

UNIVERSITE DE NANTES

Année 2008-2009

**THESE**

Pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

DES de Médecine Interne

par **Antoine Néel**

Présentée et soutenue publiquement le 23/09/2009

---

Diagnostic positif et différentiel des angéites isolées du  
système nerveux central :  
Etude rétrospective de 33 observations

---

Directeur de thèse :  
Monsieur le Professeur Hamidou

Membres du jury :  
Monsieur le Professeur Barrier, Président du jury  
Monsieur le Professeur Derkinderen  
Madame le Docteur Auffray-Calvier  
Monsieur le Docteur Guillon

## SOMMAIRE

<b>I.</b>	<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>3</b>
A.	LES ANGEITES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL .....	5
1.	<i>L'angéite primitive du système nerveux central.....</i>	<i>5</i>
a)	<i>Historique et limites nosologiques.....</i>	<i>5</i>
b)	<i>Présentation et diagnostic .....</i>	<i>8</i>
(1)	Clinique .....	8
(2)	Radiologie .....	9
(3)	Biologie .....	10
(4)	Anatomopathologie .....	10
2.	<i>Les angéites secondaires du système nerveux central.....</i>	<i>11</i>
a)	<i>Infections.....</i>	<i>12</i>
b)	<i>Néoplasies.....</i>	<i>14</i>
c)	<i>Maladies inflammatoires systémiques.....</i>	<i>14</i>
B.	VASCULOPATHIES NON INFLAMMATOIRES ET SYSTEME NERVEUX CENTRAL.....	15
1.	<i>Généralités.....</i>	<i>15</i>
2.	<i>Le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible.....</i>	<i>17</i>
<b>II.</b>	<b>JUSTIFICATION ET OBJECTIFS DE L'ETUDE.....</b>	<b>21</b>
<b>III.</b>	<b>PATIENTS ET METHODES .....</b>	<b>22</b>
A.	IDENTIFICATION DES CAS.....	22
B.	CRITERES D'INCLUSION .....	22
C.	CRITERES D'EXCLUSION .....	24
D.	PARAMETRES ETUDIES.....	24
E.	CRITERES DIAGNOSTIQUES.....	24
F.	COMPARAISON DES SVCR AUX AUTRES ANGIOPATHIES CEREBRALES DE REVELATION AIGUË.....	26
<b>IV.</b>	<b>RESULTATS .....</b>	<b>27</b>
A.	ANGEITES PRIMITIVES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL.....	27
B.	LE SYNDROME DE VASOCONSTRICTION CEREBRALE REVERSIBLE .....	32
1.	<i>Caractéristiques des patients .....</i>	<i>32</i>
a)	<i>Clinique.....</i>	<i>32</i>
b)	<i>Paraclinique.....</i>	<i>32</i>
2.	<i>Éléments déclenchants ou associés .....</i>	<i>38</i>
3.	<i>Traitement et Evolution .....</i>	<i>38</i>
4.	<i>SVCR versus autres angiopathies de révélation aiguë .....</i>	<i>39</i>
C.	ANGEITES ET ANGIOPATHIES CEREBRALES SECONDAIRES .....	42
D.	ATHEROME INTRACRANEN ET AVCi CRYPTOGENIQUES .....	43
<b>V.</b>	<b>DISCUSSION.....</b>	<b>46</b>
<b>VI.</b>	<b>ANNEXES .....</b>	<b>52</b>

# I. INTRODUCTION

Les angéites du système nerveux central (SNC) regroupent un grand nombre d'affections se caractérisant par une atteinte inflammatoire de la paroi des vaisseaux cérébraux et/ou médullaires. Cette inflammation vasculaire peut s'intégrer dans le cadre d'une vascularite systémique ou être limitée au SNC, on parle alors d'angéite isolée du SNC. Comme les vascularites systémiques, les angéites isolées du SNC peuvent être secondaires (toxiques, infectieuses, liées à une néoplasie ou à une affection dysimmunitaire (tableau 1) ou survenir sans cause identifiable, on parle alors d'angéite primitive du système nerveux central (APSNC).

Le diagnostic de vascularite du SNC est parfois posé assez facilement et sans preuve neuropathologique. C'est le cas par exemple lorsque l'atteinte cérébrale s'inscrit dans le cadre d'une vascularite systémique prouvée par ailleurs (maladie de Wegener par exemple) ou que sa cause apparaît d'emblée évidente (méningite infectieuse, maladie de Hodgkin ...).

A l'inverse affirmer le diagnostic d'APSNC est particulièrement difficile. En effet ni les manifestations cliniques, ni les anomalies radiologiques (y compris artériographiques), n'en sont spécifiques et de nombreuses affections peuvent simuler une angéite cérébrale (Tableau 3). Seule la biopsie cérébrale peut affirmer la nature inflammatoire de l'atteinte vasculaire. Cependant compte tenu de son manque de sensibilité et de la réticence des patients comme des praticiens à y recourir le diagnostic est le plus souvent porté sans preuve histologique.

Après avoir exposé l'état des connaissances actuelles concernant les angéites du SNC, primitives ou secondaires, nous passerons en revue leurs principaux diagnostics différentiels et aborderons plus particulièrement le concept de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR).

**Tableau 1: Classification des vascularites cérébrales (Calabrese, et al. 1997, Lie 1992, Moore 2000)**

---

## **Angéite primitive du système nerveux central**

### **Angéite cérébrale d'origine infectieuse**

#### **Virus**

VIH\*, herpesviridae (VZV\*, CMV), VHC\*

#### **Bactéries**

Méningite purulente\*

Tuberculose\*, syphilis\*

Maladie de Lyme, rickettsioses, neurobrucellose

#### **Parasites et Champignons**

Neuro-cysticercose méningée\*, échinococcose, bilharziose

Amibiase, toxocarose, strongyloïdose

Cryptococcose, aspergillose, coccidioidomycoses, mucormycoses

### **Angéite cérébrale associée à une néoplasie**

Maladie de Hodgkin\*, lymphome non hodgkinien, granulomateuse lymphomatoïde

Leucémie à tricholeucocytes

Néoplasie solide

### **Angéite cérébrale d'origine toxique**

Amphétamine, cocaïne, crack

### **Angéite cérébrale associée à une maladie inflammatoire systémique**

#### ***Vascularites Systémiques Primitives***

Vascularites nécrosantes systémiques\*

Maladie de Wegener, polyangéite microscopique, angéite de Churg et Strauss

Périartérite Nœuse

Purpura Rhumatoïde, vascularite cryoglobulinémique

Maladie de Behçet\*, syndrome de Cogan, polychondrite atrophiante

Maladie de Horton

#### ***Connectivites***

Lupus systémique, Syndrome de Sjögren, Myopathies inflammatoires, Connectivite mixte

#### ***Autres***

Maladies inflammatoires intestinales\*

Maladie Coeliaque

Sarcoïdose

---

\* Etiologies principales

## A. LES ANGEITES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

### 1. L'angéite primitive du système nerveux central

#### a) *Historique et limites nosologiques.*

Le premier cas d'APSNC a probablement été rapporté par Harbitz en 1922 mais cette affection n'a été individualisée qu'en 1959, par Gravioto et Feigin (Cravioto, *et al.* 1959). Ces derniers ont rapporté les observations de deux patients décédés dans un tableau d'encéphalopathie progressive dont l'autopsie mit en évidence une vascularite granulomateuse atteignant électivement le système nerveux central, et les ont rapprochées de 6 observations anatomo-cliniques antérieures. D'autres cas de diagnostic autopsique ont ensuite été rapportés (Budzilovich, *et al.* 1963, Hughes, *et al.* 1966) et le terme d' « angéite granulomateuse du système nerveux central » a été proposé pour nommer cette nouvelle entité. Les lésions granulomateuses étant inconstantes (Lie 1992), le nom de "angéite isolée du système nerveux central" a ensuite été suggéré (Moore 1989). Cependant plusieurs cas ont été attribués à une infection par le virus varicelle-zona (VZV) (Gilbert 1974) ou à une maladie de Hodgkin (Rewcastle, *et al.* 1962). Le terme d' « angéite primaire du système nerveux central » est finalement apparu le plus approprié (Calabrese, *et al.* 1988, Lie 1992), soulignant la nécessité d'une enquête étiologique approfondie afin d'exclure d'autres causes d'angéite cérébrale.

La preuve histologique du diagnostic étant rarement obtenue *ante mortem* Calabrese et Mallek (Calabrese, *et al.* 1988) puis Moore (Moore 1989), ont proposé différents critères diagnostiques. On considérait alors qu'en l'absence de preuve histologique, l'existence d'anomalies artériographiques évocatrices de vascularite pouvait suffire à affirmer le diagnostic à condition que tous les autres diagnostics aient été exclus (Tableau 2).

Bien que l'APSNC soit extrêmement rare, le nombre de cas rapportés augmenta progressivement dans les années 1980. Plusieurs auteurs montrèrent alors que la combinaison de corticostéroïdes et de cyclophosphamide semblait améliorer ou stabiliser l'évolution de la maladie (Calabrese, *et al.* 1988, Cupps, *et al.* 1983), ce qui contrastait avec l'issue presque constamment fatale des premiers cas rapportés (Calabrese, *et al.* 1988, Lie 1992, Moore 1989). Le mauvais pronostic de la maladie fut ensuite remis en question par certains auteurs qui firent état d'évolutions favorables sous corticoïdes seuls (Crane, *et al.* 1991). La plupart de ces patients

**Tableau 2: Critères diagnostiques d' APSNC**

---

**Calabrese, 1988**

---

1. Déficit neurologique inexpliqué malgré des investigations poussées
  2. Signes artériographiques ou histologiques de vascularite cérébrale
  3. Absence de vascularite systémique ou d'autre affection susceptible d'expliquer les anomalies angiographiques ou histologiques
- 

**Moore, 1989**

---

1. Tableau de céphalées avec déficits neurologiques multifocaux évoluant depuis plus de 6 mois ou d'aggravation rapide
  2. Artériographie objectivant plusieurs rétrécissements artériels segmentaires
  3. Absence d'atteinte systémique et d'infection
  4. Biopsie cérébro-méningée objectivant une inflammation vasculaire et éliminant une autre affection (infection, athérome et néoplasie)
- 

**Wolfenden, 1998**

---

1. Tableau neurologique déficitaire compatible avec une vascularite cérébrale [céphalée, déficit(s) focal unique ou multiples, encéphalopathie, comitialité]
2. Absence de vascularite systémique et exclusion par des explorations approfondies de toute autre affection pouvant expliquer le tableau

Cas définis: Confirmation anatomopathologique

Cas probables: anomalies artériographiques multifocales caractéristiques et absence d'athérome cervical

Cas possibles: anomalies artériographiques mineures (irrégularités vasculaires)

---

**Siva, 2001**

---

1. Tableau clinique compatible avec une atteinte du SNC multifocale ou diffuse, d'évolution progressive ou récurrente
  2. Absence d'affection inflammatoire systémique ou d'infection
  3. LCR compatible avec une inflammation du SNC (hyperprotéinorachie et pléiocytose) et éliminant les causes infectieuses et néoplasiques
  4. IRM évocatrice de vascularite cérébrale et excluant les diagnostics différentiels et angiographie compatible avec une vascularite
  5. Biopsie objectivant une inflammation périvasculaire et éliminant infection, néoplasie et autres causes de vasculopathie
- 

**Birnbaum, 2009**

---

1. Déficit neurologique inexpliqué malgré des investigations poussées
2. Signes artériographiques ou histologiques de vascularite cérébrale
3. Absence de vascularite systémique ou d'autre affection susceptible d'expliquer les anomalies angiographiques ou histologiques

Cas définis: Confirmation anatomopathologique

Cas probables: artériographie caractéristique, IRM anormale et LCR compatible avec le diagnostic

---

étaient diagnostiqués sur la seule base de manifestations cliniques et d'anomalies angiographiques, sans preuve histologique.

Calabrese montra que certains de ces cas, diagnostiqués par l'angiographie, avaient, par opposition aux cas documentés histologiquement, un pronostic plus favorable et des caractéristiques cliniques distinctes (Calabrese, *et al.* 1993). Le concept d'"angiopathie bénigne du système nerveux central" a donc été proposé afin de distinguer ces patients de ceux ayant une APSNC «classique», éventuellement prouvée histologiquement (Calabrese, *et al.* 1993, Hajj-Ali, *et al.* 2002). En outre, il apparut que l'aspect de sténoses artérielles multifocales, évocateur de vascularite, pouvait également s'observer dans plusieurs autres situations, telles que l'hypertension artérielle aiguë (Garner, *et al.* 1990) ou l'ingestion de drogues vasoactives (Rumbaugh, *et al.* 1971). Ceci souleva l'hypothèse que, chez certains patients considérés comme atteints d'APSNC, le tableau puisse être la conséquence d'un vasospasme artériel cérébral transitoire d'étiologie inconnue plutôt que d'une vascularite. Parallèlement, de nombreuses observations de patients souffrant de céphalées aiguës (Silbert, *et al.* 1989) et / ou de déficits focaux, chez lesquels des angiographies successives objectivaient une vasoconstriction des artères cérébrales spontanément régressive, étaient signalées. Plusieurs termes ont été utilisés pour étiqueter ces observations se rapprochant de l'angiopathie bénigne du SNC : syndrome de Call-Fleming (Call, *et al.* 1988), angiopathie cérébrale aiguë bénigne (Michel, *et al.* 1985), angiopathie cérébrale aiguë du post-partum (Bogousslavsky, *et al.* 1989), vasospasme migraineux ou «crash migraine » (Schluter, *et al.* 2002), maux de tête en coup de tonnerre avec vasospasme réversible (Dodick, *et al.* 1999), etc. Finalement le concept de « syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible » émergea, regroupant l'ensemble de ces affections en une même entité (Calabrese, *et al.* 2007a, Singhal 2004) correspondant vraisemblablement à un vasospasme transitoire sans angéite sous-jacente.

Ainsi, l'analyse de la littérature concernant les APSNC est rendue difficile par la confusion qui a longtemps existé entre ces deux cadres nosologiques. En effet, dans la plupart des publications, le diagnostic d'APSNC n'est pas prouvé histologiquement et les données clinico-radiologiques sont décrites succinctement, ce qui en rend l'interprétation difficile (Greenan, *et al.* 1992, Kadkhodayan, *et al.* 2004, MacLaren, *et al.* 2005, Wasserman, *et al.* 2001). La relecture de certaines séries classiques d'

APSNC montre que certains patients présentaient à l'évidence un SVCR (Calabrese, *et al.* 1988).

Même si les travaux les plus récents sont probablement moins biaisés par cette confusion, il reste difficile de concevoir les APSNC comme un cadre nosologique clairement défini (Calabrese, *et al.* 2007b). En effet dans la récente publication de la Mayo Clinic reprenant 101 observations sur 20 ans, seuls 49 patients ont bénéficié d'une biopsie cérébrale, affirmant le diagnostic chez seulement 31 patients (Salvarani, *et al.* 2007). Le diagnostic reste donc le plus souvent retenu en l'absence de toute preuve histologique. L'exclusion des diagnostics différentiels est par conséquent une étape essentielle du diagnostic des APSNC (Calabrese 2001). Ceci n'élimine néanmoins pas la possibilité qu'une partie des patients chez lesquels on retient ce diagnostic actuellement, souffre d'affection(s) d'autre nature, encore non caractérisée(s). Diverses vasculopathies cérébrales génétiques de révélation tardive ont par exemple été identifiées ces vingt dernières années (Tableau 4). Chez les patients atteints de ce type d'affections, le diagnostic de vascularite cérébrale a parfois été retenu initialement et a pu motiver un traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs (Engelter, *et al.* 2002, Weil, *et al.* 1999, Williamson, *et al.* 1999, Winkler, *et al.* 2008).

Comme l'écrivait très justement Calabrese il y a 12 ans l'étude idéale consisterait à explorer prospectivement tous les patients suspects d'APSNC par IRM, artériographie, biopsie cérébrale et finalement autopsie (Calabrese, *et al.* 1997). En attendant, la suspicion d'APSNC reste une situation particulièrement difficile à prendre en charge mais aussi à étudier.

## *b) Présentation et diagnostic*

### (1) Clinique

L' APSNC est une affection extrêmement rare, dont l'incidence est estimée à 2,4 cas pour 1,000,000 d'habitants/an. Elle peut survenir à tout âge mais s'observe essentiellement entre les 4ème et 6ème décennies, sans prédilection de sexe. Les manifestations cliniques sont aspécifiques et variables d'un patient à l'autre et au fil du temps. Elles reflètent la localisation et l'évolution des lésions cérébrales. Le plus souvent, les symptômes neurologiques associent céphalées (50-69% des patients) et/ou troubles cognitifs (30-71%) et/ou déficits neurologiques focaux persistants (13-50%) (Calabrese, *et al.* 1988, Salvarani, *et al.* 2007). Des accidents ischémiques

transitoires (16-33%), une paraparésie (3-13%), et des crises convulsives (7-29%) peuvent plus rarement s'observer de même que des hémorragies intracrâniennes (7-11%) ou l'atteinte de nerfs crâniens.

La maladie s'aggrave progressivement en quelques semaines à quelques mois dans la moitié des cas, avec un délai diagnostique moyen d'environ 5 mois. Cependant, le mode de début peut parfois être aigu voire fulminant (Hilton-Jones, *et al.* 2007). Dans l'article de Lie décrivant 12 cas d' APSNC prouvés histologiquement, la durée d'évolution de la maladie avant le diagnostic était de 3 jours à 3 ans (Lie 1992). Une évolution par poussées, entrecoupées de rémissions spontanées de plusieurs mois à plusieurs années, a également été décrite (Moore 1989).

## (2) Radiologie

Les anomalies radiologiques les plus fréquentes sont les infarctus bilatéraux multiples (85%), impliquant à la fois le cortex et la substance blanche (63%) (Salvarani, *et al.* 2007). Ce type d'anomalies n'est pas spécifique et peut être observé en cas de thromboses ou d'embolies multiples. L'existence de petites lésions hyperintenses sur les séquences pondérées en T2 doit être interprétée en fonction du terrain, notamment l'âge et les facteurs de risque cardiovasculaire (Kuker 2007). Des lésions cérébrales et/ou méningées prenant le contraste sont observées dans seulement un tiers des cas. Des vaisseaux hyperintenses en T2 sont évocateurs de vasculopathie cérébrale mais ne préjugent pas de sa nature (Iancu-Gontard, *et al.* 2003). L'IRM haute résolution peut parfois mettre en évidence un épaissement et/ou une prise de contraste au niveau des parois des artères de la base du crâne (Kuker, *et al.* 2008) et pourrait être une technique d'avenir pour l'étude des artériopathies intracrâniennes (Swartz, *et al.* 2009).

