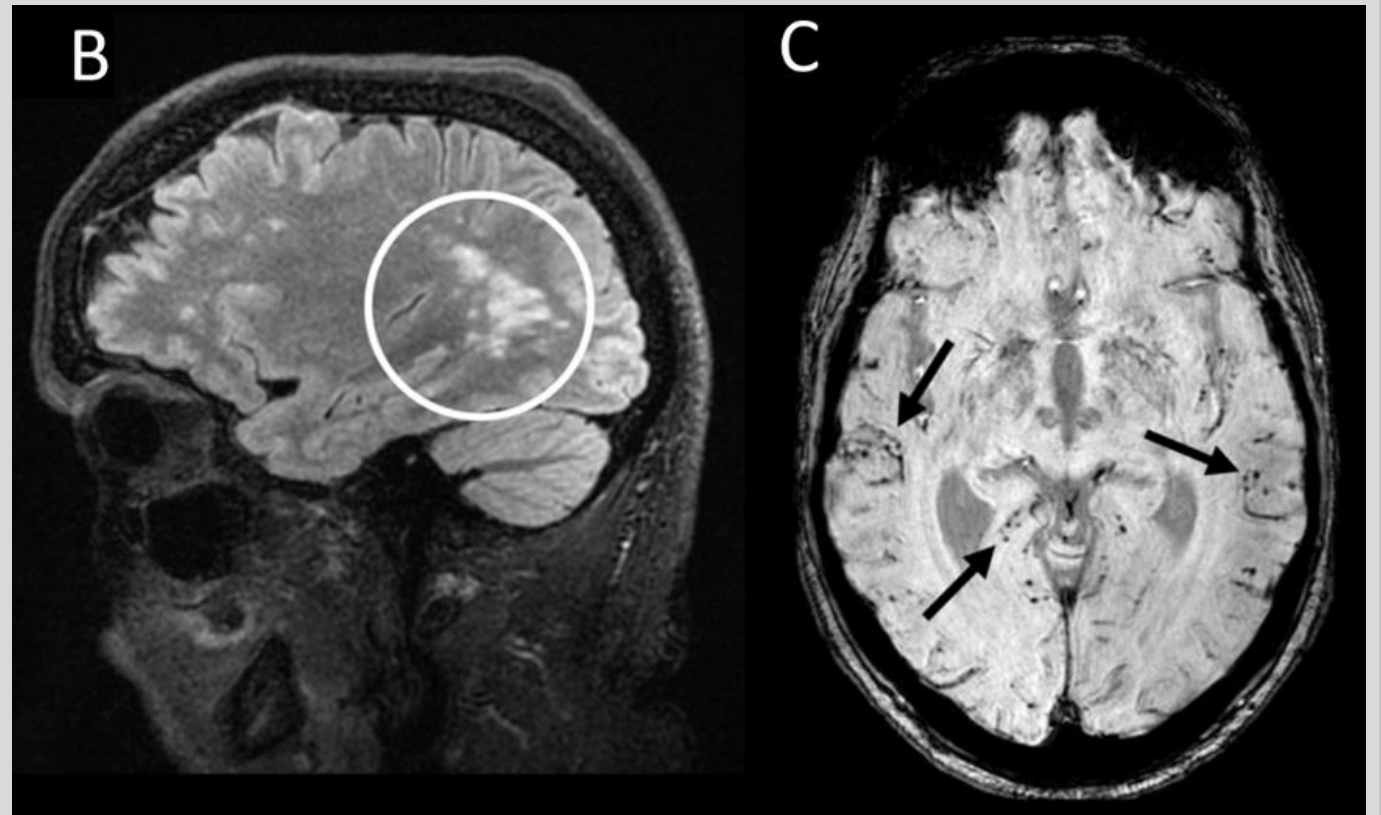
↑ Protéines : 4 g/L

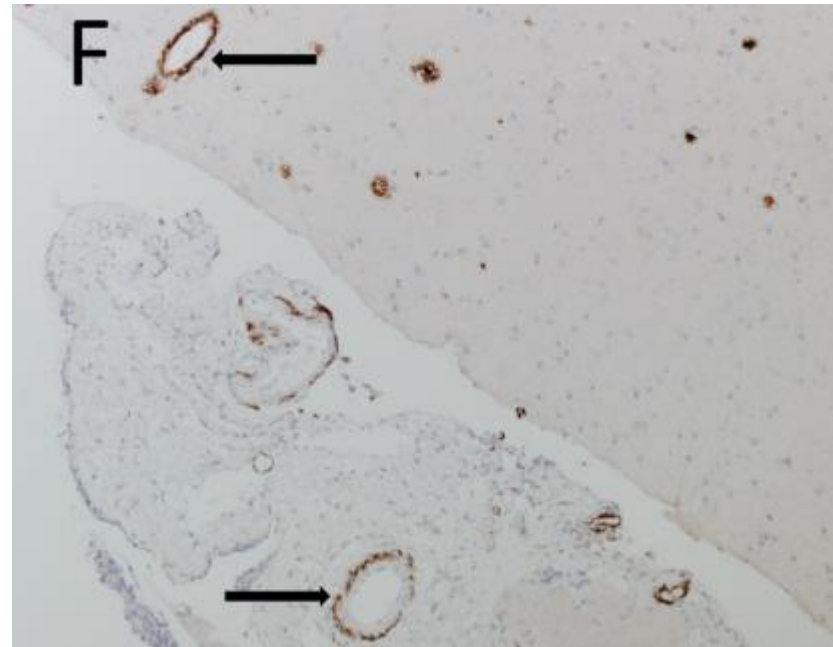
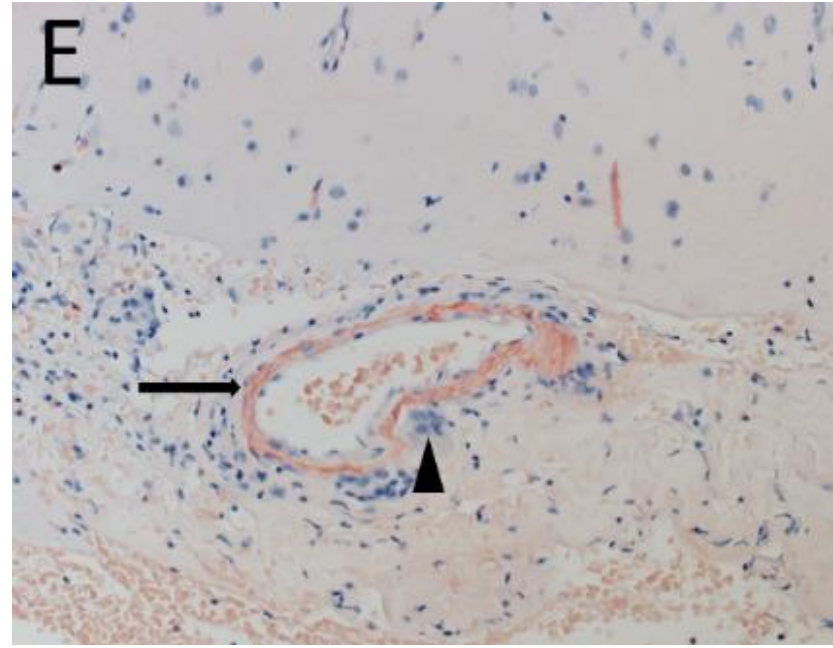
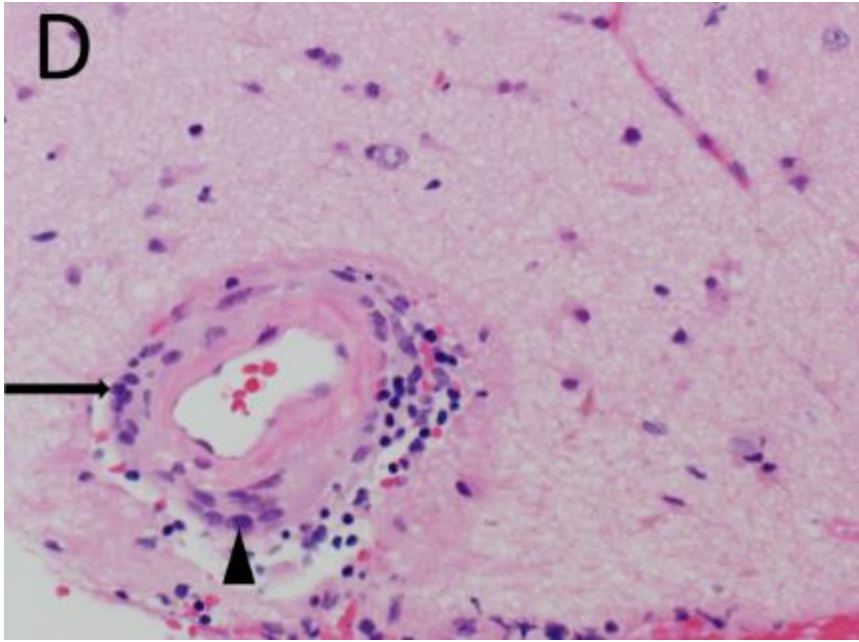