L'artériographie conventionnelle reste la technique d'imagerie vasculaire la plus sensible à l'heure actuelle ; sa réalisation apparaît donc justifiée quand une APSNC est suspectée, en particulier quand l'angio-IRM est peu informative. Elle permet en effet de visualiser des vaisseaux de l'ordre de 500  $\mu\text{m}$  de diamètre. Cet examen manque cependant de sensibilité car il s'avère normal dans 50 à 60% des cas prouvés histologiquement (Calabrese, *et al.* 1997, Salvarani, *et al.* 2007, Vollmer, *et al.* 1993). Les anomalies les plus classiques sont des successions de sténoses et / ou d'irrégularités de plusieurs artères intracrâniennes, parfois entrecoupées de dilatations donnant à l'artère un aspect moniliforme (Alhalabi, *et al.* 1994, Ferris, *et al.* 1973, Hellmann, *et al.* 1992, Kadkhodayan, *et al.* 2004, Kuker 2007). Des occlusions

vasculaires multiples, le développement d'une circulation collatérale et/ou un retard circulatoire peuvent également s'observer. Les micro-anévrysmes sont exceptionnels. Cependant, toutes ces images sont aspécifiques et peuvent s'observer dans d'autres affections (tableau 3) (Choi, *et al.* 2005, Knepper, *et al.* 1988, Maamar, *et al.* 2007, Razavi, *et al.* 1999, Vassallo, *et al.* 1999).

### (3) Biologie

Les analyses biologiques ne retrouvent généralement pas de syndrome inflammatoire ni d'anomalies immunologiques.

Le LCR est anormal dans 80-90% des cas avec documentation histologique (Calabrese, *et al.* 1988, Salvarani, *et al.* 2007). Cependant, les anomalies observées sont habituellement modérées: dans la série de la Mayo Clinic le nombre de globules blancs variait entre 0 et 575 cellules / ml, avec une médiane inférieure à 20 cellules / mm<sup>3</sup>, et la protéinorachie de 0.15 à 10g/l, avec une médiane inférieure à 1 g/l (Salvarani, *et al.* 2007).

### (4) Anatomopathologie

Seule l'histologie peut affirmer le diagnostic de vascularite. Cependant, bien que les complications de la biopsie cérébrale soient relativement rares, ce geste est envisagé avec réticence par la plupart des médecins et des neuro-chirurgiens. La biopsie cérébrale stéréotaxique est associée à un taux de mortalité de 0.3-1.5% et un taux de complications de 12%. La fréquence des hémorragies est par exemple de 1.7 à 7% mais la moitié d'entre elles restent asymptomatiques (Burns, *et al.* 2009, Dammers, *et al.* 2008, Favre, *et al.* 2002, Grossman, *et al.* 2005). Dans une étude récente portant sur 42 biopsies cérébrales à ciel ouvert, seulement 3 patients (7%) ont présenté des complications, mineures et transitoires. Aucun cas de déficit persistant ou de décès n'a été à déplorer (Burns, *et al.* 2009). La plupart des auteurs recommande de réaliser une biopsie cérébro-méningée à la surface du lobe temporal de l'hémisphère mineur (Calabrese, *et al.* 1997, Chu, *et al.* 1998, Moore 2000). Les prélèvements doivent comporter une recherche large d'agents infectieux (coloration spéciales, cultures bactériennes, mycobactériennes, parasitologiques et fongiques, biologie moléculaire) et la congélation d'un échantillon.

Dans une étude rétrospective sur 61 patients suspects d'APSNC la biopsie cérébrale confirmait le diagnostic dans 36% des cas. Dans 39% des cas, elle permettait de poser un autre diagnostic, infection ou lymphome en particulier (Alrawi,

*et al.* 1999). Seules 25% des biopsies n'étaient pas contributives. Dans une autre série de 30 cas suspects APSNC, la moitié des biopsies objectivait une autre affection, 30% confirmait l'hypothèse d'une vascularite et seulement 16% n'étaient pas contributives (Chu, *et al.* 1998).

Les anomalies angiographiques ne sont pas corrélées aux résultats de la biopsie. En effet, seulement 25% des patients avec des anomalies angiographiques ont une biopsie positive, alors que 50 à 60% des cas histologiquement prouvés ont une angiographie cérébrale normale (Alrawi, *et al.* 1999, Chu, *et al.* 1998, Duna, *et al.* 1995, Stone, *et al.* 1994), ce qui peut suggérer l'existence de différents sous-groupes de patients, en fonction du calibre des vaisseaux atteints.

L'APSNC atteint principalement les vaisseaux lepto-méningées et parenchymateux de petit calibre, de façon segmentaire et focale. Trois types de lésions ont été décrites : inflammation granulomateuse, inflammation purement lymphocytaire et vascularite nécrosante (Lie 1992, Miller, *et al.* 2009). Dans certains cas, des dépôts de protéine  $\beta$ -amyloïde sont retrouvés, particulièrement en cas d'histologie granulomateuse (Salvarani, *et al.* 2008, Scolding, *et al.* 2005). *Ante mortem* les biopsies ne montrent le plus souvent qu'un seul type de lésion. Toutefois aucune corrélation entre l'histologie et la présentation clinique ou l'évolution n'a été identifiée, ce qui concorde avec le fait que plusieurs types de lésions peuvent coexister à l'autopsie (Lie 1992). Il faut rappeler que le diagnostic formel d'angéite suppose la mise en évidence d'une inflammation trans-murale de la paroi artérielle et de signes de souffrance vasculaire. La présence de petits infiltrats mononucléés périvasculaires n'est pas spécifique et ne doit pas être considérée comme témoignant d'une vascularite (Miller, *et al.* 2009).

## **2. Les angéites secondaires du système nerveux central**

De nombreuses causes d'angéite du SNC ont été décrites dans la littérature (Tableau 1). En pratique les causes infectieuses doivent être évoquées en priorité car l'utilisation d'immunosuppresseurs risquerait de les aggraver. Les causes néoplasiques, en particulier hématologiques, peuvent être difficiles à reconnaître, d'autant qu'elles peuvent répondre initialement à un traitement par corticoïde et/ou immunosuppresseur. Quelques causes toxiques doivent également être envisagées.

**Tableau 3: Diagnostic différentiel des angéites cérébrales**

<b>Syndromes vasomoteurs</b>		
SVCR		
Hypertension artérielle aiguë et/ou LEPR		
<b>Angiopathies non inflammatoires</b>		
	GV	PV
<i>Cérébrales</i>		
Dissection artérielle intracrânienne	+	-
Dysplasie fibro-musculaire	+	-
Maladie de Moya-Moya	+	-
CADASIL	-	+
DRCVL (HRV, CRV)	-	+
COL4A1	-	+
Angiopathies amyloïdes (parfois familiales)	-	+
Syndrome de Susac	-	+
<i>Systémiques</i>		
Athérome intracrânien	+	+/-
Syndrome de Sneddon	+	+
Maladie de Fabry	+	+
Homocystinurie	+	+
Pseudoxanthome élastique	+	+
Neurofibromatose de type 1	+	+
HANAC	+	+
DRCVL (HERNS)	-	+
HSA	-	+
MELAS	-	+
Maladie de Degos	-	+
<b>Coagulopathies</b>		
Syndrome des Antiphospholipides		
Coagulation intravasculaire disséminée		
Microangiopathie thrombotique		
<b>Embolies multiples</b>		
Embols de cholestérol		
Athérome aortique		
Cardiopathie emboligène (endocardite, myxome, embolie paradoxale...)		
<b>Néoplasies</b>		
Lymphome cérébral primitif		
Lymphome endovasculaire		
Granulomatose lymphomatoïde de Liebow		
<b>Maladies de la substance blanche</b>		
Maladies démyélinisantes (SeP, ADEM...)		
Encéphalopathies métaboliques		
Maladies systémiques à tropisme cérébral		

*Italique* : maladie génétique

GV: gros vaisseaux, PV: petits vaisseaux

ADEM: acute disseminated encephalomyelitis

CADASIL: cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

CRV : cerebroretinal vasculopathy

DRVCL: dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy

HANAC: hereditary angiopathy with nephropathy, aneurysms and muscle

HSA : Hereditary systemic angiopathy

HERNS: hereditary endotheliopathy, retinopathy, nephropathy and stroke cramps

HRV: hereditary vascular retinopathy

LEPR: Leuco-encéphalopathie postérieure réversible

MELAS : myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke, SeP: sclérose en plaques

### a) Infections

Les méningites purulentes peuvent se compliquer d'atteinte vasculaire mais sont généralement de diagnostic aisé. En revanche, d'autres infections bactériennes non exceptionnelles peuvent être particulièrement trompeuses, notamment la tuberculose (Blanco Garcia, *et al.* 1999, Clarke, *et al.* 2005, Renard, *et al.* 2007) et la syphilis (Bourazza, *et al.* 2008, Flint, *et al.* 2005, Kakumani, *et al.* 2009). Des cas d'angéite cérébrales isolées en rapport avec une maladie de Lyme ont également été rapportés (Laroche, *et al.* 1999, Schmiedel, *et al.* 2004, Topakian, *et al.* 2008).

Quelques étiologies virales sont bien établies. Plusieurs formes de vasculopathie cérébrale ont été décrites lors de l'infection par le VIH, dont une forme particulière caractérisée par des ectasies vasculaires multiples (Chetty 2001). L'immunodépression favorise également la survenue de vascularites de cause infectieuse ou néoplasique (Connor, *et al.* 2000, Tipping, *et al.* 2007). Le VZV est lui classiquement responsable de deux tableaux distincts. Chez le patient immunodéprimé il peut induire une angéite cérébrale isolée granulomateuse indiscernable d'une APSNC. Chez le patient immunocompétent il est responsable d'angéite des gros vaisseaux, réalisant le classique syndrome « zona ophtalmique - hémiplégie controlatérale », secondaire à une atteinte rétrograde de l'artère sylvienne à partir du ganglion de Gasser (Melanson, *et al.* 1996). Plusieurs formes atypiques de ce syndrome ont été décrites chez l'immunocompétent : absence de zona précessif (Nagel, *et al.* 2007, Nau, *et al.* 1998), zona non ophtalmique (Rawlinson, *et al.* 1991), ou atteinte diffuse (Nagel, *et al.* 2007). Des travaux récents suggèrent que cette étiologie pourrait être sous-estimée (Nagel, *et al.* 2007). Les auteurs se basent sur la détection d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines spécifiques pour affirmer le diagnostic. Néanmoins, la valeur diagnostique de cet examen ne semble pas admise par tous. Enfin quelques cas de vascularite cérébrales isolées liées au VHC ont été signalé (Dawson, *et al.* 1999).

Diverses parasitoses et infections fongiques peuvent également s'accompagner d'angéite cérébrale (Barinagarrementeria, *et al.* 1998). Le diagnostic est alors souvent orienté par des éléments épidémiologiques ou cliniques (voyage, immunodépression, éosinophilie...)(Eucker, *et al.* 2000). Une infection opportuniste du système nerveux central peut néanmoins faire découvrir un déficit immunitaire primitif de révélation tardive (Zonios, *et al.* 2007).

## *b) Néoplasies*

De nombreux cas d'angéites granulomateuses isolées du SNC associées à une maladie de Hodgkin ont été rapportés (Delobel, *et al.* 2004, Rewcastle, *et al.* 1962, Rosenbloom, *et al.* 2007, Yuen, *et al.* 1996). Les cas d'angéites cérébrales en rapport avec d'autres affections néoplasiques semblent en revanche exceptionnels et moins bien documentés. De plus, différents mécanismes peuvent être responsables de vasculopathie cérébrale en cas de néoplasie (microangiopathie thrombotique, coagulopathie, endocardite marastique...) (Edoute, *et al.* 1997); (Graus, *et al.* 1985).

La granulomatose lymphomatoïde de Liebow est une lymphoprolifération rare liée à l'EBV responsable de lésions angiocentriques et angiodestructives pouvant être confondue avec une angéite primitive (Williamson, *et al.* 1999). Cette affection touche le plus souvent le poumon mais une atteinte neurologique n'est pas rare et plusieurs cas d'atteinte cérébrale isolée mimant une APSNC ont été rapportés (Kleinschmidt-DeMasters, *et al.* 1992, Kokmen, *et al.* 1977, Paspala, *et al.* 1999).

Le lymphome endovasculaire peut être responsable de manifestations ischémiques cérébrales et/ou systémiques évocatrices de vascularite (Asada, *et al.* 2007, Murase, *et al.* 2007). Seule l'histologie peut affirmer le diagnostic, en objectivant une prolifération de lymphocytes anormaux dans la lumière vasculaire (Asada, *et al.* 2007, Murase, *et al.* 2007).

## *c) Maladies inflammatoires systémiques*

Toutes les vascularites primitives peuvent être responsables d'une atteinte cérébrale. Dans les vascularites gigantocellulaires des gros troncs (maladie de Horton et artérite de Takayasu), les manifestations cérébrales résultent le plus souvent de l'atteinte des troncs supra-aortiques alors que l'atteinte des vaisseaux intracrâniens est rare (Enzmann, *et al.* 1977, Wilkinson, *et al.* 1972). L'atteinte des vaisseaux cérébraux s'observe essentiellement dans les vascularites des petits vaisseaux (Guillevin, *et al.* 2002). La fréquence des atteintes cérébrales (tous types confondus) est de l'ordre de 3 à 38% pour la périartérite noueuse, 2 à 18 % pour la maladie de Wegener, 12-18% pour la polyangéite microscopique et 6-25% pour le syndrome de Churg et Strauss (Anderson, *et al.* 1975, Cupps, *et al.* 1983, Guillevin, *et al.* 1988, Guillevin, *et al.* 2002, Nishino, *et al.* 1993, Pagnoux, *et al.* 2008).

Au cours des connectivites (Lupus systémique, syndrome de Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, myopathies inflammatoires par exemple) de multiples

mécanismes peuvent participer à une atteinte cérébrale tels qu'une encéphalite, une vasculopathie ou des thromboses, mais les vascularites cérébrales restent exceptionnelles (Bruyn 1995, Johnson, *et al.* 1968, Rowshani, *et al.* 2005).

La maladie de Behçet, quant à elle, peut être responsable, par le biais d'une vascularite (Siva 2001), d'atteintes cérébrales intéressant préférentiellement le tronc cérébral (Kocer, *et al.* 1999).

Les entérocolopathies inflammatoires peuvent être responsables de manifestations vasculaires systémiques et/ou cérébrales (Lossos, *et al.* 1995, Pandian, *et al.* 2006) et quelques cas de vascularite cérébrale prouvée histologiquement ont été rapportés (Carmona, *et al.* 2000, Nelson, *et al.* 1986, Ullrich, *et al.* 2009).

## B. VASCULOPATHIES NON INFLAMMATOIRES ET SYSTEME NERVEUX CENTRAL

### **1. Généralités**

Lors de l'évaluation d'un patient suspect d'angéite cérébrale, un certain nombre de maladies vasculaires non inflammatoires doivent être évoquées (Tableau 3), incluant des maladies fréquentes, tels que l'athérome intracrânien et l'angiopathie amyloïde, mais aussi certaines maladies vasculaires rares.

Parmi celles-ci, certaines s'associent à une ou plusieurs atteintes extra-neurologiques qu'il faut savoir rechercher, tel que le livedo du syndrome de Sneddon (Sneddon 1965), les douleurs acrales et les angiokératomes de la maladie de Fabry, les stries angioïdes et les lésions des grands plis du pseudoxanthome élastique (Chassaing, *et al.* 2005), ou encore l'atteinte rétinocochléaire du syndrome de Susac (Susac, *et al.* 2007).

A l'opposé, certaines affections vasculaires ont une expression exclusivement neurologique. Parmi celles-ci il faut signaler le cadre particulier des maladies vasculaires cérébrales d'origine génétique de révélation tardive dont différents types ont été décrits ces vingt dernières années (Tableau 4) . Le chef de file de cette famille est le CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) (Chabriat, *et al.* 1995). Cette affection individualisée il y a une quinzaine d'années seulement se révèle à l'âge adulte par une association variable de migraines avec aura, d'accidents vasculaires cérébraux, et de troubles de l'humeur, pour aboutir à une démence vasculaire. Certains aspects IRM sont

évocateurs. Le contexte familial aide au diagnostic mais des cas sporadiques ont été décrits. Chez certains patients le diagnostic d'APSNC avait été initialement retenu (Engelter, *et al.* 2002, Williamson, *et al.* 1999). Plus de 400 familles ont été identifiées dans le monde. Plus récemment, des mutations du gène COL4A1 ont été impliquées dans des tableaux associant leuco-encéphalopathie vasculaire, tortuosités artérielles rétiniennes et hémorragies intracérébrales (Gould, *et al.* 2006, Sibon, *et al.* 2007, Vahedi, *et al.* 2003). Plusieurs syndromes (Jen, *et al.* 1997, Ophoff, *et al.* 2001, Richards, *et al.* 2007, Storimans, *et al.* 1991, Terwindt, *et al.* 1998) associant de façon variable une vasculopathie et/ou une atteinte cérébrale (infarctus et/ou pseudotumeurs) et/ou diverses atteintes systémiques (phénomène de Raynaud, atteinte rénale, hépatopathie) ont été regroupés sous le terme de « dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy » dont les mutations causales sont situées sur le gène de l'exonucléase TREX1 (Richards, *et al.* 2007).

Les différentes vasculopathies non inflammatoires à tropisme cérébral figurent dans le tableau 4, où une classification clinique basée sur le caractère cérébral ou général de l'affection et le calibre des vaisseaux atteints est proposée.

**Tableau 4: Vasculopathies génétiques à tropisme cérébral**

	GV	PV	Gène	Transmission
<b><u>Cérébrales pures</u></b>				
CADASIL	-	+	Notch3	<b>AD</b>
DRVCL type CRV ou HRV	-	+	TREX1	<b>AD</b>
COL4A1	-	+	COL4A1	<b>AD</b>
Angiopathies amyloïdes héréditaires	-	+	divers*	<b>AD</b>
<b><u>Cérébrales et systémiques</u></b>				
MELAS	-	+	mtDNA (A3243G)	<b>Mi</b>
DRCVL type HERNs	-	+	TREX1	<b>AD</b>
HANAC	+	+	COL4A1	<b>AD</b>
HSA	-	+	inconnu	<b>AD</b>
<b><u>Systémiques</u></b>				
Maladie de Fabry	+	+	α-Gal A	<b>X</b>
Homocystinurie	+	+	CBS, MTHFR	<b>AR</b>
Pseudoxanthome élastique	+	+	ABCC6	<b>AD</b>
Neurofibromatose de type 1	+	+	NF1	<b>AD</b>

\*β-amyloid precursor protein, cystatine C, transthyretine et gelsoline

AD:autosomique dominant, AR: autosomique récessif, Mi: mitochondrial X: Recessif lié à l'X

CADASIL: cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

CRV : cerebro-retinal vasculopathy

DRVCL: dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy

HANAC: hereditary angiopathy with nephropathy, aneurysms and muscle

HSA : Hereditary systemic angiopathy

HERNS: hereditary endotheliopathy, retinopathy, nephropathy and stroke cramps HRV: hereditary vascular retinopathy

MELAS : myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke

## 2. Le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible

Le terme de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR) désigne un groupe d'affections, caractérisées par une vasoconstriction prolongée mais spontanément réversible des artères cérébrales. Il se manifeste généralement par des céphalées aiguës plus ou moins associées à des signes de souffrance cérébrale. Ce tableau clinico-radiologique peut survenir de façon spontanée ou dans des circonstances particulières (tableau 5bis). Divers termes ont été utilisés pour décrire ces affections en fonction des spécialités concernées et leur intégration au sein d'un même cadre nosologique n'a été proposée que récemment (Calabrese, *et al.* 2007a, Singhal 2004). Les connaissances sur le SVCR ont longtemps été limitées aux données issues d'observations isolées ou de petites séries rétrospectives. Des travaux convaincants n'ont été publiés que très récemment et se limitent à 3 études prospectives (Chen, *et al.* 2008, Chen, *et al.* 2006, Ducros, *et al.* 2007).

Le tableau clinique est dominé par des céphalées aiguës intenses, plus ou moins associées à des signes neurologiques focaux ou diffus. L'imagerie cérébrale peut être normale ou mettre en évidence des infarctus cérébraux des «derniers prés », des hémorragies intracrâniennes et/ou une leuco-encéphalopathie postérieure réversible. L'analyse du LCR objective des anomalies dans 58% des cas mais elles sont le plus souvent modestes, une réaction méningée > 10 leucocytes/mm<sup>3</sup> étant observée dans 10% des cas. Souvent les céphalées sont isolées, TDM et LCR sont normaux et l'angiographie cérébrale réalisée à la recherche d'un anévrisme artériel fait découvrir la vasculopathie cérébrale diffuse.

Par définition, les troubles régressent spontanément avec une durée moyenne de la phase céphalalgique allant de 7 à 20 jours en fonction des études, avec des extrêmes pouvant parfois dépasser 1 mois. Sur le plan vasculaire, la régression des anomalies est retardée. Les anomalies détectables par doppler trans-crânien sont maximales 20 jours après le début des troubles, et persistent 10 jours après la régression des céphalées (Chen, *et al.* 2008) . Dans 30% des cas, aucune amélioration n'est visible en angio-IRM à 1 mois, et dans un tiers des cas des anomalies persistent à 3 mois (Chen, *et al.* 2006).

**Tableau 5: SVCR - Synthèse des 3 études prospectives**

	Ducros, 2007 % (n=67)	Chen, 2006 % (n=22)	Chen, 2008 % (n=32)
Idiopathique	37	ND	90
Secondaire	63	ND	10
Cause Toxique <sup>1</sup>	55	ND	6
Post-partum	8	ND	4
Dissection vertébrale	6	ND	ND
Céphalées aiguës	100*	100	100
Brutales	98,5	100*	100*
>1 provoquée <sup>2</sup>	79	84	ND
Déficit transitoire	16	9	9,5
Déficit persistant	7	4,5	3
IRM anormal	28	13,5	12,5
HCM	22	0	0
Hématome	9	0	0
Infarctus	6	ND	5
LEPR	9	ND	12,5
Réversibilité des lésions artérielles	100*	100*	100*
Suivi moyen (mois)	16	30	1,5
Récidives de céphalée brutale	0	4,5	ND

\*Critères d'inclusion de l'étude, HCM : hémorragie cortico-méningée, LEPR : Leuko-encéphalopathie postérieure réversible.

<sup>1</sup> Vasoconstricteurs nasaux, IRS, Cannabis, Cocaïne

<sup>2</sup> au moins une fois provoquée par: activité sexuelle, effort, toux, défécation, miction, bain/douche, émotion

**Tableau 5bis: SVCR - étiologies ( d'après (Calabrese, *et al.* 2007a, Chen, *et al.* 2008, Ducros, *et al.* 2007))**

**Idiopathique ++** (34-90%)

**Post-partum ++**

Postpartum , postpartum + cause toxique, eclampsie

**Causes toxiques ++**

Cannabis, cocaïne, ecstasy, amphetamines, acide lisergique diethylamine (LSD),

"Binge drinking"

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

Vasoconstricteurs nasaux, phénylpropanolamine, éphedrine, pseudo-éphédrine,

Tartrate d'ergotamine, méthergin, bromocriptine, lisuride,

Sumatriptan, isométheptine

Patchs nicotiniques

Tacrolimus (FK-506), cyclophosphamide, érythropoïétine,

Immunoglobulines intraveineuses, concentrés globulaires

interféron alpha

**Causes humorales**

Phéochromocytome, tumeur carcinoïde, hypercalcémie, porphyrie

**Autres**

Traumatisme crânien, hématome sous-dural spinal, endarteriectomie carotidienne

Neurochirurgie

A l'heure actuelle, il n'existe pas de critères diagnostiques validés pour le SVCR. La réversibilité des anomalies artérielles en 4 à 12 semaines reste un des éléments clé du diagnostic pour la plupart des auteurs (Calabrese, *et al.* 2007a). Cependant, les travaux prospectifs récents ont montré que la présentation clinique initiale du SVCR est relativement stéréotypée, marquée par des céphalées brutales généralement récurrentes (95%) et le plus souvent isolées (80% des cas), se compliquant parfois secondairement d'accident vasculaire cérébral ou de leuco-encéphalopathie postérieure réversible. Ces résultats ont confirmé le sentiment de la plupart des auteurs en suggérant que les céphalées aiguës sont constantes et que leur caractère brutal est un élément évocateur du diagnostic (Calabrese, *et al.* 2007a). Toutefois dans ces trois études prospectives les patients étaient inclus du fait même de la présence de céphalées aiguës intenses et/ou brutales alors que dans des travaux rétrospectifs antérieurs les céphalées semblaient absentes dans 10 à 20% des cas (Bharadwaj, American College of Rheumatology, 2006 ; Singhal, American Neurological Association, 2002 ; Williams, *et al.* 2007) . Ceci peut résulter d'un biais dû au caractère rétrospectif de ces études mais il est également possible qu'il s'agisse de confusion avec des cas de leuco-encéphalopathie postérieure réversible. En effet cette entité proche du SVCR mais survenant dans des circonstances assez distinctes<sup>1</sup>, à l'exception notable du post-partum (Hinchey, *et al.* 1996, Lee, *et al.* 2008), s'associe dans plus de 80% des cas à une vasculopathie cérébrale réversible (Bartynski, *et al.* 2008) souvent sans céphalées (Lee, *et al.* 2008).

Il est donc probable que l'existence de céphalées brutales, généralement récurrentes, soit un élément clé du diagnostic de SVCR. Pour autant la spécificité du tableau clinico-radiologique initial du SVCR n'a à notre connaissance jamais été étudiée, en particulier dans le cadre de l'évaluation diagnostique initiale d'une vasculopathie cérébrale diffuse de révélation aiguë. De nombreuses autres affections, vasculaires en particulier, peuvent être responsables de céphalées brutales (Tableau 6) (Dodick 2002, Landtblom, *et al.* 2002, McGeeney, *et al.* 2006, Schwedt, *et al.* 2006, Verdelho, *et al.* 2008). Dans une étude prospective récente, des céphalées étaient notées lors la phase aiguë des accidents vasculaires cérébraux dans 30% des cas, avec un début brutal dans 1 cas sur 5 (Verdelho, *et al.* 2008).

---

<sup>1</sup> Néoplasies, maladies dysimmunitaires, microangiopathies thrombotiques, insuffisance rénale, transplantation, chimiothérapie, immunosuppresseurs, encéphalopathie hypertensive, éclampsie, etc.

## **Tableau 6: Etiologies des céphalées brutales**

---

### **Causes vasculaires**

- Hémorragie méningée
- Dissection artérielle
- Thrombophlébite cérébrale
- Apoplexie hypophysaire
- Infarctus cérébral
- Hématome intracérébral
- Hématome rétroclival
- SVCR

### **Autres causes lésionnelles**

- Méningite infectieuse
- Sinusite aiguë bactérienne
- Hypotension du LCR
- Kyste du 3e ventricule

### **Causes non lésionnelles**

- Céphalée brutale primaire
- Céphalée bénigne liée à la toux / l'effort / l'activité sexuelle

---

En comparaison aux angéites cérébrales, le SVCR est une affection relativement bénigne. En effet, un accident vasculaire cérébral ne survient que dans un cas sur dix et les récurrences à long terme paraissent exceptionnelles. On pourrait cependant supposer que le fait de définir cette affection par son évolution favorable explique l'absence de cas d'évolution péjorative. On retrouve en effet dans la littérature plusieurs observations anatomo-cliniques de vasospasme cérébral inexplicable d'évolution fatale, survenu dans 3 cas dans le post-partum (Geraghty, *et al.* 1991, Singhal, *et al.* 2009, Williams, *et al.* 2007), dans 1 cas lors d'un syndrome de Guillain Barré (Singhal 2002) et sans circonstance particulière dans 2 cas (Buckle, *et al.* 1964, Marshall, *et al.* 2007). L'autopsie retrouvait parfois des altérations vasculaires modérées aspécifiques (infiltrat inflammatoire péri-vasculaire, épaissement intimal) mais aucune vasculopathie organique susceptible d'expliquer les anomalies angiographiques. Ces observations restent néanmoins exceptionnelles en regard de la fréquence du SVCR.

La prise en charge thérapeutique de ces patients n'est pas consensuelle. L'abstention thérapeutique peut se discuter. La majorité des auteurs utilisent les inhibiteurs calciques (Nimodipine, Verapamil), par voie orale le plus souvent, mais parfois en intraveineux, sans que leur efficacité n'ait été établie (Hajj-Ali, *et al.* 2002, Nowak, *et al.* 2003, Zuber, *et al.* 2006). L'utilisation d'un inhibiteur de la

phosphodiesterase (Bouchard, *et al.* 2009) ou de sulfate de magnésium (Singhal 2004) a été rapportée. Les immunosuppresseurs ne doivent pas être utilisés, en revanche une corticothérapie est parfois introduite initialement dans des cas où la distinction avec une angéite cérébrale est difficile (Hajj-Ali, *et al.* 2002).

## **II. JUSTIFICATION ET OBJECTIFS DE L'ETUDE**

Comme le montrent les données de la littérature, la prise en charge des patients suspects d'angéite isolée du SNC est une situation difficile. Les données scientifiques sérieuses concernant les APSNC sont rares et leur valeur parfois limitée compte tenu de l'absence de critères diagnostiques validés et de la confusion qui peut exister avec d'autres vasculopathies cérébrales non inflammatoires. Sur le plan diagnostique la caractérisation récente du SVCR a été un progrès important, toutefois la spécificité de sa présentation clinique n'a, à notre connaissance, jamais été évaluée. Enfin, si les affections pouvant mimer une APSNC sont désormais bien connues peu de travaux ont été consacrés au problème du diagnostic différentiel des APSNC en pratique courante.

Le but de notre travail était d'étudier l'ensemble des dossiers de patients explorés au CHU de Nantes entre 2000 et 2008 pour suspicion de vascularite isolée du SNC avec les objectifs suivants:

- identifier les patients atteints d'APSNC et ceux présentant une vasculopathie cérébrale isolée d'une autre nature (SVCR, athérome intracrânien, autre vasculopathie primitive, vasculopathie secondaire à une affection infectieuse, inflammatoire ou néoplasique, atteinte d'origine thrombotique ou cardio-embolique ).

- décrire les caractéristiques clinico- radiologiques et évolutives respectives des patients atteints de SVCR et d'APSNC

- comparer les signes cliniques et para-cliniques observés chez les patients atteints de SVCR à ceux des autres angiopathies cérébrales de révélation aiguë et déterminer leur valeur diagnostique.

- à partir de ces éléments et de l'analyse de la littérature exposée précédemment proposer un arbre décisionnel d'aide au diagnostic des vasculopathies cérébrales inexplicées.

### III. PATIENTS ET METHODES

#### A. IDENTIFICATION DES CAS

Les cas ont été identifiés rétrospectivement à partir de deux recherches par mots clés, effectuées dans les bases de données du service de neuroradiologie et du laboratoire d'anatomopathologie dans la période de 2000 à 2008.

Ont ainsi été identifiés les patients ayant bénéficié d'une artériographie cérébrale dont le compte rendu comportait les termes « vascularite », « angéite », « artérite » ou « angiopathie » (n=55), ainsi que ceux ayant bénéficié d'une biopsie cérébrale ayant été codée comme « vascularite cérébrale » (n=7) (figure 1).

#### B. CRITERES D'INCLUSION

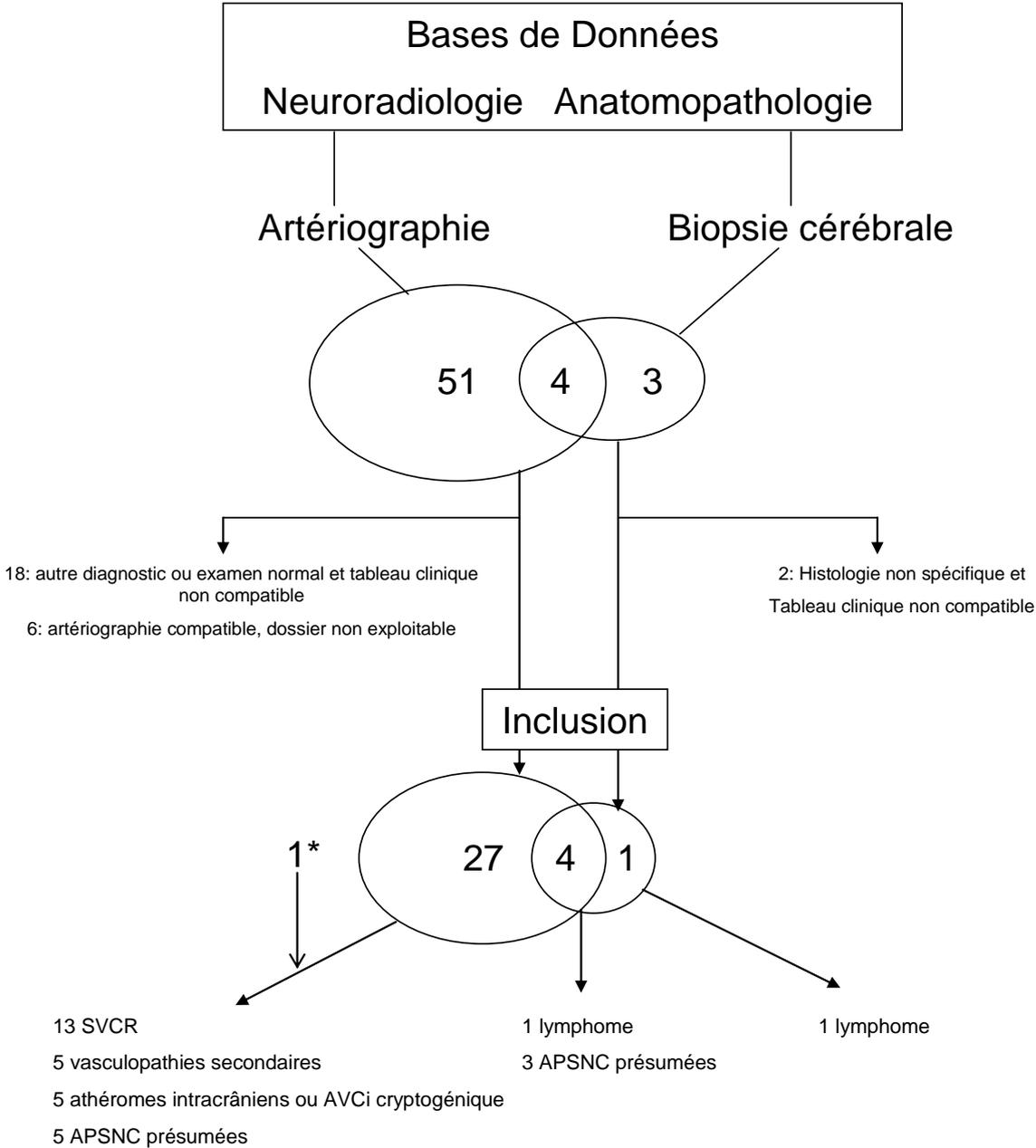
Ont été inclus dans cette étude, les patients présentant un tableau clinico-radiologique et/ou artériographique compatible avec une vascularite cérébrale, et/ou une biopsie cérébrale caractéristique, sans étiologie sous-jacente identifiable (au jour de l'artériographie et/ou de la biopsie).

Un tableau clinico-radiologique compatible avec une vascularite cérébrale était défini par l'existence de céphalées et/ou de signes de souffrance cérébrale focale, multifocale ou globale en rapport avec une atteinte cérébrale vasculaire et/ou inflammatoire mise en évidence par TDM et/ou IRM et ayant motivé la réalisation d'une artériographie et/ou d'une biopsie cérébrale dans l'hypothèse d'une vascularite.

Une artériographie cérébrale compatible avec une vascularite cérébrale était définie par l'existence de lésions artérielles sténosantes et/ou ectasiques (anévrismes fusiformes) et/ou d'irrégularité de calibre des vaisseaux intracrâniens, et/ou de défauts perfusionnels dans un ou plusieurs territoires vasculaires.

Une histologie caractéristique de vascularite cérébrale était définie par l'existence dans le tissu méningé et/ou cérébral, d'un infiltrat inflammatoire angiocentrique pénétrant la paroi vasculaire. Une histologie non spécifique signifiait l'absence de signe caractéristique de vascularite et de diagnostic alternatif. Les biopsies enregistrées sous le code « vascularite » mais présentant des anomalies non caractéristiques (infiltrat inflammatoire périvasculaire sans atteinte de la paroi vasculaire) ont été reclassées en histologie non spécifique. En l'absence de suspicion

clinique de vascularite ou d'artériographie compatible, deux de ces dossiers ont été exclus (Figure 1).