Angio-résonance et angioscanner
cérébraux normaux

Arguments en faveur d'une vascularite cérébrale isolée aux petits vaisseaux

- 1) Infarctus cérébraux multiples punctiformes
- 2) Ponction lombaire inflammatoire
- 3) Imagerie vasculaire normale





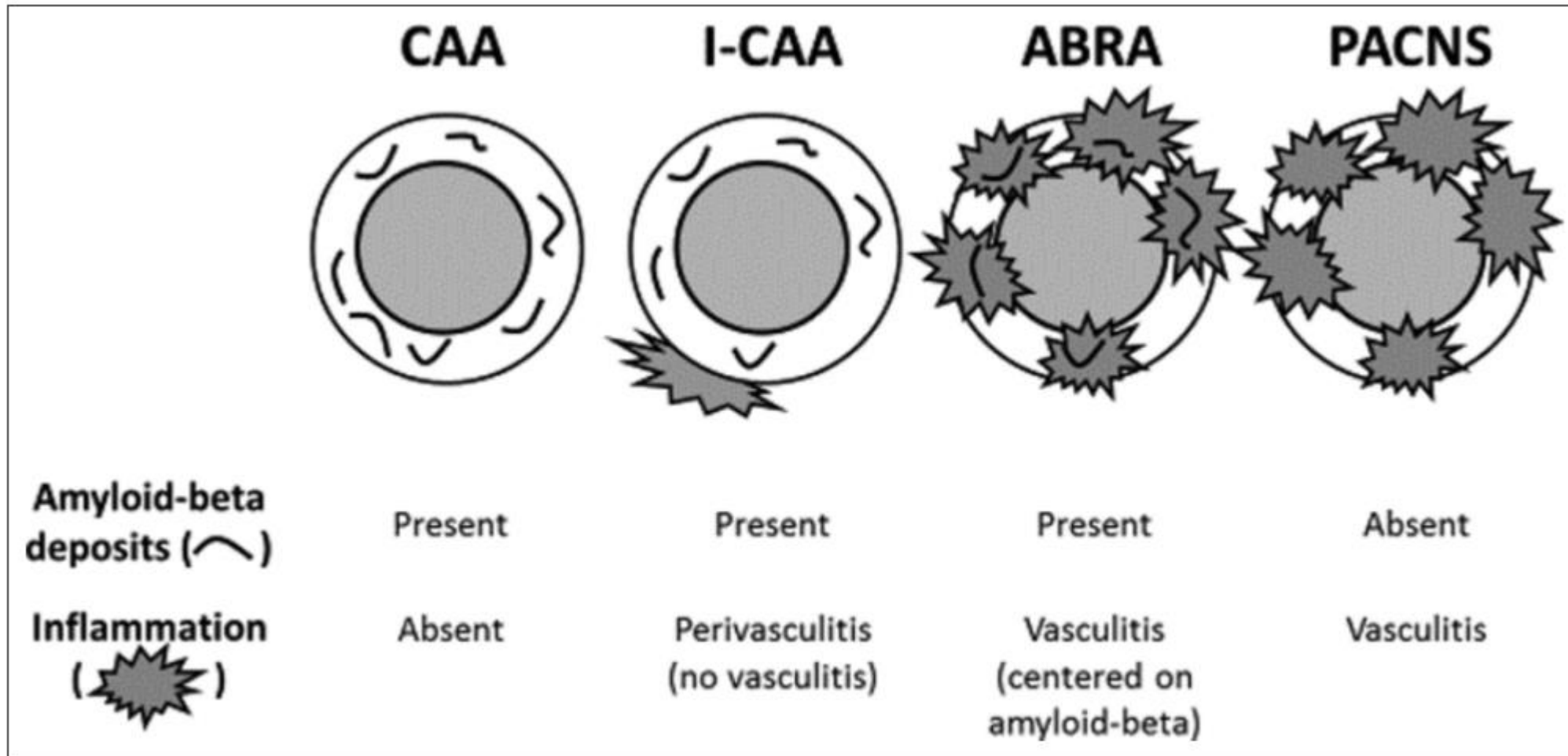


Figure 3. Distinctive histopathologic changes of cerebral amyloid angiopathy (CAA), inflammatory CAA (I-CAA), amyloid- β -related angiitis (ABRA), and primary angiitis of the central nervous system (PACNS).

CAA-RI versus vascularite primitive biopsie positive

105 CAA-RI vs 52 vascularite primitive avec biopsie positive



TRAVAIL
EN COURS

CAA-RI :

Plus âgés

Plus de: hyperintensités asymétriques de la matière blanche sous-corticales ou profondes, leucopathie Fazekas ≥ 1 , HSA aigue, sidérose corticale, microsaignements lobaires, ancienne HIC, réhaussement leptoméningé

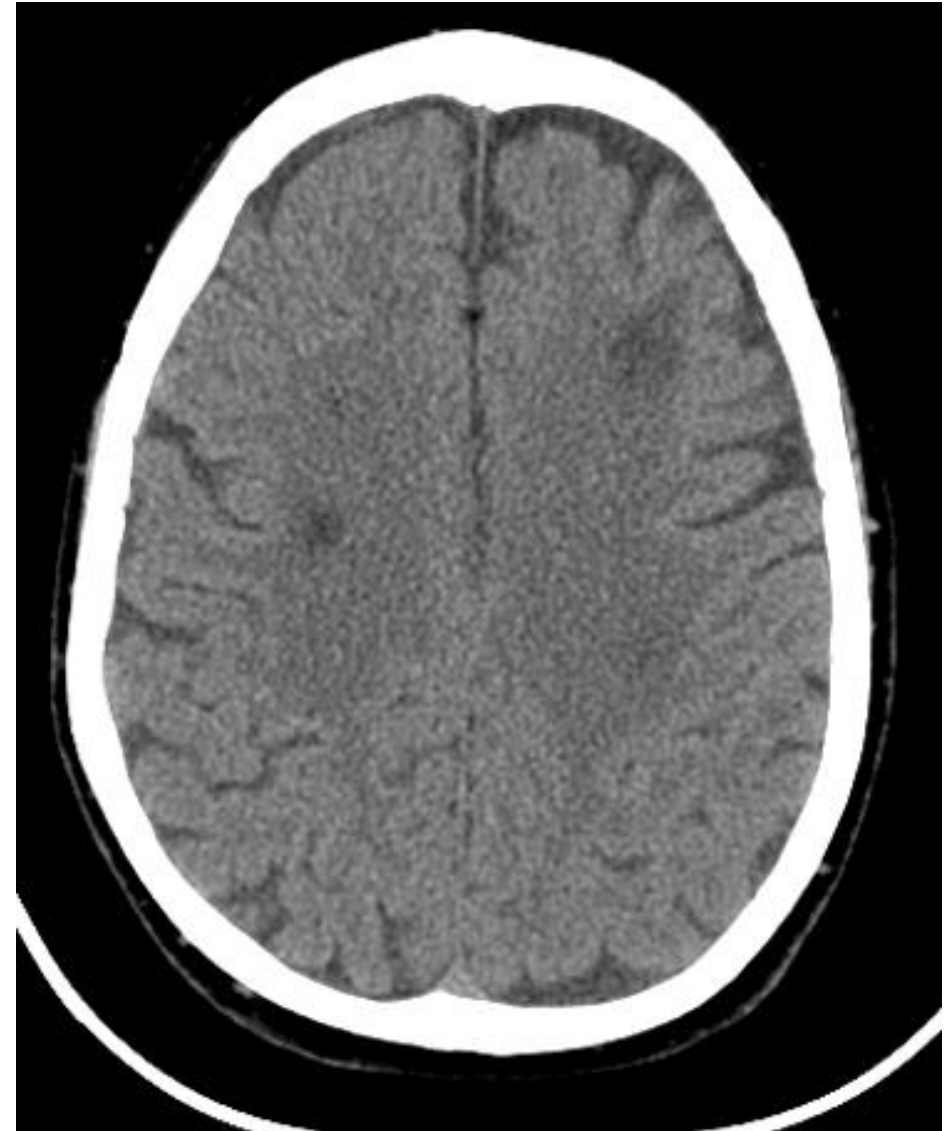
Moins de: céphalées, réhaussement parenchymateux non-ischémique

Cas 3

F80 ans

Connue pour hypertension
artérielle et néoplasie du sein
ancienne

AIT sensitivo-moteur
hémicorps D



Ré-évaluée 3 semaines plus tard:

Troubles cognitifs

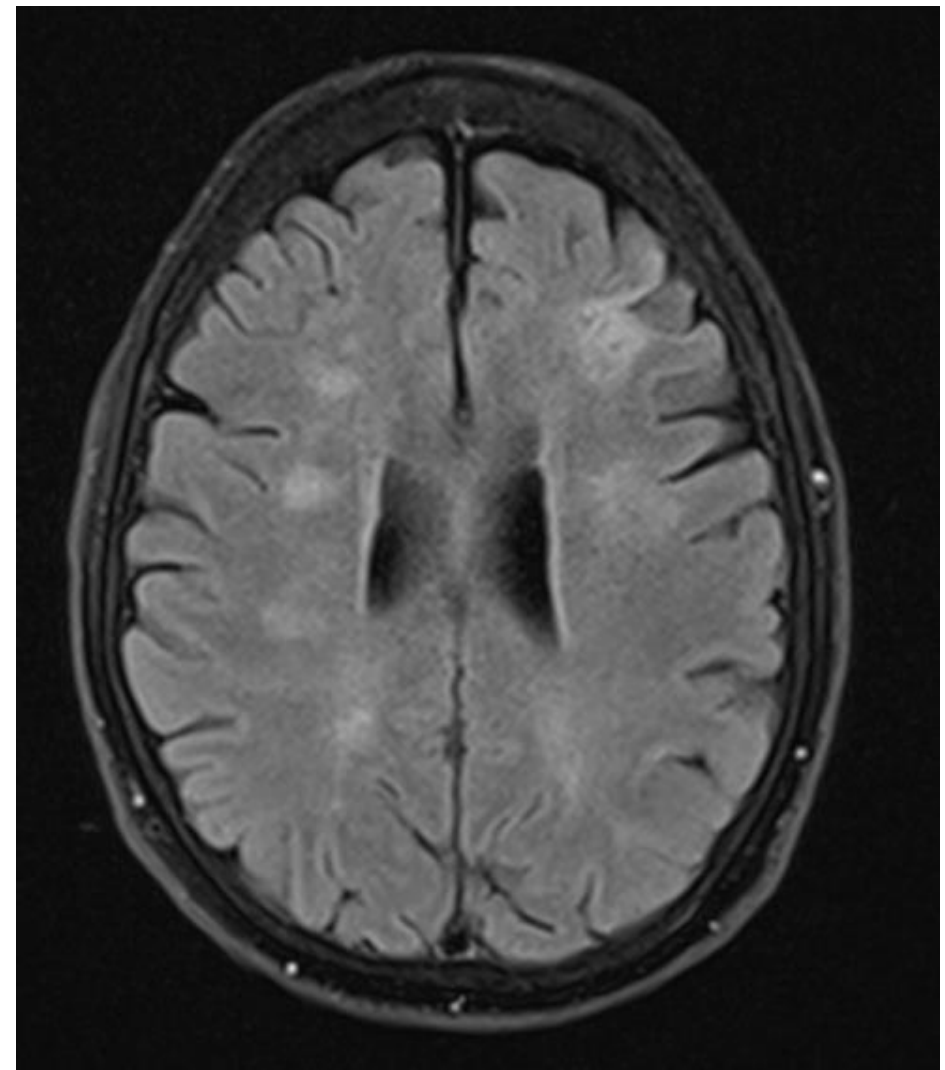
Aphasie expressive

Apraxie idéomotrice

Ponction lombaire :

GB: $3 \times 10^6/L$

Protéines: 0.55 g/L



Pas d'infarctus aigus

Pas de réhaussement post-injection de
gadolinium

Pas de microsaignements

Pas de sténoses artérielles

Vascularite du SNC?

Troubles cognitifs rapidement évolutifs

Anomalies de la matière blanche ->
parfois associé aux vascularites
cérébrales des petits vaisseaux

MAIS

Ponction lombaire normale

Pas d'autres arguments radiologiques
pour un processus vasculaire (infarctus
cérébraux, microsaignements)

Pas de céphalée

Imitateurs d'une vascularite cérébrale des petits vaisseaux

Maladie vasculaire

Maladie sporadique des petits vaisseaux (atteinte des perforantes, angiopathie amyloïde cérébrale)

Maladie héréditaire des petits vaisseaux (CADASIL, CARASIL, Fabry, COL4A1, TREX1 ...)