\*Patient évalué lors de l'étude et suspecté d'embolie de SVCR, artériographie non réalisée (angio-scanner).  
SVCR: Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible, APSNC: angéite primitive du système nerveux central  
AVCi: accident vasculaire cérébral ischémique cryptogénique

Figure 1: Schéma général de l'étude

### C. CRITERES D'EXCLUSION

Les patients ne présentant aucun des critères d'inclusion et/ou un dossier non exploitable ont été exclus.

### D. PARAMETRES ETUDIES

Les données épidémiologiques, cliniques et biologiques ont été recueillies par consultation des dossiers hospitaliers.

Pour chaque patient, l'ensemble de l'iconographie neuroradiologique a été ré-interprétée par un neuroradiologue senior (Dr Auffray-Calvier). Les données artériographies ont fait l'objet d'un recueil standardisé précisant pour chaque lésion artérielle, son territoire, sa localisation (proximale, moyenne ou distale) et son aspect (sténose et/ou ectasie ...), ainsi que l'évolution des anomalies dans le temps.

L'évolution et l'évaluation du handicap neurologique selon l'échelle de Rankin modifiée (Annexe 1) ont été déterminées par consultation des dossiers hospitaliers et/ou entretien téléphonique auprès des patients (Bonita, *et al.* 1988).

Les variables quantitatives sont décrites par leur moyenne et le rang (minimum-maximum), et les variables qualitatives par l'effectif et le pourcentage dans chaque modalité.

### E. CRITERES DIAGNOSTIQUES

Les diagnostics ont été établis à partir de critères issus de la littérature :

Le diagnostic d'**angéite primitive du SNC** a été retenu sur les critères suivants (Calabrese, *et al.* 1988, Woolfenden, *et al.* 1998 ; modifié) :

- 1 - Tableau clinique compatible avec une vascularite cérébrale : existence de signes de souffrance parenchymateuse cérébrale focale, multifocale ou globale.
- 2 - Lésion(s) cérébrale(s) compatible(s) visibles en IRM (lésions ischémiques et/ou hémorragiques et/ou inflammatoires).
- 3 - Evolution rapidement progressive et/ou à rechute et/ou existence de lésions cérébrales ischémiques anciennes.
- 4 - Absence de coagulopathie, d'affection emboligène, vasculaire, néoplasique, infectieuse ou inflammatoire identifiable.

*APSNC définie* : confirmation histologique du diagnostic

*APSNC probable* : argument(s) indirect(s) en faveur d'un processus inflammatoire: aspect IRM et/ou anomalie du LCR (> 10 éléments /mm<sup>3</sup>).

*APSNC possible* : absence d'argument en faveur d'un processus inflammatoire

Le diagnostic de **syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible** a été retenu sur les critères diagnostiques de l'angiopathie cérébrale aiguë bénigne (2<sup>e</sup> classification internationale des céphalées, (The International Classification of Headache Disorders: 2nd Edition 2004) :

- 1 - Céphalées récentes inhabituelles +/- signes de souffrance cérébrale
- 2 - Artériographie objectivant une vasculopathie cérébrale diffuse ( $\geq$  4 lésions artérielles (sténose et/ou ectasie) touchant 2 territoires distincts, avec au moins une lésion moniliforme.
- 3 - Absence d'hémorragie méningée par rupture anévrysmale
- 4 - Régression des céphalées et amélioration neurologique en 2 mois

Compte tenu de l'hétérogénéité des prises en charge trois sous groupes ont été établis :

*SVCR défini* : Régression des troubles neurologiques et des anomalies angiographiques sans corticothérapie

*SVCR probable* : Régression des troubles neurologiques et des anomalies angiographiques sous corticothérapie

*SVCR possible* : Régression des troubles neurologiques en 2 mois mais évolution des anomalies angiographiques non évaluable (imagerie non réalisée et/ou inadéquate).

Le diagnostic de **vasculopathie cérébrale secondaire** a été retenu sur les critères suivants :

- 1 - Tableau clinique compatible avec une vasculopathie cérébrale : signes de souffrance parenchymateuse cérébrale focale, multifocale ou globale.
- 2 - Lésion(s) cérébrale(s) compatible(s) en IRM (lésions ischémiques et/ou hémorragiques et/ou inflammatoires) et atteinte vasculaire démontrée par angiographie et/ou biopsie.
- 3 - Affection causale infectieuse, néoplasique, toxique ou inflammatoire.

Le diagnostic d'**athérome intracrânien** a été porté sur les critères suivants (Mazighi, *et al.* 2006; modifié) :

- 1 - Accident vasculaire cérébral ischémique (transitoire ou constitué) faisant découvrir des sténoses artérielles intracrâniennes persistant dans le temps, et
- 2 - Présence d'au moins 2 facteurs de risque cardiovasculaire<sup>2</sup>, ou d'une HTA essentielle ancienne sévère non traitée.
- 3 - Signes d'athérosclérose des troncs supra-aortiques et/ou d'un autre territoire (avec ou sans sténose) et de lésions ischémiques cérébrales anciennes.
- 4 - LCR normal.

Le diagnostic d'**AVC embolique cryptogénique** a été porté selon l'algorithme de diagnostic étiologique des infarctus cérébraux « SSS-TOAST » (Ay, *et al.* 2005):

- 1 - Artériographie objectivant une occlusion vasculaire compatible avec un thrombus sur artère saine, ou
- 2 - Reperméabilisation complète d'une artère antérieurement occluse, ou
- 3 - Accidents vasculaires ischémiques simultanés dans plusieurs territoires sans anomalie artérielle dans les territoires concernés<sup>3</sup>, et
- 4 - Absence d'affection emboligène ou de thrombophilie<sup>4</sup> et absence d'argument en faveur d'une autre étiologie.

#### F. COMPARAISON DES SVCR AUX AUTRES ANGIOPATHIES CEREBRALES DE REVELATION AIGUË

Ont été inclus pour la comparaison du SVCR aux autres angiopathies cérébrales de révélation aigue l'ensemble des patients présentant :

- des troubles neurologiques évoluant depuis moins de deux semaines motivant une consultation en urgence et
- une vasculopathie intracrânienne diffuse mise en évidence par angiographie cérébrale.
- absence d'étiologie identifiable au jour de l'angiographie.

---

<sup>2</sup> sexe masculin, age > 50 (homme) ou 60 ans (femme), diabète sucré, dyslipidémie, hypertension artérielle, obésité, tabagisme

<sup>3</sup> L'existence de défauts perfusionnels distaux dans les territoires atteints, sans anomalie des vaisseaux de moyen ou gros calibre était considérée comme un signe compatible avec des embols distaux et non comme une anomalie artérielle

<sup>4</sup> ETT, ETO, TP, TCA, Protéines C et S, antithrombine III normaux et absence d'anticorps anti-cardiolipine

Les patients ont été répartis en deux groupes ( Groupe 1 : SVCR, Groupe 2 : autres angiopathies) et trois types d'analyses ont été effectuées :

- Une comparaison des caractéristiques clinico-radiologiques initiales des deux groupes, en utilisant des tests non paramétriques : tests de Mann-Whitney pour les variables quantitatives, test exact de Fisher pour les variables qualitatives binaires et tests du chi<sup>2</sup> avec simulation pour les variables qualitatives à plus de deux modalités.

- Le calcul des sensibilités, spécificités et des valeurs prédictives (positives et négatives) des signes cliniques et paracliniques corrélés au diagnostic de SVCR

- Une analyse de la survie, qui a été représentée à l'aide de courbes de Kaplan-Meier. Pour la comparaison des évolutions entre les deux groupes à 3 mois un test du log-rank a été réalisé avec un risque  $\alpha$  de 5%.

## **IV. RESULTATS**

### **A. ANGEITES PRIMITIVES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL**

Le diagnostic d' APSNC a été retenu chez 8 patients). Il s'agissait de 5 femmes et 3 hommes dont l'âge moyen était de 44 ans (26-60). Une biopsie cérébrale a été réalisée dans 3 cas, apportant une preuve histologique chez un seul patient (Tableau 7, 8 et annexe 2).

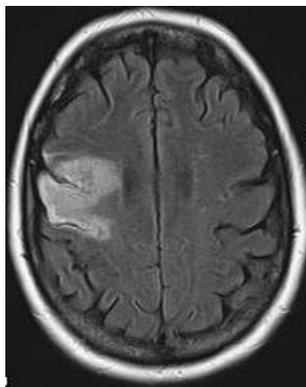
Tous les patients consultaient pour des troubles neurologiques brutaux ou évoluant depuis quelques jours (en moyenne 5 j (1-15)). Une patiente avait présenté un déficit neurologique transitoire 3 mois auparavant. Une patiente avait été explorée dans deux autres centres plus de 10 ans auparavant suite à deux épisodes neurologiques déficitaires transitoires.

L'imagerie cérébrale était toujours anormale et objectivait le plus souvent des anomalies d'origine vasculaire (6/8). Ces anomalies étaient multifocales et associaient le plus souvent des anomalies anciennes (5/6) (multiples hypersignaux, leuco-encéphalopathie vasculaire) et une ou plusieurs lésion(s) récente(s) (5/6). Chez ces patients, l'artériographie initiale était anormale dans 4 cas sur 6. L'aspect des lésions était très variable, allant d'une discrète lésion focale à des anomalies vasculaires franches et diffuses. Des arguments indirects en faveur de l'origine inflammatoire de l'atteinte vasculaire n'étaient retrouvés que chez 3 de ces 6 patients (méningite (cas n° 6), surdité corticosensible présumée auto-immune (cas n° 4), polyarthralgies avec

syndrome inflammatoire persistant (cas n° 5)). Parmi ces 6 patients, un seul a bénéficié d'une biopsie cérébrale, qui n'a pas retrouvé de lésions spécifiques.

Dans deux cas, l'atteinte cérébrale était purement « inflammatoire » : un patient présentait une lésion infiltrative prenant le contraste faisant évoquer un lymphome, une vascularite et/ou une encéphalite (cas n° 7) et le second présentait essentiellement un tableau de méningite subaiguë responsable d'une hypertension intracrânienne avec retentissement visuel (cas n° 8). Ces deux patients, dont l'artériographie cérébrale était normale, ont bénéficié d'une biopsie cérébrale (biopsie stéréotaxique pour le premier (à deux reprises), et biopsie lors d'une ponction ventriculaire évacuatrice pour le second). Dans le premier cas les deux biopsies ont mis en évidence un infiltrat lymphocytaire périvasculaire aspécifique. Dans le deuxième cas on notait autour de deux structures vasculaires un infiltrat lymphocytaire dense (CD3+,CD20-), pénétrant la paroi vasculaire, sans nécrose ni granulome ni cellules géantes.

Cinq des 8 patients ont été traités par corticoïdes et 3 par immunosuppresseurs (cyclophosphamide puis azathioprine (n=2) ou azathioprine (n=1) ). Les immunosuppresseurs ont toujours été utilisés en seconde intention ( Corticorésistance dans un cas, rechute après arrêt de la corticothérapie dans 2 cas (cas n° 7 et 4, après 3 et 12 mois de traitement respectivement ) ). Dans 1 de ces 3 cas (cas n° 5), l'immunosuppresseur ( cyclophosphamide ) a été instauré sans recours préalable à une biopsie cérébrale. Cette patiente présentait des signes extra-neurologiques. Elle a évolué défavorablement malgré ce traitement (3 nouveaux AVC en 9 mois, dont 2 sous cyclophosphamide (Figure 2)).

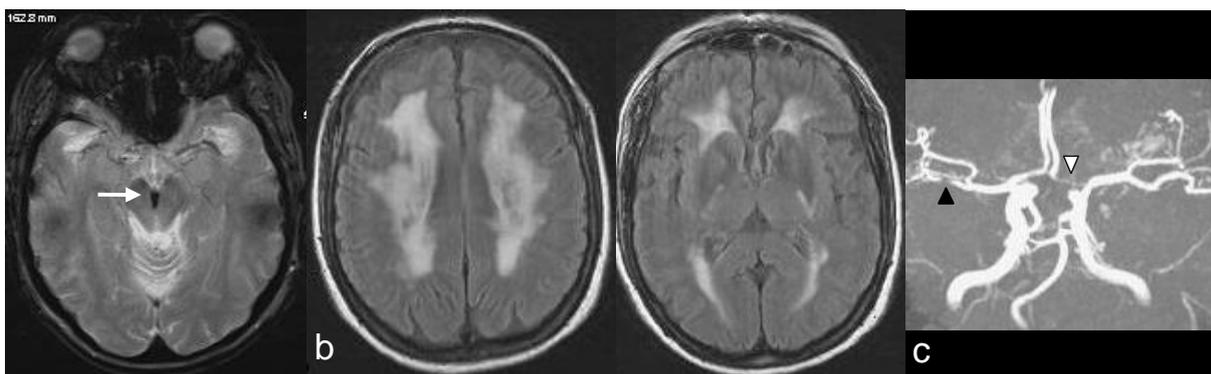


**Figure 2: Cas n°5, IRM cérébrale (FLAIR):**  
Infarctus cérébral sylvien superficiel gauche.

Aucun des 3 patients non traités n'a récidivé à ce jour. Contrairement aux 5 autres aucun de ces patients ne présentait de signe évocateur d'un processus inflammatoire (prise de contraste en IRM ou LCR normal ou atteinte extra-neurologique dysimmunitaire).

Une patiente de 26 ans présentait une vasculopathie intracrânienne inexpliquée révélée par un infarctus cérébral postérieur, sans nouvel épisode après 1,5 an de suivi. La seconde patiente présentait un infarctus cérébral inexpliqué plus de 10 ans après avoir présenté plusieurs épisodes déficitaires transitoires ayant révélé des lésions de la substance blanche.

La troisième malade (cas n° 3) présentait une leuco-encéphalopathie vasculaire découverte à l'occasion d'un hématome spontané du mésencéphale sans contexte d'hypertension artérielle (Fig 3). On retrouvait une vasculopathie cérébrale diffuse en artériographie, associée à des tortuosités vasculaires rétiniennes. Après plus de 5 ans de recul, son état clinique était parfaitement stable. En revanche plusieurs lésions artérielles proximales étaient apparues sur les angiographies successives (Fig 3c). Le père de cette patiente était décédé d'un coma brutal, sa nièce avait présenté un hématome cérébelleux inexpliqué à l'âge de 20 ans et sa fille était suivie pour une maladie de la substance blanche étiquetée sclérose en plaques. Ce phénotype ne concordait avec aucune maladie génétique caractérisée, néanmoins une analyse génomique à la recherche d'une maladie du collagène (de type COL4A1) a été sollicitée auprès d'un centre de référence



**Figure 3: Cas n°3, IRM cérébrale :**

(a) Echo de gradient: hyposignal mésencéphalique séquentiel d'un hématome (flèche).

(b) T2 FLAIR: leuco-encéphalopathie marquée respectant les fibres en U et les noyaux gris centraux.

(c) Angio-IRM du polygone de Willis: sténose pré-occlusive du 1er segment de l'artère cérébrale antérieure gauche (▷), et d'une branche de l'artère sylvienne droite (▶)

**Tableau 7 : APSNC, Caractéristiques initiales**

Cas	sexe	age	Délai	Clinique				IRM					Biologie		Artéριο	Biopsie	APSNC	
				Symptômes	Prodromes	Extra	FO	vasculaire		inflam			LCR	CRP				
								Seq	AVCi	HiC	HNS	PdC						GB
1, SB	F	40	1j	Aphasie + hémiparésie Dte	PF 25a, Dysarthrie 27a	-	NF	LIM	2	-	-	-	0	N	N	N	NF	possible
2, SO	F	26	1j	Aphasie, céphalée brutale	-	-	NF	LIM	1	-	-	-	0	N	N	+	NF	possible
3, JM	F	60	1j	Ill et vertiges	-	-	TVR	LEP	-	1	-	-	0	N	N	+++	NF	possible
4, PR	F	26	1j	Hémiplégie droite	AIT à M-3	Surdité AI	N	LIM	1	-	-	-	0	N	N	N/+N	non spé (M+14)	possible
5, FP	F	46	15 j	3 AIT VB	-	Arthralgies	NF	LIM	-	-	-	-	0	N	20	+	NF	possible
6, PN	H	44	4 j	Aphasie puis hémiparésie G, céphalées	-	-	NF	NA	x3	NA	NA	NA	150	0,83	N	+++	NF	probable
7, PT	H	41	1j	Crise puis aphasie	-	-	NF	-	-	-	-	++	20	0,72	N	N	non spé (j+12)	probable
8, SL	H	42	15 j	Crise puis aphasie, céphalées	-	-	OP	-	-	-	1	Mén +	90	0,85	N	N	vascularite (M+3)	définie

VB: VertebroBasilaire, PF: Paralyse faciale, Extra : atteinte extra Neurologique, TVR: tortuosités vasculaires rétinienne, OP : Oedème papillaire de stase, - : absence, N : normal, NF : non fait, NA : non applicable Seq : séquelles ( LIM: lésions ischémiques anciennes multiples, LEP : Leucoencéphalopathie vasculaire), AVCi : Infarctus cérébral récent, HiC : hémorragie intracérébrale, HNS : Hypersignal de la substance blanche non spécifique, PdC : prise de contraste, ++ : lésions cérébrale, Mén+ : prise de contraste méningée. Artéριο : artériographie : + : lésion unique et/ou peu marquée, +++ : lésions artérielles importantes et diffuses, LCR : GB : cytologie (leucocytes/mm3), Prot :protéinorachie (g/l)

**Tableau 8: APSNC, Traitement, évolution clinique et radiologique**

Cas	TTT initial		Evolution	Dernieres nouvelles		
	CT/ IS	autres		Séquelles	TTT	Suivi
1, SB	0	AAP	Pas de nouvel épisode	Oui (1)	0	30 M
2, SO	0	AAP	Pas de nouvel épisode	Oui (1)	0	18 M
3, JM	0	0	<b>M16:</b> Asymptomatique, occlusion de A1 G (ARM+A°): Abstention. <b>M33:</b> Asymptomatique, sténose ACM Dte (ARM+A°): Abstention.	Non	0	66 M
4, PR	CT	AAP	CTx12m <b>M14</b> (TTT=0): AIT, IRM stable, A°: irrégularité ACM, Bx négative --> CT+ AZA. <b>M48</b> (TTT=AZA): AIT? IRM stable, A° Normale --> poursuite AZA seul	Oui (3)	AZA	66 M
5, FP	CT HCQ	AAP	<b>M4</b> (CT 15mg/j): AVCi récent en IRM( asymptotique) --> CYCx6 <b>M9</b> (CT 9mg/j): AVCi récent en IRM (asymptotique) --> CYCx3 <b>M11</b> (CT 15mg/j) hémiplégie // AVCi, A°: 1 occlusion artérielle -->AZA	Oui (2)	CT 60mg AZA	9 M
6, PN	CT	Amox, AciV	Amélioration LCR et Artériographie à J15. CTx6m Pas de nouvel épisode	Oui (3)	0	36 M
7, PT	CT	0	<b>M4</b> (TTT=0): aggravation de la lésion IRM, Bx idem --> CT+CYCx6 puis AZA Réponse complète clinique et IRM	Non	CT 10mg AZA	18 M
8, SL	0	Diamox (HTIC)	<b>M3</b> HTIC sous diamox, PVS avec Bx (+) --> CTx21m Réponse complète clinique et IRM	Non	0	24 M

AIT : accident ischémique transitoire, A1 : Premier segment de l'artère cérébrale antérieure, ACM : artère cérébrale moyen

TTT: traitement, IS: immunosupresseurs, CT: Corticothérapie, HCQ: Hydroxychloroquine, AZA: Azathioprine, CYC: Bolus de Cyclophosphamide

AAP: antiagrégant Amox: amoxicilline AciV: Aciclovir, A°: Artériographie, Bx: Biopsie cérébrale, PVS: ponction ventriculaire soustractive, ARM : angio IRM

M=mois

## B. LE SYNDROME DE VASOCONSTRICTION CEREBRALE REVERSIBLE

### 1. **Caractéristiques des patients**

13 patients présentaient un tableau de SVCR, ce qui représente 40% de l'ensemble des patients et 46% de ceux ayant une angiographie pathologique.