Drogues (amphétamines, cocaïne)

Endothéliopathie immune (Susac)

Vasculopathie néoplasique (lymphome intravasculaire)

État pro-thrombotique (PTT, CIVD, antiphospholipide, cancer solide ou hématologique)

Embolie de cholestérol

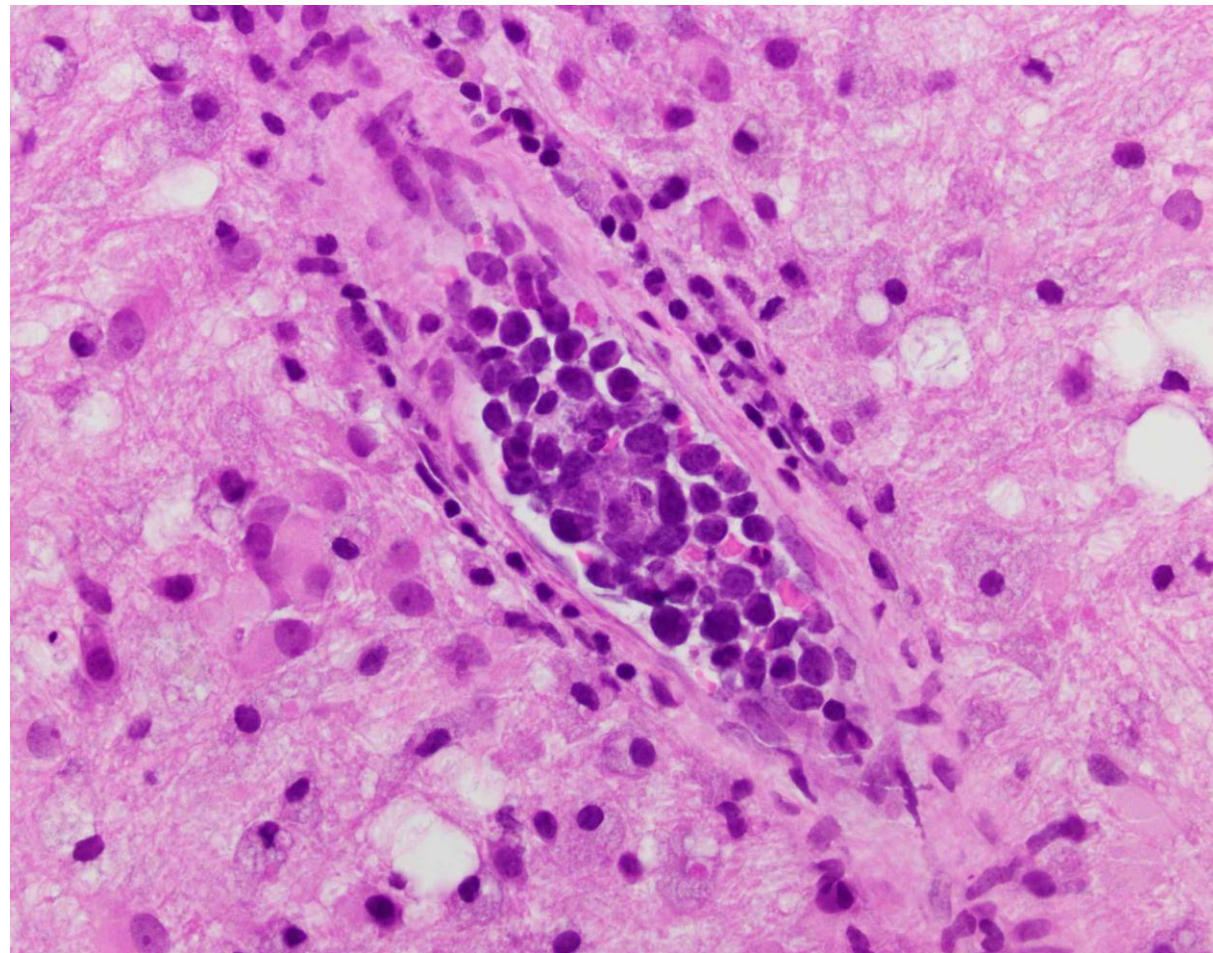
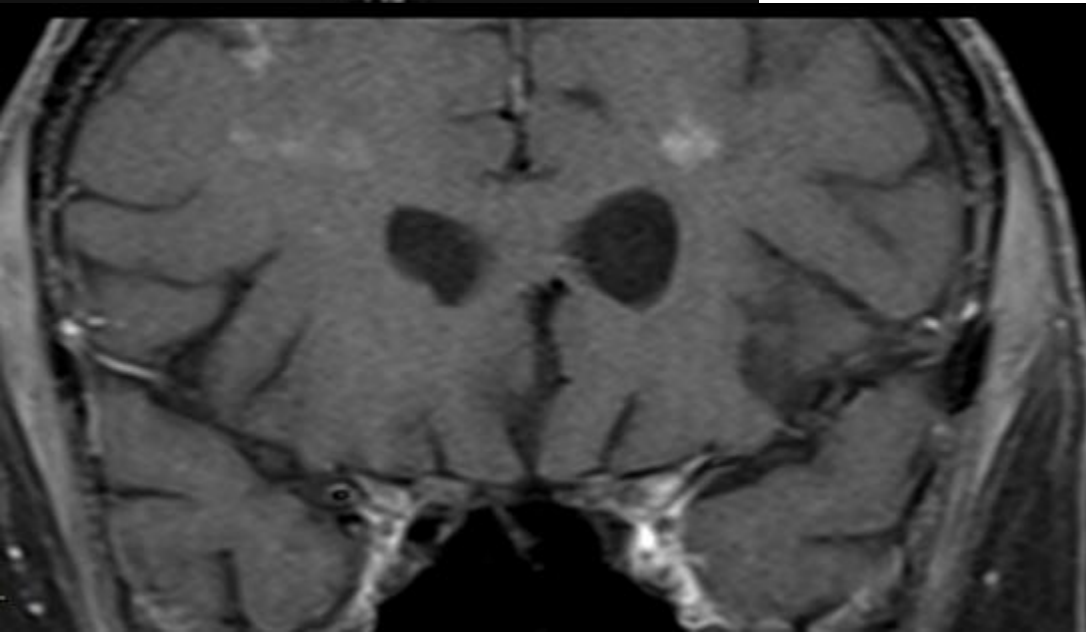
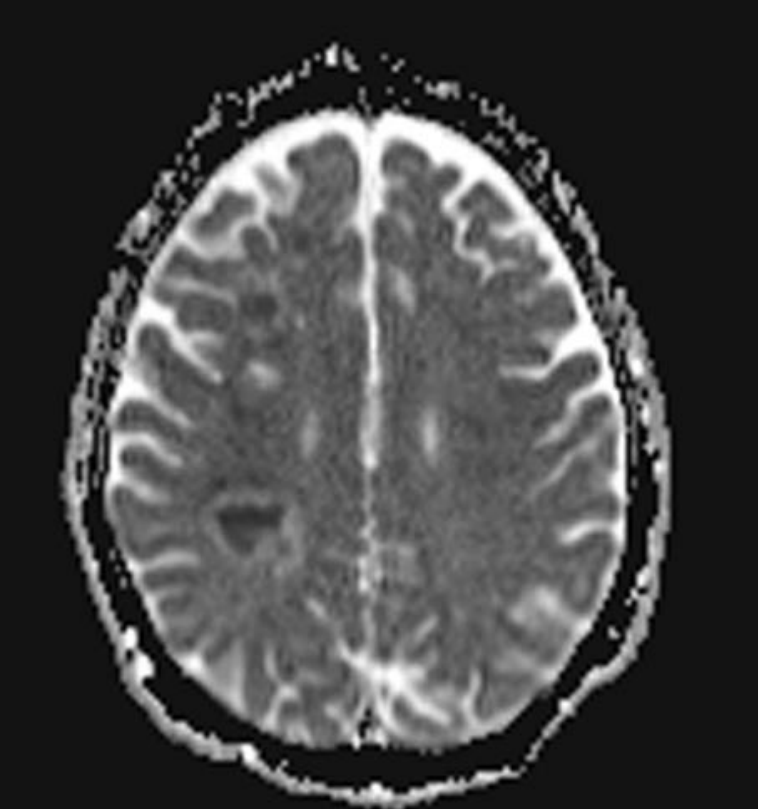
Microangiopathie radique

Maladie non-vasculaire

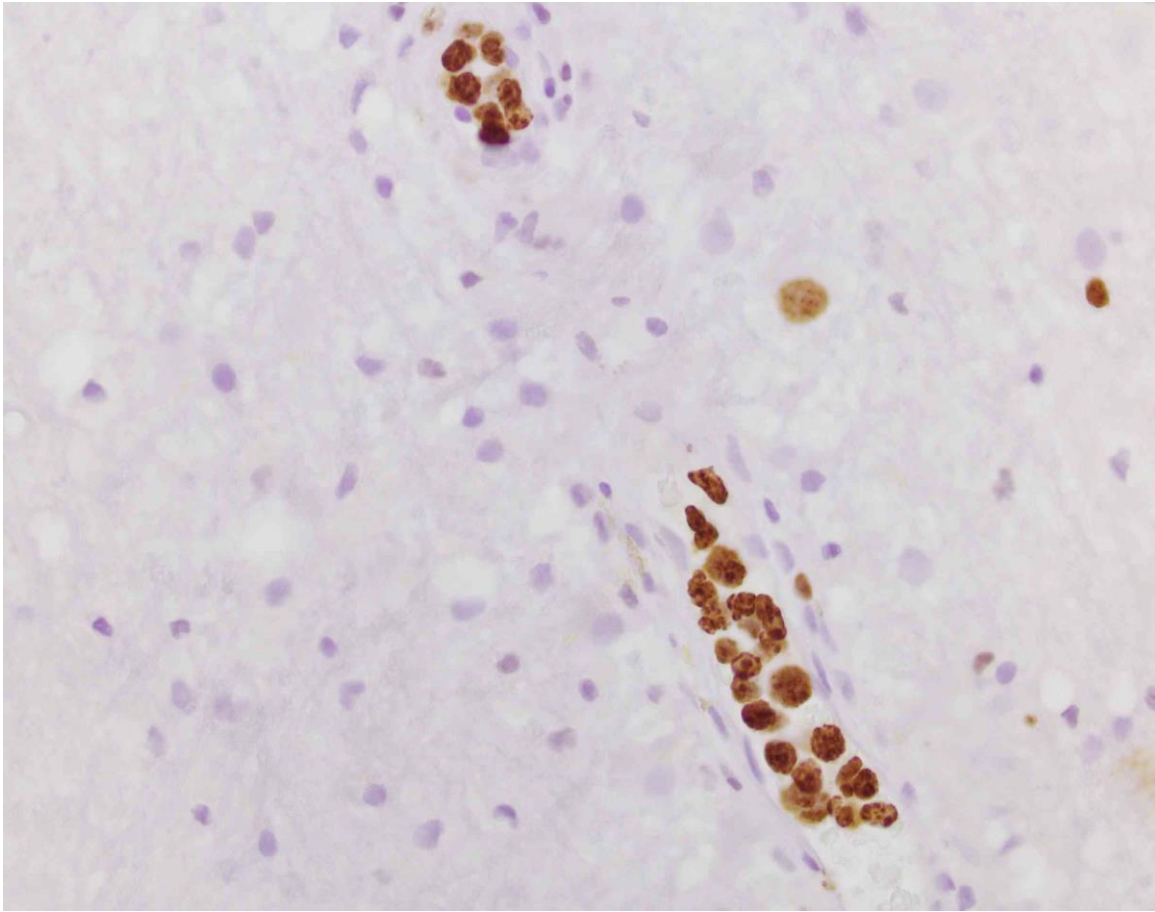
Encéphalite auto-immune

Encéphalomyélite démyélinisante aiguë

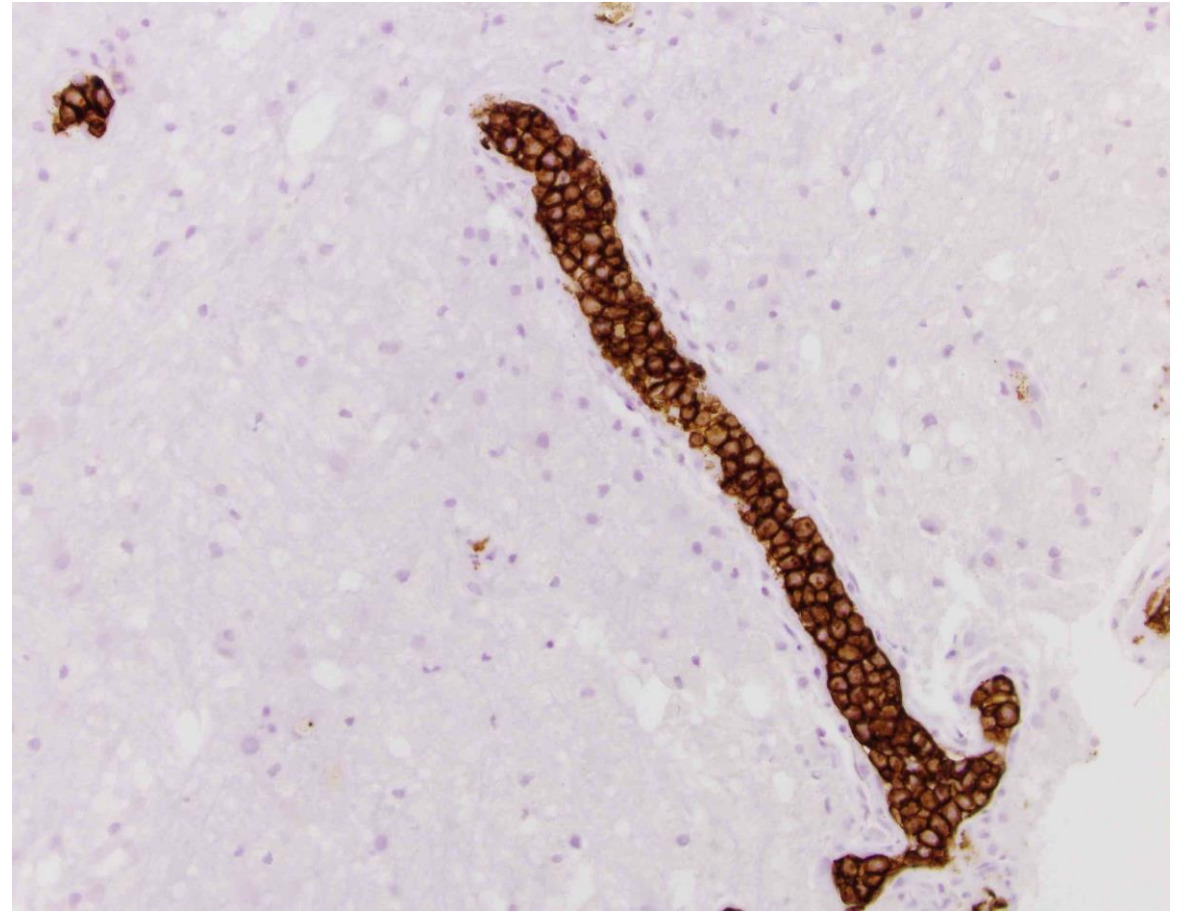
MELAS



↑ LDH sérique à 388



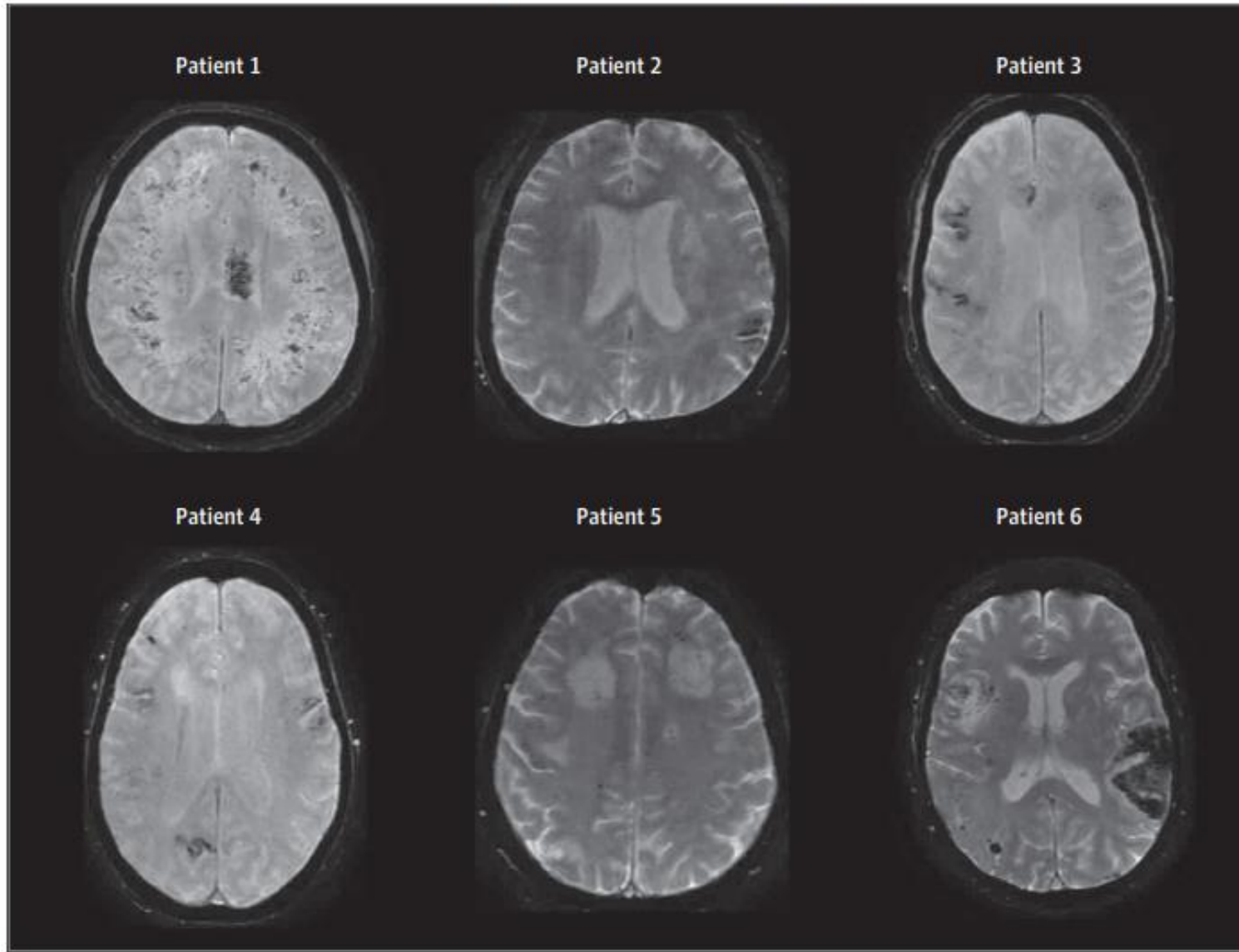
KI 67



CD20

Diagnostic final : lymphome intravasculaire

Figure. Axial Susceptibility-Weighted Imaging of All 6 Patients With Biopsy-Proven Intravascular Lymphoma



Étiologies de vascularite cérébrale

Catégorie	
Infections	Endocardite infectieuse, bactérien (méningite bactérienne, syphilis, Lyme), mycobactérien (tuberculose), viral (VZV), fongique, parasitaire

Étiologies de vascularite cérébrale

Catégorie	
Infections	Endocardite infectieuse, bactérien (méningite bactérienne, syphilis, Lyme), mycobactérien (tuberculose), viral (VZV) , fongique, parasitaire
Vascularites systémiques	Grands vaisseaux (Horton, Takayasu), moyens vaisseaux (PAN, Kawasaki), petits vaisseaux (ANCA, associée à cryoglobulinémie), Behcet, Buerger, Cogan, Degos

Étiologies de vascularite cérébrale

Catégorie	
Infections	Endocardite infectieuse, bactérien (méningite bactérienne, syphilis, Lyme), mycobactérien (tuberculose), viral (VZV), fongique, parasitaire
Vascularites systémiques	Grands vaisseaux (Horton, Takayasu), moyens vaisseaux (PAN, Kawasaki), petits vaisseaux (ANCA, associée à cryoglobulinémie), Behcet, Buerger, Cogan, Degos
Maladies systémiques	Connectivites (lupus, Sjogren), maladie inflammatoire de l'intestin, sarcoidose, polychondrite récidivante, vascularite rhumatoïde

Étiologies de vascularite cérébrale

Catégorie	
Infections	Endocardite infectieuse, bactérien (méningite bactérienne, syphilis, Lyme), mycobactérien (tuberculose), viral (VZV), fongique, parasitaire
Vascularites systémiques	Grands vaisseaux (Horton, Takayasu), moyens vaisseaux (PAN, Kawasaki), petits vaisseaux (ANCA, associée à cryoglobulinémie), Behcet, Buerger, Cogan, Degos
Maladies systémiques	Connectivites (lupus, Sjogren), maladie inflammatoire de l'intestine, sarcoidose, polychondrite récidivante, vascularite rhumatoïde
Cancer	Vascularite paranéoplasique (lymphome de Hodgkin, LNH, cancers solides)

Étiologies de vascularite cérébrale

Catégorie	
Infections	Endocardite infectieuse, bactérien (méningite bactérienne, syphilis, Lyme), mycobactérien (tuberculose), viral (VZV), fongique, parasitaire