Sept des 13 patients présentaient un SVCR défini, 2 un SVCR probable et 4 un SVCR possible. Le tableau clinico-radiologique était identique dans ces 3 groupes. Les observations sont résumées dans le tableau 12.

#### *a) Clinique*

Douze patients sur 13 étaient des femmes, âgées de 47 à 70 ans pour 11 d'entre elles. Chez une patiente de 21 ans, les troubles survenaient dans le post-partum. Ces patients présentaient un tableau de céphalées aiguës, souvent brutales et mimant une hémorragie méningée (77%) (Tableau 8).

S'y associait dans 54 % des cas, un déficit neurologique focalisé, généralement transitoire ou récupérant en quelques jours à semaines sans séquelles, et survenant toujours au décours ou lors de l'apparition des céphalées.

Cinq patients avaient présenté plusieurs accès de céphalées brutales avant l'admission. Chez 4 patients, elles étaient apparues au cours d'un effort (1 coït, 2 défécations, 1 effort non précisé). Chez 2 patients dont les céphalées étaient apparues au repos une ou plusieurs récurrences étaient survenues lors d'un effort.

#### *b) Paraclinique*

Tous les patients ont bénéficié d'une imagerie cérébrale, dont 12 d'une IRM (Tableau 10). Cette imagerie était généralement anormale (77%). L'aspect le plus souvent observé était une hémorragie cortico-méningée (HCM) de la convexité (54%), visible sous la forme d'un liseré hématique à la surface du cortex cérébral (Figure 4). Un accident vasculaire cérébral était mis en évidence dans un tiers des cas. Les lésions cérébrales étaient parfois multifocales (3 cas). Il s'agissait plus souvent d'hématomes de topographie lobaire et corticale (4/5). L'IRM cérébrale ne retrouvait aucune anomalie récente dans 23 % des cas.

Chez deux patients, la réalisation de plusieurs imageries cérébrales à la phase initiale objectivait l'apparition retardée des lésions (1 HCM survenue au cours de la TDM, 1 hématome lobaire apparu 4 jours après le début des troubles).

**Tableau 8: SVCR, Tableau clinique initial**

	n=13	DM <sup>3</sup>
Sexe Féminin	12 (92)	
Age (ans)	52.9 (21-71)	
Délai S>H <sup>1</sup>	3.7 (0-13)	
Délai S>A <sup>1</sup>	9.4 (2-26)	1
Durée hospitalisation <sup>1</sup>	15 (4-31)	
<b>Signes cliniques<sup>2</sup></b>		
- Céphalée	13 (100)	
Brutale	10 (77)	
Aiguë	2 (15)	
Non spécifié	1 (8)	
- Déficit focal	7 (54)	
Mnésique	1 (8)	
Phasique	2 (15)	
Sensitif pur	1 (8)	
Moteur	2 (15)	
Visuel	0 (0)	
Ataxie et/ou vertiges	1 (8)	
Déficit focal > 24h	5 (38)	
- Troubles de la vigilance	0 (0)	
- Confusion	2 (15)	
- Vomissements	5 (38)	
- Fièvre	0 (0)	
<b>Rankin</b>		
1	7 (54)	
2	3 (23)	
3	1 (8)	
4	1 (8)	
5	1 (8)	

<sup>1</sup> Délai S>H / S>A: nombre de jours entre les premiers signes et l'Hospitalisation / l'Artériographie [ moyenne (intervalle).]

<sup>2</sup> effectif (pourcentage)

<sup>3</sup> Données manquantes

**Tableau 9 : SVCR, Données biologiques**

<b>LCR</b>	n=10
Cytorachie (Cel/mm3)	4 (0-45)
Réaction méningée	1 (8%)
Protéinorachie (g/l)	0.51 (0.31-1.07)
<b>Sang</b>	n=11
Syndrome inflammatoire	3 (23%)
CRP (mg/l)	25 (0-200)

**Tableau 10 : SVCR, Imagerie Cérébrale**

DM

IRM et/ou TDM anormale <sup>1</sup>	10 (77)	
Parenchyme normal <sup>1</sup>	9 (69)	
Hémorragie cortico-méningée	7 (54)	
Hématome(s)	3 (24)	
0	10 (77)	
1	1 (8)	
2	1 (8)	
3	1 (8)	
Infarctus	1 (8)	
0 ou DM <sup>2</sup>	12 (92)	6
1	0 (0)	
2	1 (8)	
3	0 (0)	
Prise de contraste	0 (0)	3
Séquelles vasculaires	4 (31)	

<sup>1</sup> hors séquelles<sup>2</sup> DM: donnée manquante absence de séquence IRM de diffusion**Tableau 11 : SVCR, Artériographie**

DM

Nombre de lésions	12 (4-28)	3
Nombre de territoires	5 (2-7)	3
Tandem et/ou chapelet		
au moins un	12 (100)	
fréquence (%) <sup>1</sup>	59 (11-100)	
Ectasie		
au moins une	10 (83)	
fréquence (%) <sup>1</sup>	58 (0-100)	
Réversibilité		
prouvée	9 (69)	
indeterminée	4 (31)	

<sup>1</sup> rapport (nombre de lésion de ce type / nombre total de lésions), en % [moyenne des % (rang)]

DM : donnée manquante

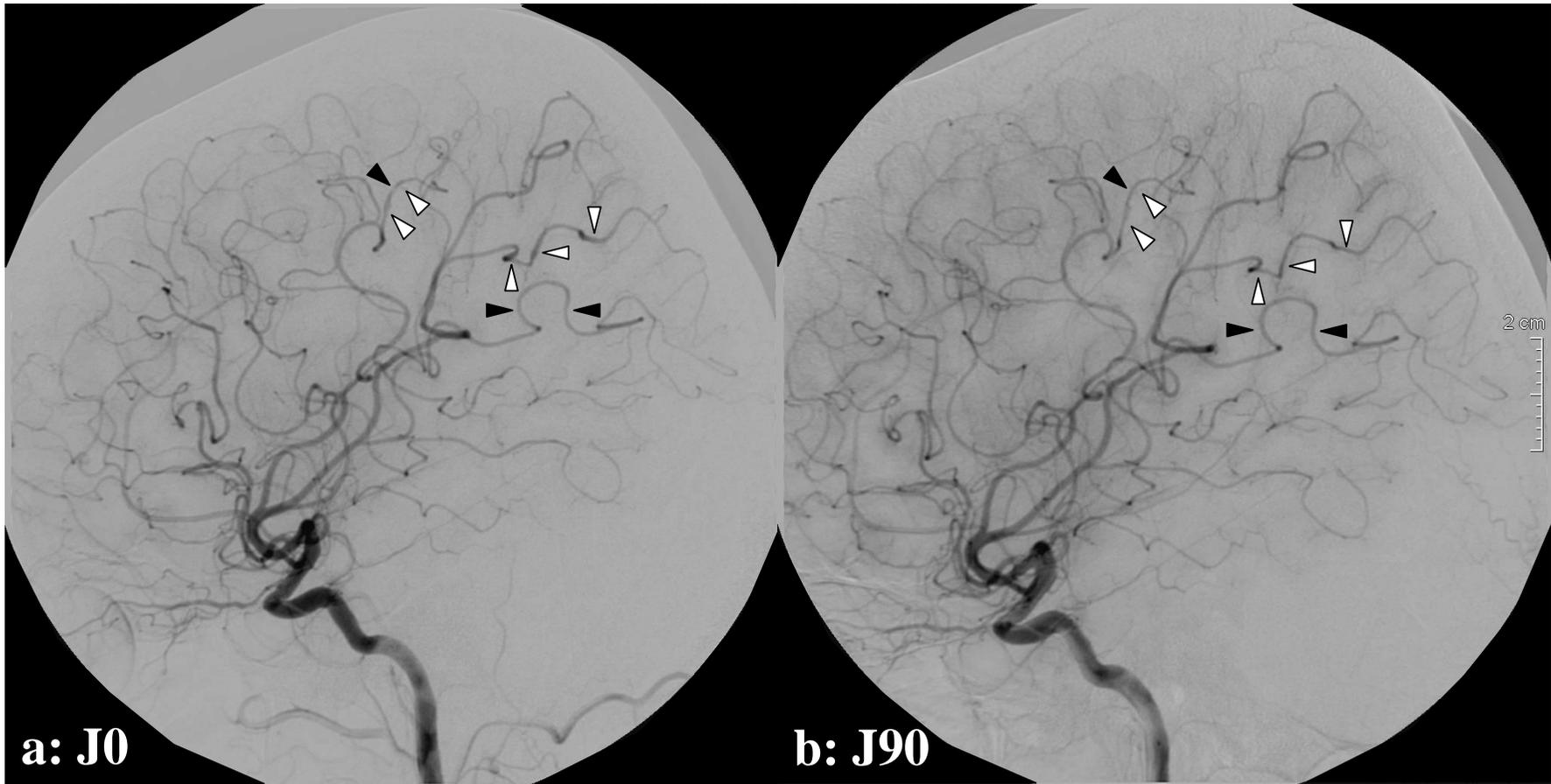


**Figure 4: Scanner cérébral sans injection:**  
Hyperdensité spontanée des sillons corticaux en pariétal gauche (→), traduisant une hémorragie cortico-méningée.

Douze patients ont été explorés par artériographie (Tableau 11). Dans tous les cas, il existait de multiples lésions artérielles (en moyenne 12 [4-28]), touchant plusieurs territoires (en moyenne 5 [2-7]). Les lésions étaient constituées de sténoses (100%) et/ou de dilatations (83%), souvent multiples (figure 5), allant de lésions en tandem à un aspect d'artère moniliforme. Il n'existait pas de corrélation statistiquement significative entre l'aspect artériographique (type et topographie des lésions) et le délai entre le début des troubles et l'examen (non figuré).

Huit patients ont bénéficié d'une angio-IRM à la phase initiale, mettant en évidence les lésions artérielles multifocales dans seulement 5 cas.

A noter que si aucun patient ne présentait de dissection artérielle associée au SVCR, 3 étaient porteurs d'une vasculopathie à risque (2 dysplasies fibromusculaires, 1 boucle-plicature carotidienne)



**Figure 5: SVCRA, artériographie cérébrale** (incidence latérale) :

(a) Succession de sténoses (▶) et d'ectasies (▷) sur 3 branches distales du territoire sylvien

(b) Régression spontanée des lésions à 3 mois.

**Tableau 12: Syndromes de Vasoconstriction Cérébrale Réversible**

	$\Delta$	S. Neuro	S. Extra Neuro	TDM IRM	aIRM	ART	CRP	LCR	Evolution initiale	Contexte / Bilan / Evolution	TTT	Régression*	Evolution
1	F,59 7j	Céphalée aiguë Déficit	Rash	IRM HCM	NF	+++	200	NF	Indolence Récupération	Sd inflammatoire et Rash régressifs. Enquete infectieuse négative. Virose ?	0	Partielle (AaM4)	M18: AS
2	F,47 1j	Céphalée brutale	-	IRM Normal	+++	+++	NF	Normale	Indolence	ras	ICa	Partielle (aaM2) Complete (aaM6)	M98: SF
3	F,66 13j	Céphalée brutale	-	IRM HCM	+++	++	N	Normale	Indolence	ras	CTC x5m	Partielle (aAM1, aaM4) Complete (aaM10)	M5: SF
4	F,56 2j	Céphalée brutale Déficit	-	IRM 3 HIC	NF	+++	55	Normale	Indolence Séquelles	Dysplasie fibro-musculaire Cint DG, vertebrale et rénale	ICa, CTC (M3)	Complete (AAM3)	M24: AS
5	F,58 4j	Céphalée brutale	-	IRM HCM 2 $\mu$ AVCi	+++	+++	19	P=0,53	Indolence	2 h après un choc émotionnel Méningiome caverneux G	0	Partielle (aaM5)	M14: SF
6	H,21 5j	Céphalée brutale	-	IRM Normal	+++	NF	N	Normale	Indolence	Cannabis, Stupéfiants.Céphalée brutale lors d'un effort	Ica	Partielle (aaM3)	M3: SF
7	F,50 5j	Céphalée brutale	-	IRM HCM	Normale	++	N	NA	Indolence	Choc émotionnel. 2e SVCR avec surdité brutale -50dB rétrocochléaire après l'ART de contrôle (douleur ?)	0	1:Partielle (AAM9) 2:Partielle (aaM4)	M23: SF
8	F,62 1j	Céphalée aiguës Déficit	-	TDM Normal	NF	+++	N	P=0,65	Hémiplégie à J+4 (1 HIC)	ras	ICa CTC x11m	Partielle (AAM4)	M53: Séq (mR=3)
9	F,71 9j	Céphalée brutale Déficit	-	TDM HCM	NF	+++	N	P=0,69	Séquelles	Céphalée + aphasie, lors d'une défécation. Athic et boucle/plicature Cint DG	CTC 3sem	Partielle (AaM8)	M22: Séq + SF (mR=2)
10	F,54 1j	Céphalée brutale	-	IRM Normal	++	+++	N	Normale	Indolence	Stress, céphalée brutale lors d'un coît	ICa	NA	M36: SF
11	F,28 <1j	Céphalée brutale	-	IRM HCM	NF	++	NF	NF	Indolence	J8 post Partum, Bromocriptine 1 an après: nouvelle grossesse, sans Bromocriptine. Pas de récidence.	0	NA	M36: AS
12	F,59 <1j	Céphalée déficit	Douleur Thorax	IRM HCM	Normale	+++	N	Normale	Indolence Récupération	Dysplasie fibro-musculaire Cint D et G	0	NA	M85: SF
13	F,57 <1j	Céphalée brutale Déficit	-	IRM HCM 1 HIC	Normale	+++	N	C=45 (100%Ly) P=1,07	Indolence Récupération	Céphalée brutale lors d'une défécation Découverte VIH (T4=500/mm3)	0	NA	M9 : AS

aIRM: angio-IRM, ART: Artériographie conventionnelle, HCM: hémorragie cortico-méningée, HIC: hématome intracérébral Cint: Carotide interne

\*\* AA= Comparaison 2 Artériographie, Aa= artériographie initiale et aIRM ou aTDM de contrôle, aA= aIRM/aTDM initial et artériographie de contrôle, aa= aRM/aTDM initial et de contrôle. MX= délai de X mois entre les 2 examens

NF= Non Fait. NA=Non Applicable Ica: inhibiteurs calciques, CTC: corticothérapie SF: signes fonctionnels (céphalées, troubles de la concentration etc) sans séquelle neurologique objective, mR : score de rankin modifié

Définis

Probables

Possibles

## **2. Eléments déclenchants ou associés**

Un seul patient ne consommait ni substance toxique ni médicament. Chez un patient, le SVCR était imputable à la prise de cocaïne et de subutex. Chez une patiente, il survenait en post-partum, sous bromocriptine. Chez les 11 autres patients, on retrouvait de nombreuses prises médicamenteuses (nombre moyen de molécule par patient = 3 [1-5]). Il s'agissait essentiellement de médicaments cardiovasculaires. La classe la plus représentée était les bêta-bloquants (6 patients (46%)), utilisés dans des indications diverses (2 glaucomes chroniques, 2 troubles du rythme, 2 HTA). Aucun patient ne prenait de vasoconstricteurs nasaux. Une seule patiente était traitée par inhibiteur de recapture de la sérotonine.

Chez 4 patients était signalé un stress psychologique récent. Dans 2 cas les céphalées aiguës étaient apparues au décours immédiat d'un choc émotionnel (décès d'un proche, témoin d'une tentative d'enlèvement), avec un délai de quelques heures.

Une patiente présentait un tableau évocateur de virose (exanthème maculopapuleux associé à un syndrome inflammatoire, d'évolution spontanément favorable). Deux autres patients présentaient un syndrome inflammatoire biologique isolé (élévation modérée de la CRP et hyperalpha-2-globulinémie).

## **3. Traitement et évolution**

Chez 6 des 13 patients, la prise en charge a été exclusivement symptomatique. Cinq patients ont été traités par inhibiteur calcique et 4 ont reçu une corticothérapie. Lors du séjour, un seul patient s'est aggravé sur le plan neurologique (hémiplégie à J4) et deux ont présenté une thrombose veineuse profonde. L'évolution clinique était favorable en une à deux semaines (régression des céphalées, absence de nouvel événement vasculaire). La durée moyenne d'hospitalisation était de 15 jours. Sur les 5 patients ayant présenté un déficit focalisé persistant, 3 gardaient des séquelles en fin de séjour et ont dû être transférés en service de soin de suite. Une patiente a dû être réhospitalisée devant la survenue d'un syndrome confusionnel aigu après 3 semaines de corticothérapie à forte dose.

Avec un recul moyen de 33 mois (3-98), l'évolution clinique était favorable chez tous les patients. Toutefois 2 patients gardaient un déficit neurologique séquellaire et parmi les 11 patients ne présentant pas de séquelle objective, 7

signalait des troubles fonctionnels non spécifiques persistant depuis l'épisode de SVCR, à type de céphalées intermittentes le plus souvent, parfois de troubles visuels ou de l'attention. Ces symptômes étaient parfois présents plusieurs années après l'épisode. Enfin une patiente a présenté un nouvel épisode de SVCR compliqué de surdité au décours immédiat d'une artériographie de contrôle réalisée 9 mois après le premier épisode.