Vascularites systémiques	Grands vaisseaux (Horton, Takayasu), moyens vaisseaux (PAN, Kawasaki), petits vaisseaux (ANCA, associée à cryoglobulinémie), Behcet, Buerger, Cogan, Degos
Maladies systémiques	Connectivites (lupus, Sjogren), maladie inflammatoire de l'intestine, sarcoidose, polychondrite récidivante, vascularite rhumatoïde
Cancer	Vascularite paranéoplasique (lymphome de Hodgkin, LNH, cancers solides)
Drogues/médicaments	Cocaine, amphétamines, cannabis, inhibiteur du checkpoint immunitaire

Étiologies de vascularite cérébrale

Catégorie	
Infections	Endocardite infectieuse, bactérien (méningite bactérienne, syphilis, Lyme), mycobactérien (tuberculose), viral (VZV), fongique, parasitaire
Vascularites systémiques	Grands vaisseaux (Horton, Takayasu), moyens vaisseaux (PAN, Kawasaki), petits vaisseaux (ANCA, associée à cryoglobulinémie), Behcet, Buerger, Cogan, Degos
Maladies systémiques	Connectivites (lupus, Sjogren), maladie inflammatoire de l'intestine, sarcoidose, polychondrite récidivante, vascularite rhumatoïde
Cancer	Vascularite paranéoplasique (lymphome de Hodgkin, LNH, cancers solides)
Drogues/médicaments	Cocaine, amphétamines, cannabis, inhibiteur du checkpoint immunitaire
Maladies héréditaires	Déficiences en ADA2, déficit immunitaire commun variable

Étiologies de vascularite cérébrale

Catégorie	
Infections	Endocardite infectieuse, bactérien (méningite bactérienne, syphilis, Lyme), mycobactérien (tuberculose), viral (VZV), fongique, parasitaire
Vascularites systémiques	Grands vaisseaux (Horton, Takayasu), moyens vaisseaux (PAN, Kawasaki), petits vaisseaux (ANCA, associée à cryoglobulinémie), Behcet, Buerger, Cogan, Degos
Maladies systémiques	Connectivites (lupus, Sjogren), maladie inflammatoire de l'intestine, sarcoidose, polychondrite récidivante, vascularite rhumatoïde
Cancer	Vascularite paranéoplasique (lymphome de Hodgkin, LNH, cancers solides)
Drogues/médicaments	Cocaine, amphétamines, cannabis, inhibiteur du checkpoint immunitaire
Maladies héréditaires	Déficiences en ADA2, déficit immunitaire commun variable
Isolée au SNC	Angiite liée à la beta-amyloïde Vascularite primitive du SNC

Bilan

Est-ce-que c'est une vascularite cérébrale?