La régression des lésions artérielles était objectivée chez 9 patients (69%), dont 4 par artériographie (figure 5) et 5 par imagerie non invasive. Une disparition complète des anomalies artériographiques n'était observée que dans un cas. Les trois autres patients ayant bénéficié d'une artériographie de contrôle présentaient des lésions résiduelles (à M+1, M+4 et M+9). De la même manière, l'imagerie non invasive montrait souvent des images résiduelles, disparaissant parfois secondairement (Tableau 12). Chez 4 patients, la régression des lésions artérielles ne pouvait être affirmée. Dans 2 cas, les lésions initiales n'étaient pas visibles sur l'imagerie non invasive et le patient n'a pas subi d'artériographie de contrôle, compte tenu de l'évolution clinique favorable. Dans un cas, l'imagerie non invasive de contrôle n'était pas comparable à l'examen initial. Un seul patient n'a eu aucune imagerie vasculaire de contrôle.

#### **4. SVCR versus autres angiopathies de révélation aiguë**

Parmi les 33 patients de l'étude, 24 présentaient une vasculopathie cérébrale de révélation aiguë. Chez ces patients, le diagnostic final était celui de SVCR dans 13 cas (groupe 1) et d'une angiopathie cérébrale d'autre nature dans 11 cas (4 vasculopathies secondaires, 3 athéromes intracrâniens, 1 AVC inexpliqué, 3 possibles APSNC) (groupe 2).

L'analyse univariée montre que, dès l'admission aux urgences, plusieurs éléments cliniques et radiologiques semblent prédictifs du diagnostic de SVCR (tableau 12).

Sur le plan clinique, les céphalées brutales, l'absence de déficit neurologique et un faible score de Rankin (<3) sont significativement associés au diagnostic de SVCR. Le caractère modéré des céphalées, l'existence d'un déficit moteur, son caractère persistant et les troubles de conscience semblent plus fréquents en cas d'angiopathie autre, malgré l'absence de significativité statistique.

**Tableau 12 : SVCR versus autres angiopathies**

Variable	SVCR (groupe 1) <sub>DM</sub>	Autre (groupe 2) <sub>DM</sub>	p		
Sexe ratio	1/12	3/8	0.30		
Age	52.9 (21-71)	48.6 (26-60)	0.19		
DSH	3.7 (0-13)	3.3 (0-17)	0.42		
DSA	9.4 (2-26)	10.0 (1-25)	1		
Durée H°	15 (4-31)	20 (7-38)	0.42		
<b>Céphalées</b>	<b>13 (100)</b>	<b>8 (73)</b>	<b>0.08</b>		
<b>brutale</b>	<b>10 (77)</b>	<b>2 (18)</b>	<b>0,01*</b>		
aiguë	2 (15)	4 (36)			
non spé	1 (8)	2 (18)			
aucune	0 (0)	3 (27)			
<b>Déficit Focal,</b> dont :	<b>7 (54)</b>	<b>11 (100)</b>	<b>0.02*</b>		
moteur	2 (28)	8 (73)	0.17		
phasique	2 (28)	5 (45)	0.49		
sensitif	1 (8)	0 (0)	0.38		
visuel	0 (0)	2 (18)	0.49		
ataxie/vertige	1 (14)	2 (18)	0.76		
mnésique	1 (14)	0 (0)	0.38		
Déficit Focal>24h	5 (71)	10 (91)	0.53		
Fièvre	0 (0)	3 (27)	0.08		
Vomissement	5 (38)	5 (45)	1		
Tr Conscience	2 (15)	6 (55)	0.08		
<b>Rankin</b>			<b>0.04*</b>		
<b>1 à 2</b>	<b>10 (77)</b>	<b>3 (27)</b>			
<b>3 à 5</b>	<b>3 (23)</b>	<b>8 (73)</b>			
<i>Imagerie cérébrale</i>					
Anormale	10 (77)	11 (100)	0.22		
<b>HCM</b>	<b>7 (54)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0.006*</b>		
<b>AVC</b>	<b>4 (31)</b>	<b>11 (100)</b>	<b>0.0006*</b>		
Hématome(s)	3 (33)	4 (36)	0,66		
<b>Infarctus</b>	<b>1 (8)</b>	<b>7 (64)</b>	<b>0,02*</b>		
Séquelles vasculaires	4 (31)	4 (36)	1		
<i>Artériographie</i>					
Lésions	12 (3-28)	3	10 (4-28)	2	0.57
Territoires	5 (2-7)	3	5 (2-7)	2	0.97
<b>Tandem ou chapelet (%)</b>	<b>59 (11-100)</b>		<b>27 (0-83)</b>		<b>0.01*</b>
<b>Ectasies (%)</b>	<b>58 (0-100)</b>		<b>24 (0-100)</b>		<b>0.04*</b>
CRP	25 (0-200)	2	78 (0-350)		0,34
Inflammation	3 (23)	2	4 (36)		1
Méningite	1 (8)	3	3 (27)	2	0.30
Cyto LCR	4 (0-45)	3	274 (0-1800)	2	0.19
Prot LCR	0.51 (0,31-1,07)	3	1.07 (0,24-4,52)	2	0.59
Prot LCR > 0.5	4 (31)	3	5 (45)	2	0.66

AVC : accident vasculaire cérébral (hématome ou infarctus), DM : donnée manquante

HCM : hémorragie cortico-méningée

CytoR : Cytorachie (GB/mm3), ProtR : protéinorachie (g/l),

\* seuil de significativité statistique : p<0.05

Sur le plan radiologique, les hémorragies cortico-méningées sont fortement évocatrices de SVCR, de même que l'absence de lésion parenchymateuse. A l'inverse, les infarctus cérébraux sont plus fréquents dans le groupe 2.

Enfin, sur le plan angiographique, si la répartition des lésions est comparable dans les deux groupes, les lésions avec composante ectasique ou faites d'une succession de sténoses et/ou de dilatations sont plus fréquentes en cas de SVCR.

Les valeurs diagnostiques des éléments évocateurs de SVCR devant une angiopathie cérébrale de révélation aiguë sont précisées dans le Tableau 13.

**Tableau 13: Valeur diagnostique des signes de SVCR**

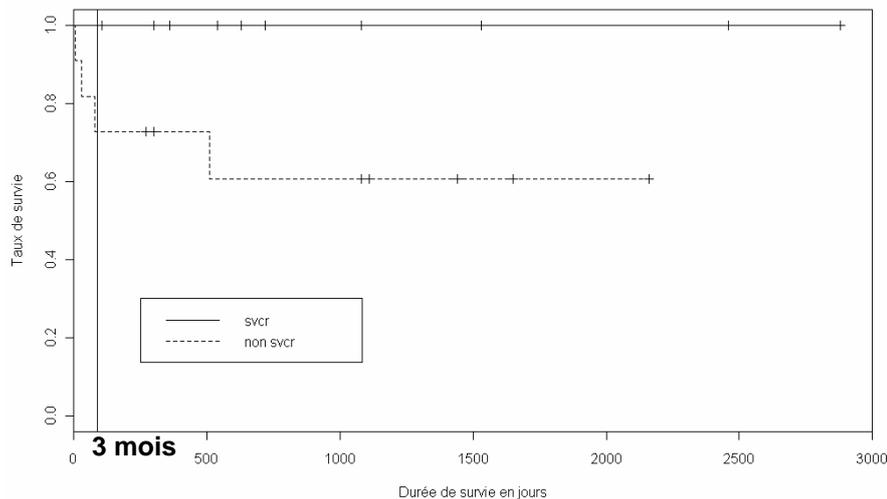
	%	Se	Sp	VPP	VPN
Céphalées	100	27	62	100	
Céphalées aiguës et/ou brutales	92	45	67	83	
Céphalées brutales	77	82	83	75	
Absence de déficit focal	46	100	100	61	
Absence de trouble de Conscience	85	54	69	75	
Rankin < 3	73	77	73	77	
IRM normale	23	100	100	52	
HCM	54	100	100	67	
Absence d'AVC	69	100	100	73	

HCM : hémorragie cortico-méningée

AVC : accident vasculaire cérébral (hématome ou infarctus)

L'évolution initiale était favorable dans la majorité des cas dans un délai de 15 jours après l'admission, à l'exception de 3 patients (un du groupe 1 et deux du groupe 2) qui se sont aggravés sur le plan neurologique dans cette période (accident vasculaire cérébral).

A 3 mois, la situation clinique s'était améliorée chez tous les patients du groupe 1 alors qu'il existait une mortalité significative chez les patients du groupe 2 (figure 6). Les patients décédés présentaient tous une vasculopathie cérébrale secondaire à une affection générale évolutive (néoplasie, infection). Sur le plan radiologique, 7 patients du groupe 2 ont bénéficié d'une imagerie vasculaire de contrôle, qui objectivait une amélioration des lésions dans 2 cas (un AVC présumé embolique et une probable ACNS [Cas n° 6]).



**Figure 6** : probabilité de survie en fonction du diagnostic final :

Surmortalité significative dès 3 mois dans le groupe 2 (----) (test du log rank,  $\alpha=5\%$ ,  $p=0.046$ )

### C. ANGEITES ET ANGIOPATHIES CEREBRALES SECONDAIRES

Chez 7 patients, la vasculopathie cérébrale révélait une autre affection : 4 néoplasies (2 cancers solides polymétastatiques ; 1 carcinome neuro-endocrine, 1 cancer bronchique à grandes cellules) et 2 lymphomes cérébraux), 1 méningo-encéphalite à pneumocoque, une microangiopathie thrombotique (possiblement infectieuse) chez une patiente immunodéprimée (allogreffe de moelle) et 1 périartérite noueuse. Les observations sont résumées dans le tableau 14.

Dans tous les cas, le diagnostic de l'affection causale n'a été porté qu'après l'apparition de l'atteinte cérébrale. Dans 5 cas, le tableau neurologique et/ou général était bruyant et l'étiologie de la vasculopathie cérébrale était identifiée facilement dans un délai relativement court (moins d'un mois). Le pronostic était mauvais puisque 4 de ces patients sont décédés, dont 3 en moins de 3 mois.

Chez les deux patients atteints de lymphome cérébral, le diagnostic était difficile (Tableau 14b).

Le premier patient présentait un tableau neurologique lentement évolutif, associé à des lésions cortico-sous-corticales et une sécrétion intrathécale d'IgA kappa. L'artériographie cérébrale mettait en évidence des lésions artérielles rolandiques et précentrales à type d'alternance de sténoses et de dilatations, compatibles avec une angéite cérébrale, mais la biopsie cérébrale mettait en évidence un lymphome B de bas grade. Le diagnostic a été porté plus de 3 ans après l'apparition des troubles.

Le second cas était celui d'une patiente greffée rénale ayant présenté une lésion cérébrale d'allure tumorale. La biopsie ne retrouvait pas de prolifération suspecte mais un infiltrat inflammatoire de la paroi artérielle, essentiellement mononucléé, avec cellules épithélioïdes, compatible avec une vascularite. La patiente était traitée par corticoïdes dans l'hypothèse d'une forme pseudo-tumorale d'APSNC, avec une très bonne réponse initiale. La dégradation à la décroissance des corticoïdes a fait réaliser une nouvelle biopsie cérébrale qui affirmait cette fois le diagnostic de lymphome B de haut grade.

#### D. ATHEROME INTRACRANIEN ET AVCi CRYPTOGENIQUES

L'hypothèse d'une vascularite cérébrale a été discutée chez 5 patients pour lesquels le diagnostic final était celui d'athérome intracrânien ou d'AVCi embolique cryptogénique (tableau 15). Tous ces patients ont présenté un AVCi constitué et ont bénéficié d'un bilan neuroradiologique qui a fait suspecter une vascularite devant la mise en évidence d'infarctus dans plusieurs territoires (n=3) et/ou de lésions artérielles intracrâniennes multiples sans sténose athéromateuse cervicale (n=4). Ces patients ont tous bénéficié d'une artériographie cérébrale et d'une ponction lombaire mais aussi de diverses explorations générales (bilan immunologique, infectieux, TDM thoraco-abdominale, biopsie d'artère temporale, PET-TDM...) et 2 ont été traités par corticoïdes pendant 6 mois. L'aorte abdominale et les artères des membres inférieurs n'ont été explorées par doppler que dans 1 cas.

**Tableau 14 : Vasculopathies cérébrales secondaires**

a	Δ <sup>1</sup>	S. Neuro	S. extra-neuro	Imagerie	Artério <sup>2</sup>	CRP <sup>3</sup>	LCR <sup>4</sup>	Evolution initiale	Eléments diagnostics	Traitement	Evolution	Diagnostic
A1	F,43	Céphalée <24h brutale Déficit	Néant	TDM 2 Infarctus récents	+++	350	C=1800(80%PN) Prot=4,52g/l hypoglycorachie	J+1: Fièvre, PL+AB. J+2 AVCi étendu	Hémoculture + à <b>Pneumocoque</b>	AB	Décès J+6	<b>Méningite à Pneumocoque</b>
A2	F,49	Céphalée <24h aigue Déficit	Néant	TDM 1 Hématome	+++	187	NF	J+7 : Microangiopathie Thrombotique	LAL allogreffée x 18 mois. Hypogammaglobulinémie (<1g/l) Enquête infectieuse négative. Moelle normale puis mégaloblastose	15 Echanges Plasmatiques, MMF, CTC, AV, vit B12	Décès M+17	<b>MAT d'origine infectieuse et/ou carentielle</b>
A3	H,56	Céphalée 7j aigue Déficit	Fièvre résistante aux AB	TDM 2 Hématomes	+++	200	C=520 (77%PN) Prot=1,91g/l hypoglycorachie	TTT AB + AV J10: Fièvre et Sd inflammatoire persistants.	TDM: Lésions poumons et surrénales Bx: <b>K à grdes C</b>	Aucun	Décès M+3	<b>Méningite décapitée ou carcinomateuse</b>
A4	F,51	Céphalée <24h aigue Déficit	Néant	TDM 1 Hématome	+++	NF	NF	J+6: Fièvre J+15:Sd d'Activation Macrophagique	TDM: Lésions poumons, ganglions, foie, surrénales Bx: <b>K Neuroendocrine de Ht Grade</b>	Aucun	Décès J+30	<b>Carcinome Neuroendocrine Disséminé avec SAM</b>
A5	F,64	Céphalée 20j aigue Déficit	HTA 198/98 puis choc / hémopéritoine	TDM 2 Infarctus récents	N	30	C= 35 (100% L) Prot=0,94g/l normoglycorachie	J0: Laparotomie. J15: Sd infl modéré persistant	<b>Artério rénale et digestive: Peri-artérite noueuse</b>	CTC+CYC puis AZA	M+8: crise partielle sur sequelle M+20: RC	<b>Péri-artérite Noueuse</b>

<sup>1</sup> Δ: durée des troubles <sup>2</sup>+++ : Multiples lésions sténosantes et/ou alternances sténoses et dilatations, N: Normal <sup>3</sup> CRP: mg/l <sup>4</sup> C: cytologie [leucocytes/mm3] PN: Polynucléaires neutrophiles L: Lymphocytes, AB: Antibiothérapie, AV: Aciclovir, AZA: Azathioprine, Bx: Biopsie, CTC: Corticothérapie, CYC: Cyclophosphamide, LAL: leucémie aigue lymphoblastique, NF : Non Fait, MMF: Cellcept, K: Carcinome, MAT : microangiopathie thrombotique SAM : Syndrome d'activation macrophagique

b	Contexte	Δ	S. Neuro	IRM initial	LCR	Biopsie	Diagnostic initial	Evolution	Aggravation secondaire	Ex complémentaires	Biopsie
A6	F, 62	0	Syndrome parkinsonien atypique	Hypersignaux SB bifrontale et PdC cortico-piale	C=0 P=0,82 (IgAk)	NF	0	Ldopa: Perdue de vue pendant 3 ans.	+ 3 ans : Crise convulsive	IRM: ↑ lésions Artériographie cérébrale: <b>vasculopathie</b>	<b>LMNH B de Bas Grade</b>
A7	F, 71	Greffe rénale	6m Hémiparésie	Lésions hémisphériques droites en cocarde	NF	<b>vascularite*</b>	APCNS	Corticothérapie: nette amélioration clinico-radiologique	+ 6 mois : majoration du déficit	IRM: ↑ lésions Artériographie: non faite	<b>LMNH B de Haut Grade</b>

SB: substance blanche, PdC: prise de contraste, LMNH : Lymphome malin non hodgkinien, NF: non fait C : cytologie, P : Protéinorachie, \* infiltrat inflammatoire de la paroi artérielle, avec cellules épithélioïdes

**Tableau 15 : Athéromes intracrâniens et AVCi Cryptogéniques**

Cas	FdRCV					Clinique				IRM		Vaisseaux cérébraux suivi (TOF)			Signes d'athérome			Cardio		Recul	
	DS	DL	HTA	Tab	autre	D	Céph	Déficit	LCR	AVCi	autre	TOF	Artério	(TOF)	Artério	Doppler	autre	Echo	Holter		
C1 <sup>1</sup>	F,45	-	+	-	+	VIH, VHC	7	++	V	N	VB ACPdg	0	N	DD-ACPdg	nf	-	-	-	N	N	1 an
C2 <sup>1</sup>	F,55	-	+	-	+	TVS- MS	17	-	C L M V	N	VB ACPg ACMg	Sq Isch	+	DD-ACAdg, Oc-ACPg	Reperm ACPg partielle	-	-	-	N	nf	5 ans
C3 <sup>2</sup>	F,60	-	+	+	-	-	<1	-	L M	N	ACMg	LeuAr Sq Isch	+	St-ACPdg St-ACMg	TOF M5 id	Bu	-	Calcif., rétine	N	nf	1 an
C4 <sup>2</sup>	H,40	-	+	-	+	EPI	7	-	M	N	ACMd	Sq Isch	+	St-ACAdg St-ACMdg St-ACPg	TOF M5 id	Bu+Si	AthNS	Aorte abdo	N	nf	4 ans
C5 <sup>2</sup>	F,51	-	-	++*	-	-	1	+	M FP	N	nf	Oedeme LeuAr Sq Isch	+	St-ACAdg St-ACMdg St-ACPdg	TOF M3 id	-	-	-	HVG+ lao	N	6 ans

<sup>1</sup> AVC ischémique embolique cryptogénique, <sup>2</sup> Athérome Intracrânien

\* HTA maligne, révélatrice. +: Présent ou pathologique, -: Absent, N: Normal, nf: non fait, FdRCV : facteurs de risque cardiovasculaire

DL: Dyslipidémie, DS: Diabète sucré, Tab: Tabagisme, EPO: Erythropoïétine, TVS-MS: Thrombose veineuse superficielle au membre supérieur, EPI: Embolie pulmonaire inexpliquée

D: Délai, Céph: céphalées, Déficit: V=Visuel, C=Cognitif, L=Langage, M=Moteur, FP=Fosse Postérieure, AVCi: infarctus récent en diffusion, LeuAr: Leucoaraïose, Sq Isch: séquelles d'ischémie,

DD: Déficits perfusionnels Distaux, Oc: Occlusion, St: Sténose(s), VB=vertébro-basilaire, ACA/M/P=Artère Cérébrale Antérieure/Moyenne/Postérieure, d: droite, g: gauche

Bu: Bulbe Carotidien, Si: Siphon Carotidien, AthNS: Athérome Non Sténosant, Calcif.: calcification artérielles (TDM cérébrale), rétine: artériosclérose rétinienne. TOF: angiIRM du polygone de Willis.

Reperm: reperméabilisation, Echo: Echographie cardiaque Transthoracique et Transoesophagienne. IAo: insuffisance Aortique, HVG: hypertrophie ventriculaire gauche, Holter: Holter rythmique

## V. DISCUSSION

Dans notre étude rétrospective, 75% des patients suspects d'angéite isolée du SNC souffraient en réalité d'une autre affection. Dans 50% des cas, il s'agissait d'un syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible.

Les caractéristiques épidémiologiques de nos patients atteints de SVCR concordent avec les données de la littérature (Calabrese, *et al.* 2007a, Call, *et al.* 1988, Chen, *et al.* 2008, Chen, *et al.* 2006, Ducros, *et al.* 2007). On retrouve la nette prédominance féminine, la survenue lors de la 5<sup>e</sup> décennie dans les 11 cas féminins hors post-partum, le lien avec les stupéfiants et le post-partum chez les sujets jeunes. Cliniquement, le principal symptôme était les céphalées brutales. Les lésions observées en IRM étaient également comparables aux données de la littérature, l'image la plus fréquemment observée étant l'hémorragie cortico-méningée alors que le parenchyme cérébral était le plus souvent indemne<sup>5</sup>. Plusieurs différences par rapport aux 3 séries publiées doivent cependant être soulignées.

Le premier point est que chez la plupart de nos patients, aucun facteur déclenchant n'était retrouvé. Dans leur étude prospective, Ducros *et al.* ont attribué les troubles à un agent vasoconstricteur dans 53% des cas survenant chez la femme en dehors du post-partum (Ducros, *et al.* 2007). Les molécules les plus incriminées étaient les IRS (29%) et les vasoconstricteurs nasaux (21%). Dans notre série, seule une patiente était sous antidépresseur et aucune ne prenait de vasoconstricteur. La classe médicamenteuse la plus fréquemment consommée chez nos patientes était les  $\beta$ -bloquants. Ceci n'a à notre connaissance jamais été rapporté. Ces discordances suggèrent que les causes toxiques de SVCR aient pu ne pas être identifiées chez nos patients. Il faut signaler cependant que comme dans notre série, 90% des SVCR de l'étude prospective de Chen sont idiopathiques (Chen, *et al.* 2008). L'imputabilité de certains médicaments (en particulier les IRS) rapportés dans des observations isolées ou de petites séries (seuls ou en association) est en réalité mal établie et se fonde souvent en partie sur un *a priori* physiopathologique (Calabrese, *et al.* 2007a). Des travaux spécifiques (études cas-contrôles) semblent indispensables pour mieux identifier les molécules favorisant l'apparition d'un SVCR.

---

<sup>5</sup> Pour autant cette image n'est pas pathognomonique : elle peut s'observer en cas de thrombophlébite cérébrale ou de thrombose de veine corticale (Spitzer, *et al.* 2005).

Le deuxième point est que dans notre étude les céphalées étaient brutales dans seulement 77% des cas, alors que les études prospectives récentes suggèrent que les céphalées brutales sont constantes dans le SVCR. Cette discordance s'explique probablement par le caractère rétrospectif de ce travail. Il faut noter que la seule patiente pour laquelle les céphalées étaient au second plan dans l'observation médicale présentait une amnésie antérograde.

Le dernier point est que la présentation clinique de nos patients semble plus sévère (Chen, *et al.* 2008, Ducros, *et al.* 2007). En effet, un déficit focal était présent à l'admission dans 54%, contre 21% dans la série de Ducros, et l'IRM cérébrale était plus souvent pathologique (77% contre 28%). Ceci suggère que les cas non compliqués ne sont le plus souvent pas identifiés. Chez nos patients, ce sont probablement les signes focaux et/ou l'hémorragie cortico-méningée qui ont motivé les explorations vasculaires. De plus, dans notre série, 70% des patients gardent des plaintes neurologiques résiduelles à distance, le plus souvent d'allure fonctionnelle. Ce chiffre peut néanmoins être biaisé par le mode de recueil de données (surestimation des plaintes chez les patients avec peu de recul et/ou par l'entretien téléphonique), et le retentissement de ces troubles dans la vie quotidiennes n'a pu faire l'objet d'une évaluation appropriée.

Dans ce travail, nous avons également tenté d'évaluer la valeur diagnostique des signes clinico-radiologiques de la phase initiale du SVCR. Pour se faire, nous avons comparé les patients atteints de SVCR et ceux présentant d'autres angiopathies cérébrales de révélation aiguë. Cette démarche est critiquable car les patients du second groupe présentaient des affections variées. Elle nous a néanmoins semblé correspondre aux questions qui se posent au clinicien dans cette situation: quels arguments sont suffisamment spécifiques du SVCR pour retenir le diagnostic *a priori*, sans risquer de méconnaître une maladie vasculaire organique risquant de s'aggraver rapidement ? Dans quels cas ce diagnostic doit-il d'emblée être écarté ? Les céphalées brutales suffisent-elles à poser le diagnostic ? La surmortalité précoce des patients du groupe 2 montre que la découverte d'une vasculopathie cérébrale diffuse inexplicée sur un mode aiguë est une situation menaçante à court terme et illustre le fait que le diagnostic rétrospectif n'est pas adapté à cette situation.

Nos résultats confirment la spécificité de la présentation clinico-radiologique du SVCR. Les céphalées brutales, l'absence de déficit, la normalité du parenchyme

cérébral et la présence d'une hémorragie cortico-méningée ont une excellente valeur diagnostique. La présence de troubles de vigilance ou d'un infarctus cérébral territorial doit faire évoquer une artériopathie organique. Une réaction méningée modérée n'exclut pas le diagnostic mais doit rendre particulièrement vigilant. L'absence de céphalée quant à elle exclut le diagnostic.

Concernant les autres diagnostics différentiels d'APSNC, nos résultats rappellent que les manifestations atypiques de maladies fréquentes sont la première cause d'errance diagnostique (Rousset 2001). En effet, dans cette série 20% des patients suspects d'angéite cérébrale présentent un athérome intracrânien ou un AVC cryptogénique embolique. Dans ces situations, l'intérêt de rechercher plus activement des localisations athéromateuses extra-cérébrales (rétine, aorte, membres inférieurs) pour étayer le diagnostic mériterait d'être évaluée. Les néoplasies étaient également un diagnostic différentiel fréquent. Parmi celles-ci les lymphomes cérébraux étaient souvent de diagnostic difficile, notamment dans le cas où une première biopsie cérébrale avait fait retenir le diagnostic d'APSNC. Chez les patients atteints de cancer solide la maladie était disséminée et de diagnostic plus aisé.

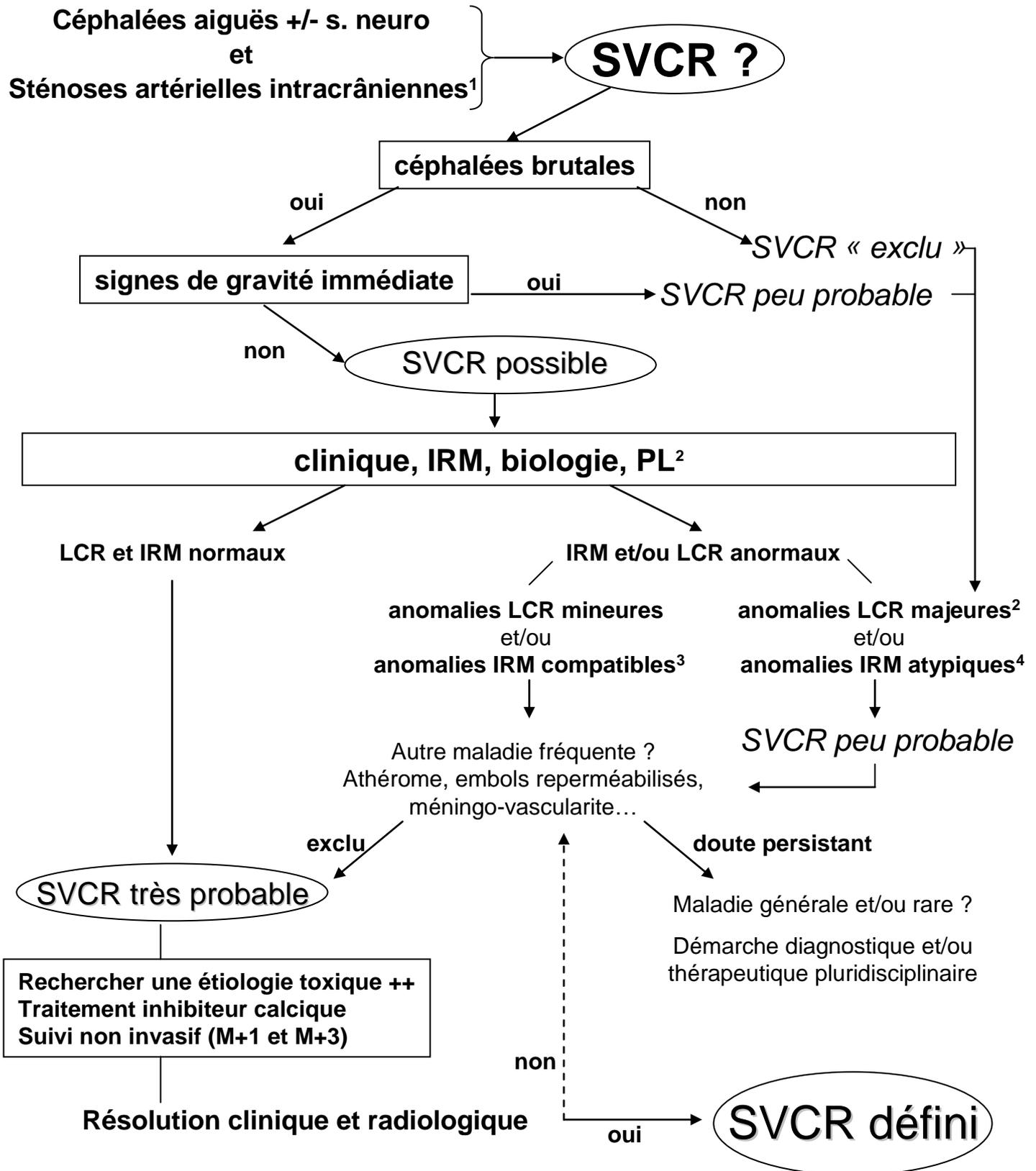
Au final le diagnostic d'APSNC a été retenu 8 fois. Ce chiffre paraît élevé pour une maladie dont l'incidence a été évaluée à 2,4 pour 1000000 habitants/an. Contrairement aux données de la littérature, le diagnostic était évoqué quelques jours seulement après l'apparition des troubles, le plus souvent (6/8) parce que l'exploration d'un AVC révélait des lésions cérébrales plus anciennes sans étiologie identifiable. Le LCR était alors le plus souvent normal (5/6). Les données de l'artériographie cérébrale étaient très variables, de même que l'évolution de la maladie. Un seul de ces 6 patients a bénéficié d'une biopsie cérébrale. La décision d'introduire un traitement par corticoïdes +/- immunosuppresseur semblait essentiellement liée à l'existence d'arguments en faveur d'un processus inflammatoire.

Chez deux patients l'hypothèse d'une vascularite cérébrale a été soulevée dans le cadre de l'exploration d'une atteinte cérébro-méningée d'allure « inflammatoire », alors que la recherche active d'une infection, d'une néoplasie ou d'une maladie inflammatoire systémique s'avérait infructueuse. Seul un patient présentait des anomalies histologiques compatibles avec le diagnostic d'APSNC.

Compte tenu de cette hétérogénéité il semble probable que ces patients souffrent d'affections distinctes. Il faut noter que dans la moitié des cas la présentation est purement vasculaire, sans élément permettant d'étayer l'hypothèse d'une maladie inflammatoire. L'intérêt de rechercher chez ces patients certaines vasculopathies non inflammatoires rares (Pseudoxanthome élastique, maladie de Fabry, syndrome des antiphospholipides de spécificité antigénique rare...) de façon plus active est difficile à déterminer.

L'étude de ce type d'observations dans le cadre d'un travail prospectif multicentrique pluridisciplinaire pourrait peut-être permettre de mieux caractériser le cadre nosologique hétérogène des vasculopathie cérébrales. La mise en évidence de phénotypes clinico-radiologiques particuliers pourrait faciliter l'identification de nouvelles formes de vasculopathie cérébrale, constitutionnelles ou acquises, et d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients suspects d'angéite isolée du système nerveux central.

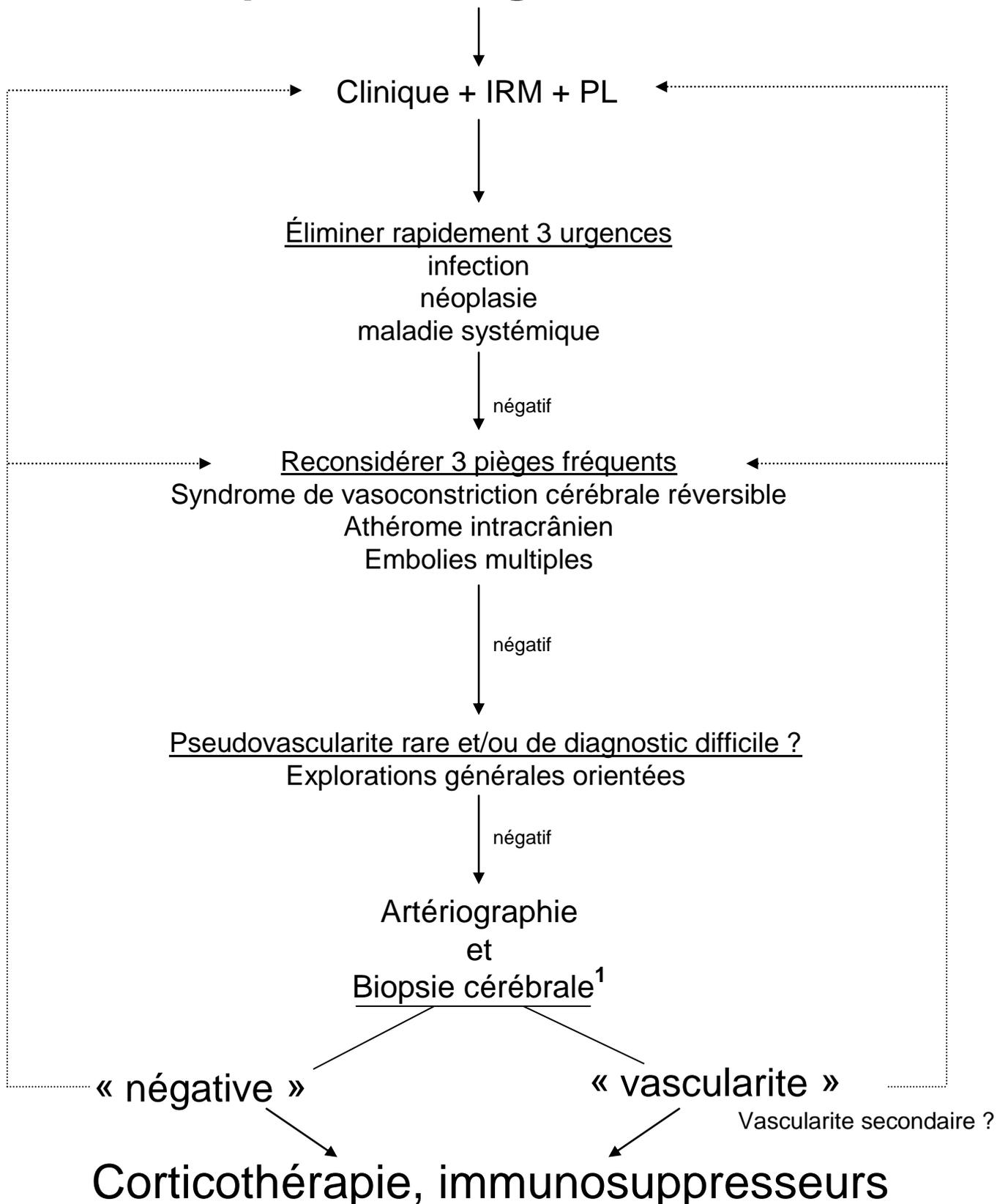
A la lumière de nos résultats et des données de la littérature on se propose, face aux patients suspects de vascularite cérébrale, d'adopter la démarche exposée dans les figures 7 et 8.



¹ Privilégier l'imagerie vasculaire non invasive (angio-IRM, angioscanner, doppler transcrânien)  
 ² PL facultative si tableau caractéristique, Anomalies LCR majeures: pléiocytose > 10 GB/mm³, hyperprotéinorachie >1g/l, hypoglycorachie.  
 ³ IRM compatible: hémorragie cortico-méningée, hématome intracérébral, leucoencéphalopathie postérieure, infarctus des derniers prés  
 ⁴ IRM atypique: lésions anciennes inexplicées, infarctus territorial, anomalies méningées, prise de contraste en zone ni infarcté ni hémorragique

Figure 7: SVCR, proposition de démarche diagnostique

# suspicion d'angéite du SNC



<sup>1</sup>Après discussion multidisciplinaire médecin / chirurgien / anatomopathologiste / laboratoires spécialisés:  
Prélèvement pour anatomopathologie, recherche large d'agent infectieux (bactérie, mycobactérie, virus, champignons), et congélation  
(complément d'immuno-histochimie, PCR virales et bactériennes, recherche de clonalité lymphocytaire T, travaux de recherche...)