Si oui, primitive ou secondaire?

- Évaluation clinique **multidisciplinaire**
- Bilan sérique à la recherche des étiologies infectieuses et inflammatoires de vascularite, ainsi que des imitateurs de vascularite
- Ponction lombaire pour tous – ne pas oublier le PCR VZV!

Imagerie vasculaire intracrânienne (IRM + scanner) +/- angiographie cérébrale

Échographie cardiaque

Imagerie pan-corporelle

Évaluation ophtalmologique

Biopsie

Arguments en faveur:

- Unique méthode d'obtenir un diagnostic définitif (infiltrat inflammatoire transmural)
- Peut révéler des diagnostics alternatifs qui se traitent autrement que par une immunosuppression
- Mènerait à un diagnostic de vascularite ou de mimique dans 75% des cas
- Facilite la décision d'intensifier le traitement s'il y a absence de rémission ou rechute
- Facilite la décision de maintenir le traitement s'il y a une complication iatrogénique

Biopsie

Arguments en défaveur:

- Risque de complications entre 0 et 4%
- Risque d'une biopsie non-contributive non-négligeable dans la littérature

Biopsie

Parmi les 101 patients biopsiés dans COVAC, 62 ont une biopsie positive

Prédicteurs multivariés d'une biopsie positive: absence d'infarctus aigu (ORa 0.13), réhaussenent leptoméningé ou parenchymateux non ischémique (ORa 8.27)

Spécimens parenchymateux plus souvent positifs que leptoméningés

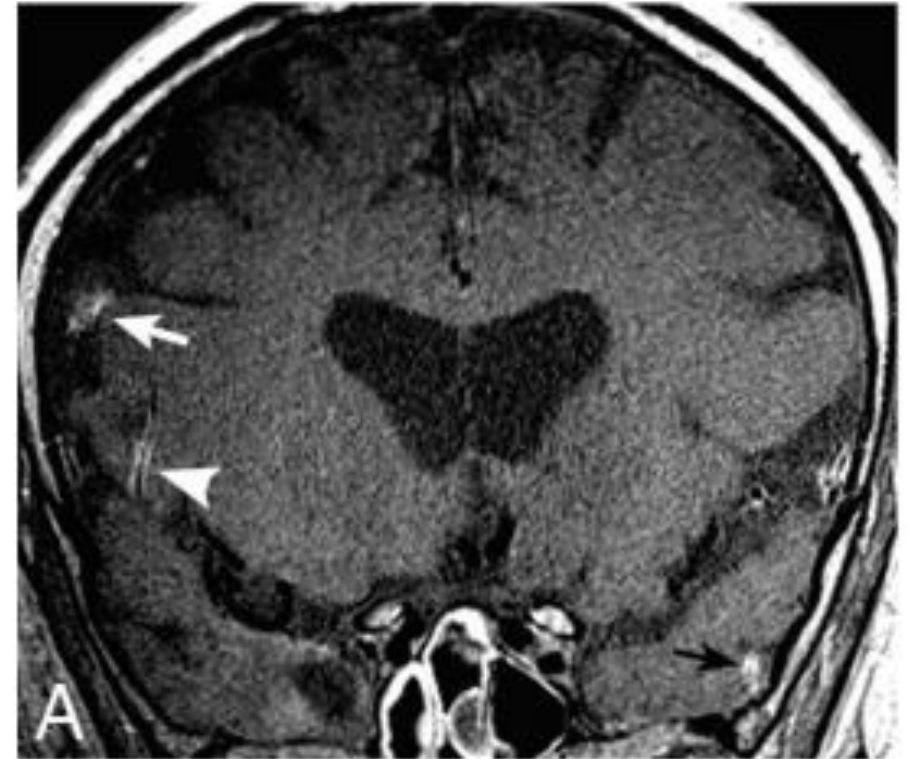
Sténoses intracrâniennes présentes initialement dans 11% des patients avec une biopsie positive

Stratégies pour la biopsie

- Si réhaussement parenchymateux non ischémique ou leptoméningé -> OUI
- Si forme pseudotumorale -> OUI
- Si sténoses proximales/infarctus -> Non

Suggestions:

- Cibler un site anormal à l'imagerie
- Cibler les patients avec une atteinte des petits vaisseaux
- Prélever du parenchyme et au moins 1 cm³
- Vérifier la qualité du specimen avant de compléter la chirurgie



Zeiler et al. Vessel wall imaging for targeting biopsies of intracranial vasculitis. AJNR 2018.

Traitement

Quand?

Prendre en compte:

- La sévérité de la presentation
- La possibilité d'une étiologie infectieuse/lymphomateuse
- L'intention d'obtenir une biopsie du SNC

Traitement

Comment?

Induction -> obtenir la rémission

Maintien -> prévenir la rechute

Induction

1) Corticostéroïdes à haute dose

Solumédrol IV 500-1000 mg 1x/jour pour 3-5 jours

puis prednisonne 1 mg/kg/jour (maximum 80 mg/jour; ou équivalent)

2) Cyclophosphamide intraveineux

0.7 mg/m²/mois (maximum 1200 mg) pour 6 mois (dose ajustée au nadir des leucocytes et aux effets adverses)

Rituximab?

Maintien

1) Maintenir corticostéroïdes pour au moins un an, avec un lent sevrage à partir de un mois

2) A la fin du traitement de cyclophosphamide, introduire un immunosuppresseur en maintien

Azathioprine (2 mg/kg/jour en deux prises, maximum 150 mg/jour)

Mycophenolate mofetil (2000-3000 mg/jour en deux prises)

Methotrexate (0.3 mg/kg/semaine, habituellement 20-25 mg/semaine, avec acide folique)

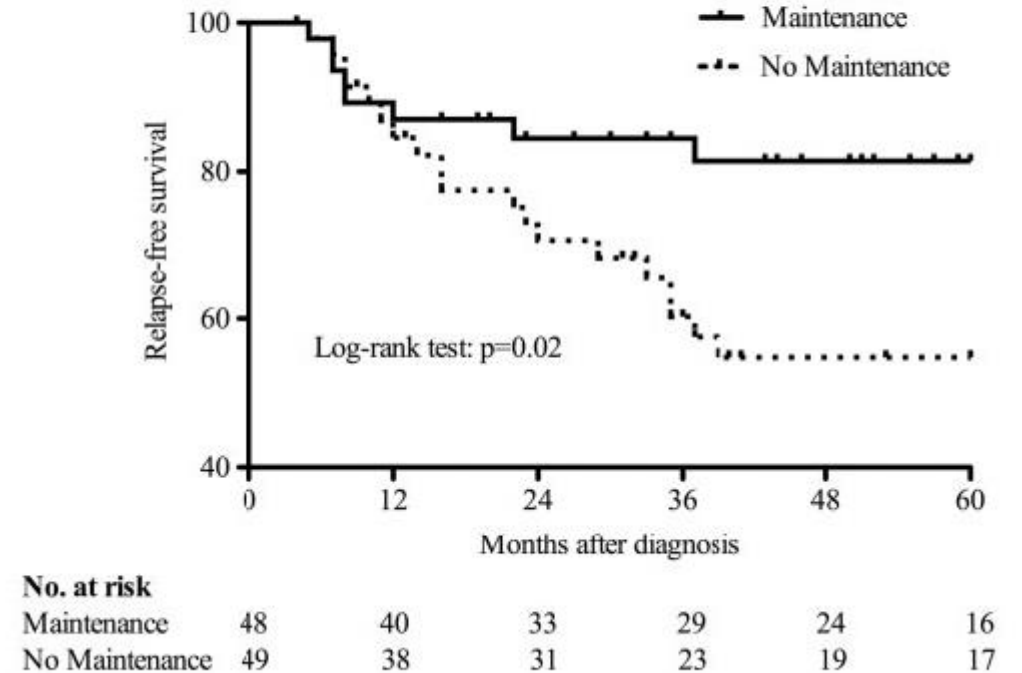
Rituximab?

Table 4. Factors Associated With Prolonged Remission in Patients With PCNSV (Who Achieved Remission With the Induction Treatment) in Univariate and Multivariate Analyses

	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value
Abnormal angiogram	2.85 (1.12–7.25)	0.02		
Isolated small-vessel PCNSV	0.35 (0.14–0.89)	0.02		
Dysphasia	2.06 (0.93–4.58)	0.07		
Seizures	0.41 (0.18–0.96)	0.04		
Acute infarctions on MRI	2.07 (0.85–5.03)	0.10		
Gadolinium enhancements	0.24 (0.10–0.58)	0.001	0.20 (0.07–0.51)	0.0007
Maintenance therapy	3 (1.33–6.90)	0.007	4.32 (1.67–12.19)	0.002

MRI indicates magnetic resonance imaging; OR, odd ratio; and PCNSV, primary central nervous system vasculitis.

FIG. 2 Relapse-free survival in patients with primary angiitis of the CNS



Durée de la thérapie de maintien?

Au cas par cas

Le plus souvent 24 mois

Traitement

- Anti-plaquettaire?

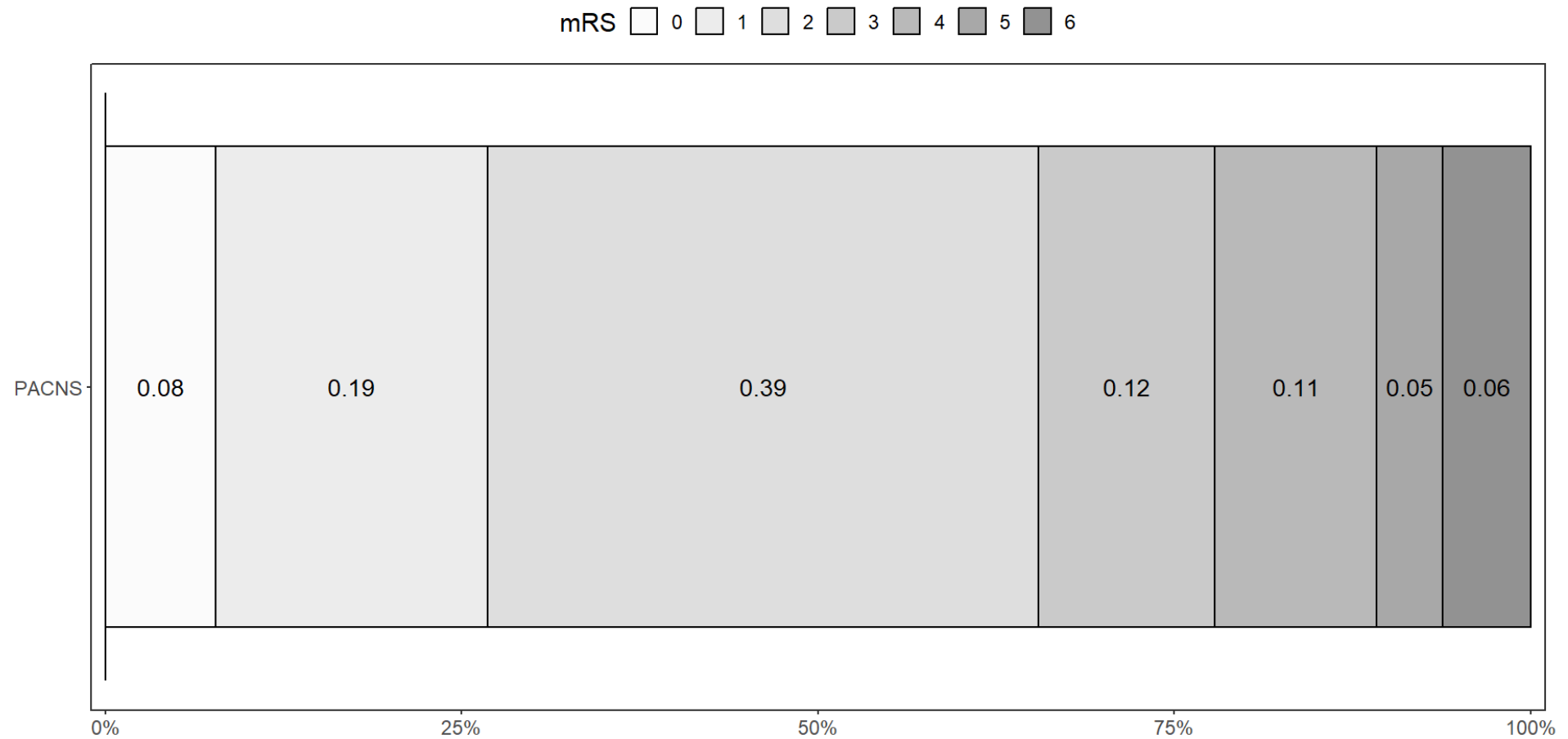
Plutôt oui si sténoses artérielles

Plutôt non si marqueurs de saignement intracrânien

- Avec corticostéroïdes: prophylaxie ostéoporose + protection gastrique, suivi TA-glycémies
- Avec immunosuppression: prophylaxie *P Jiroveci*

Pronostic fonctionnel

194 patients avec vascularite primitive du SNC, à 1 an



Suivi

- Monitorer signes d'activité de la vascularite + de toxicité médicamenteuse
- IRM cérébral de contrôle à 3-4 mois puis aux 6-12 mois
- Modalité d'imagerie vasculaire de suivi selon la présentation initiale
- Rôle de l'imagerie de paroi lors du suivi n'est pas établi
- Dépistage des complications de la vascularite (cognition, épilepsie, atteinte neuropsychiatrique)

Rechutes

- Rapportées dans 30-59%
- Prédicteurs: vascularite des petits vaisseaux, réhaussement post-gadolinium, absence d'immunosuppression de maintien
- DDX: complication de la vascularite (ex: épilepsie), imitateur de vascularite avec erreur de diagnostique, complications de l'immunosuppression
- Prise en charge: changer/intensifier la thérapie de maintien (Rituximab? Anti-TNF alpha?), considérer un autre cycle de thérapie d'induction

Conclusion

Vascularite cérébrale

- plus souvent évoquée que diagnostiquée, en raison de ses manifestations non spécifiques et son large diagnostic différentiel
- suspectée en présence de marqueurs d'atteinte vasculaire et d'inflammation du SNC
- subdivisée en moyens vs petits vaisseaux
- **nécessite une approche multidisciplinaire**

Merci pour votre attention

Questions?