Figure 8: APCNS, proposition de démarche diagnostique

## VI. ANNEXES

### Annexe 1 :

---

#### Échelle de Rankin modifiée

Grade	
0	Aucun symptôme
1	Pas d'incapacité malgré la présence de symptômes, capable de réaliser toutes les activités antérieures.
2	Incapacité légère. Impossibilité de réaliser toutes les activités antérieures. Aucune dépendance.
3	Incapacité modérée. Nécessité d'une assistance modérée, peut marcher sans aide.
4	Incapacité modérée à sévère, ne peut effectuer les gestes de la vie quotidienne ni marcher sans aide.
5	Incapacité sévère, alitement permanent.
6	Décédé.

## **Annexe 2 :**

---

### **APSNC : Observations**

#### **Cas n°1 : Madame S.B.**

Cette patiente aux antécédents de luxation congénitale des hanches présentait à l'âge de 25 ans une paralysie faciale périphérique régressive. 2 ans plus tôt elle avait présenté un épisode de dysarthrie avec paresthésie faciale droite transitoire. A l'âge de 27 ans la patiente développait brutalement une dysarthrie associée à des paresthésies de l'hémiface et de l'hémilangue droites durant 48 heures pour laquelle elle fut explorée dans un autre centre. L'IRM cérébrale mettait en évidence de nombreux hypersignaux de la substance blanche. L'échographie cardiaque, l'écho-doppler cervical et la ponction lombaire ainsi que diverses explorations immunologiques restaient négatives. Le diagnostic de sclérose en plaques était évoqué. La patiente ne bénéficiait d'aucun suivi et restait asymptomatique pendant plus de 10 ans.

En octobre 2006 la patiente, alors âgée de 40 ans, a présenté une aphasie avec hémiparésie droite, en rapport avec un infarctus cérébral antérieur gauche. L'IRM cérébrale mettait également en évidence deux lésions ischémiques semi-récentes sous corticales bilatérales ainsi que des séquelles ischémiques anciennes (une zone d'atrophie corticale cérébelleuse, plusieurs hypersignaux des centres semi-ovales). En angio IRM une branche frontale interne paraissait thrombosée. La biologie standard était sans particularité, il n'y avait pas de syndrome inflammatoire biologique, la recherche d'une thrombophilie, les recherches infectieuses et immunologiques étaient négatives, de même que la recherche d'une cardiopathie emboligène. L'interrogatoire retrouvait la notion d'une consommation régulière de vasoconstricteurs nasaux depuis 3 mois pour une rhinite chronique. Ceux-ci ont été arrêtés et la patiente mise sous antiagrégants et statines. Compte tenu de l'opposition initiale de la patiente la ponction lombaire et l'artériographie ne furent réalisées que 7 mois plus tard et se révélèrent normales.

Depuis cet épisode la patiente a pu reprendre une activité professionnelle à mi-temps et aucun nouvel épisode neurologique n'est survenu.

#### **Cas n°2: Madame S.O.**

Cette patiente de 26 ans aux antécédents de migraines, de tabagisme actif (10 paquets-années) et sous contraception oestro-progestative présentait en janvier 2008 une aphasie associée à une céphalée brutale, en rapport avec un infarctus sylvien gauche postérieur et jonctionnel. L'IRM cérébrale mettait également en évidence 4 lésions séquellaires ischémiques bilatérales, sus et sous tentorielles. L'angio IRM objectivait une sténose de l'artère cérébrale postérieure gauche et de la partie distale des deux artères sylviennes, avec une image évocatrice de thrombus au niveau d'une bifurcation sylvienne à gauche. L'artériographie objectivait une sténose préocclusive de l'artère cérébrale postérieure gauche, alors que les zones sylviennes pathologiques en angio-IRM n'était pas analysables. La biologie usuelle était sans particularité. Il n'y avait pas de syndrome inflammatoire. La recherche d'une thrombophilie était négative, de même que le bilan infectieux et immunologique. La ponction lombaire retrouvait une minime hyperprotéïnorachie sans réaction cellulaire. La recherche d'une cardiopathie emboligène était négative. L'échographie abdominale mettait en évidence une lésion hépatique de 8 cm bénigne (biopsie chirurgicale).

La patiente était traitée par antiagrégant et récupérait progressivement ses fonctions phasiques. L'IRM de contrôle mettait en évidence la persistance des sténoses de l'artère cérébrale postérieure gauche et de la terminaison sylvienne droite, les vaisseaux sylviens gauches s'étant normalisés.

Après 18 mois de recul aucun évènement clinique nouveau n'est survenu.

#### **Cas n°3: Madame J.M.**

Cette patiente de 60 ans, sans antécédent personnel notable présentait en décembre 2003 une diplopie brutale en rapport avec une paralysie du 3<sup>e</sup> nerf crânien droit. L'imagerie cérébrale (TDM puis IRM) mettait en évidence un hématome mésencéphalique et une leuco-encéphalopathie diffuse marquée. L'angio-IRM objectivait des sténoses artérielles intracrâniennes. L'artériographie cérébrale mettait en évidence un aspect très pathologique des vaisseaux intracrâniens avec de multiples sténoses et irrégularités artérielles distales, associé à une occlusion des deux artères péri-calleuses. La ponction lombaire était normale. La biologie usuelle était sans particularité, il n'y avait pas de syndrome inflammatoire biologique. Le fond d'œil retrouvait une tortuosité veineuse. Le bilan immunologique et infectieux était négatif. L'échographie cardiaque était normale. La tension artérielle était à 140/90. Un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion était institué. En mai 2004

la patiente présentait un épisode de cervicalgies et de paresthésies dans le territoire du nerf sous orbitaire, spontanément résolutifs. L'IRM cérébrale ne retrouvait pas de lésion cérébrale nouvelle, l'artériographie cérébrale réalisée dans l'hypothèse d'une dissection vertébrale, objectivait une stabilité des lésions artérielles. La ponction lombaire ne retrouvait qu'une modeste hyperprotéinorachie (0.64g/l), sans réaction cellulaire.

En avril 2005, alors que la patiente restait totalement asymptomatique, l'angio-IRM faisait craindre une majoration des lésions artérielles. L'artériographie cérébrale mettait en évidence une occlusion du premier segment de l'artère cérébrale antérieure, reprise par la communicante antérieure.

En septembre 2006 la patiente était toujours asymptomatique mais l'angio-IRM cérébrale objectivait une sténose de l'artère sylvienne droite, qui était confirmée par une nouvelle artériographie cérébrale. La ponction lombaire retrouvait à nouveau une minime hyperprotéinorachie (0.59g/l), sans réaction cellulaire.

Après plus de 5 ans de recul, aucun nouvel événement neurologique n'était survenu, malgré la progression des lésions artérielles. Compte tenu d'antécédents familiaux (décès par coma brutal chez le père, hématome cérébelleux inexpliqué chez une nièce à l'âge de 23 ans) et de tortuosités vasculaires au fond d'œil, l'hypothèse d'une vasculopathie cérébro-rétinienne d'origine génétique était soulevée.

#### **Cas n°4 : Mme P.R.**

Cette patiente de 26 ans était suivie depuis 6 ans pour une surdité de perception bilatérale présumée auto-immune, révélée par une cophose brutale 6 ans plus tôt, suivi d'une surdité controlatérale, corticosensible.

En décembre 2003 alors qu'elle prenait 2mg/j de prednisone elle présentait un épisode d'hémi-parésie gauche transitoire durant 1 heure. En février 2004 elle développait brutalement une hémiplégie droite associée à un syndrome vestibulaire central en rapport avec un infarctus protubérantiel gauche. L'IRM cérébrale objectivait par ailleurs de multiples hypersignaux punctiformes de la substance blanche sous corticale et des centres semi-ovales. La ponction lombaire et l'artériographie cérébrale étaient normales. La biologie usuelle était sans particularité de même que les explorations infectieuses et immunitaires. La recherche d'une cardiopathie emboligène, d'une coagulopathie, d'une vasculopathie rétinienne et d'une maladie mitochondriale étaient également négatives. La patiente était mise sous antiagrégants, corticothérapie à forte dose et était transférée en rééducation. 6 mois après l'infarctus cérébral elle décrivait des épisodes de flou visuel et de diplopie non systématisée, les explorations ophtalmologiques n'objectivaient pas d'anomalie, l'IRM cérébrale ne retrouvait pas de nouvelle lésion et les troubles régressèrent spontanément. La corticothérapie était progressivement diminuée.

En février 2005 la patiente restait en rémission avec une hémiplégie spastique séquellaire. La corticothérapie était arrêtée.

En mars 2005 elle était ré-hospitalisée devant un tableau associant dysarthrie paroxystique, paresthésies cheiro-orales et céphalées. L'IRM cérébrale était stable, sans lésion récente, mais l'angio-IRM objectivait une irrégularité de l'artère sylvienne droite. L'artériographie cérébrale mettait en évidence plusieurs sténoses segmentaires sur les branches de l'artère sylvienne droite. La ponction lombaire était normale. Une biopsie cérébro-méningée fut réalisée : aucune anomalie parenchymateuse n'était notée, mais la dure-mère présentait un aspect richement vascularisé, avec néoangiogénèse et hyperplasie mésothéliale. Quelques éléments inflammatoires péri-vasculaires étaient signalés, sans granulome ni nécrose fibrinoïde ni authentique image de vascularite. La coloration rouge congo était négative. L'immunohistochimie ne retrouvait que quelques éléments lymphocytaires T périvasculaires. Une corticothérapie à forte dose était ré-introduite, associée à un traitement immunosupresseur par azathioprine. 10 jours après sa sortie elle présentait un nouvel épisode d'hémi-parésie gauche transitoire, sans lésion en IRM, pour lequel elle reçut un bolus d'1g de solumédrol. La corticothérapie était ensuite progressivement diminuée jusqu'à 10mg/j en août 2005, puis diminuée de 1mg par mois jusqu'à être arrêtée durant l'été 2006.

D'octobre 2006 à décembre 2007, alors qu'elle restait sous Azathioprine la patiente ne présentait pas d'évènement neurologique majeur mais signalait des épisodes réguliers de lourdeur transitoire du membre supérieur gauche. En décembre 2007 elle présentait des troubles du même type, fluctuant durant 24h, motivant une nouvelle hospitalisation. L'examen neurologique per-critique ne retrouvait pas d'anomalie objective. L'IRM cérébrale ne retrouvait pas de lésion récente. L'IRM médullaire était sans particularité. L'électroencéphalogramme était normal. L'artériographie cérébrale ne retrouvait pas d'anomalie, notamment en sylvien droit. La ponction lombaire mettait en évidence une minime pléiocytose à 12 puis 8 GB/mm<sup>3</sup>, sans hyperprotéinorachie. Le mécanisme des troubles n'était pas clairement établi et le traitement n'était pas modifié.

Depuis cet épisode la patiente restait sous Azathioprine à faible dose et antiagrégant, elle ne présentait aucun nouvel évènement neurologique. En juin 2009 un projet de grossesse était envisagé.

### **Cas n°5: Mme F.P.**

Cette patiente de 46 ans souffrait d'ulcères cornéens récurrents depuis 10 ans, d'hypothyroïdie, d'obésité, d'otites à répétition depuis 4 ans et se connaissait un syndrome inflammatoire biologique isolé persistant depuis 3 ans.

En mars 2008 elle présentait, en 15 jours, 3 épisodes de déficit neurologique transitoire (vertiges et hémiparésie gauche, diplopie horizontale, puis vertiges et hémiparésie droite). L'interrogatoire retrouvait la notion d'arthralgies intermittentes des poignets et des coudes, d'horaires inflammatoires, évoluant depuis janvier 2008. L'IRM cérébrale mettait en évidence de discrets stigmates ischémiques corticaux apparaissant en hypersignal T1. L'angio-IRM des troncs supra-aortiques et du polygone étaient sans particularité, ainsi que l'échographie-doppler des troncs supra-aortiques. L'échographie cardiaque trans-oesophagienne était sans particularité. Le holter tensionnel objectivait une hypertension artérielle systolo-diastolique modérée (moyenne à 135/79). La biologie usuelle objectivait un syndrome inflammatoire modéré (CRP à 15-20mg/l). La recherche d'une thrombophilie et les explorations immunologiques et infectieuses étaient négatives. Les radiographies des mains étaient négatives, la scintigraphie osseuse objectivait de discrets renforcements articulaires périphériques. L'artériographie cérébrale mettait en évidence un aspect de perles enfilées sur une branche corticale du territoire sylvien droit. Une corticothérapie orale est instituée en juillet 2008, associée à du Plaquenil, avec une amélioration des arthralgies et disparition du syndrome inflammatoire.

A la décroissance de la corticothérapie l'IRM de contrôle systématique mettait en évidence une lésion cérébelleuse gauche d'allure ischémique semi-récente. Il n'y avait pas de syndrome inflammatoire biologique. Un traitement immunosuppresseur par cyclophosphamide intraveineux était alors institué. La patiente reçut 4 bolus mensuels de 700mg/m<sup>2</sup> de novembre 2008 à février 2009. L'IRM cérébrale de contrôle réalisée après 4 bolus mettait à nouveau en évidence de nouvelles lésions ischémiques, corticales bilatérales récentes alors que la patiente restait pauci-symptomatique et que l'élévation modérée et fluctuante de la CRP persistait.

En avril 2009, 1 mois après son 6<sup>e</sup> Bolus de cyclophosphamide la patiente présentait une hémiparésie brachio-faciale gauche brutale en rapport avec un infarctus sylvien droit. L'artériographie cérébrale mettait en évidence l'occlusion d'une branche artérielle frontale et de discrètes irrégularités artérielles distales. Il n'y avait pas de syndrome inflammatoire biologique, la ponction lombaire était normale. Les explorations immunologiques et infectieuses étaient à nouveau négatives. La TDM thoraco-abdominale était sans particularité. Le cyclophosphamide était remplacé par de l'Azathioprine. La patiente récupérait en quelques semaines son autonomie, malgré une parésie du membre supérieur et une dysarthrie.

### **Cas n°6 : M. P.N.**

Ce patient de 44 ans, aux antécédents d'intoxication éthylo-tabagique, d'hypertension artérielle et d'infarctus myocardique présentait des céphalées croissantes sur trois jours, résistantes aux antalgiques de paliers II et aux AINS. Au 4<sup>e</sup> jour apparaissait un flou visuel persistant, suivi le lendemain de troubles du langage (jargonphasie) et du comportement et d'une hémiparésie gauche transitoire, motivant son hospitalisation en urgence. La TDM cérébrale mettait en évidence des infarctus récents bilatéraux (noyau lenticulaire droit et centre semi-ovale gauche). La biologie usuelle était sans particularité en dehors de  $\gamma$ GT à 4 fois la norme, il n'y avait pas de syndrome inflammatoire. Le patient était mis sous héparinothérapie.

48h après l'admission il présentait une fébricule motivant une antibiothérapie dans l'hypothèse d'une pneumopathie d'inhalation. L'IRM cérébrale confirmait l'existence d'infarctus bilatéraux et objectivait des lésions moniformes des deux artères cérébrales postérieures. La ponction lombaire réalisée 5 jours après l'admission retrouvait une méningite lymphocytaire (29 GB/mm<sup>3</sup> dont 90% de lymphocytes), avec hyperprotéinorachie modérée (0,57g/l) et normoglycorachie. Le liquide était stérile, les PCR virales négatives (HSV, VZV, EBV, CMV). L'artériographie cérébrale réalisée 8 jours après l'admission objectivait de multiples lésions de type d'alternance de sténoses et de dilatation, sur l'ensemble de l'arbre artériel. Le lendemain la confusion se majorait et la TDM cérébrale objectivait un vaste infarctus sylvien et cérébral postérieur gauche. Une seconde ponction lombaire confirmait la méningite (150 GB/mm<sup>3</sup>, dont 100% de lymphocyte, protéinorachie à 0,83g/l et normoglycorachie). Un traitement anti-infectieux par Acyclovir et Amoxicilline à forte dose était alors institué, associé à une corticothérapie (3 bolus de 1g puis 1mg/kg/j). Après deux semaines de traitement la situation clinique se stabilisait, l'artériographie cérébrale s'améliorait discrètement de même que la ponction lombaire (60 éléments, protéinorachie à 0,45g/l). L'ensemble des explorations infectieuses et immunologiques était négatif.

Le patient gardait d'importants troubles des fonctions supérieures, nécessitant une hospitalisation prolongée en service de rééducation, où la corticothérapie était progressivement sevrée sur 6 mois. Compte tenu de séquelles phasiques et psycho-comportementales lourdes le patient ne put regagner son domicile que 3 ans après l'épisode neurologique, sous couvert d'une prise en charge en maison d'accueil spécialisée 5 jours sur 7. A cette date il n'a présenté aucun événement neurologique nouveau.

### **Cas n°7: M. T**

Ce patient de 41 ans sans antécédent notable présentait en août 2007 une crise convulsive avec aphasie post critique révélant une lésion temporo-basale gauche infiltrative avec œdème cérébral vasogénique et prise de contraste en tache d'huile. Il n'y avait aucun signe extra-neurologique. La ponction lombaire retrouvait 20 leucocytes/mm<sup>3</sup> (lymphocytes), sans clonalité B. La biologie usuelle était sans particularité, il n'y avait pas syndrome inflammatoire ni d'anomalies immunologiques. Les recherches infectiologiques sur sang et LCR étaient négatives. La TDM thorao-abdomino-pelvienne était normale. La biopsie cérébrale stéréotaxique réalisée dans l'hypothèse d'un lymphome a mis en évidence un infiltrat inflammatoire dense à prédominance périvasculaire fait de petits lymphocytes (essentiellement T), sans nécrose ni granulome, associé à des foyers d'œdème et de nécrose ischémique. L'immuno-marquage ne retrouvait pas d'argument en faveur d'un lymphome et les colorations du PAS et de Grocott ne révélaient pas d'agent pathogène. Une corticothérapie orale fut alors instituée. Après deux mois de traitement la lésion n'avait que légèrement régressé, la corticothérapie a été rapidement diminuée, pour être arrêtée après 3 mois de traitement dans la perspective d'une nouvelle biopsie. Quelques semaines après cet arrêt le patient présentait une nouvelle crise comitiale, sans aggravation lésionnelle mais un mois plus tard l'IRM cérébrale objectivait une extension de la lésion. Une seconde biopsie objectivait les mêmes images histologiques. La corticothérapie était ré-introduite. 6 mois plus tard la situation clinique était stable et un traitement immunosupresseur était introduit (cyclophosphamide intraveineux à J1, J15, J30 puis 3 bolus mensuels suivi d'un traitement d'entretien par Azathioprine). Sous ce traitement le patient ne présentait aucun nouvel événement neurologique et en IRM la lésion cérébrale régressait presque totalement.

### **Cas n°8: M. S.L.**

Cet homme de 42 ans sans antécédent notable présentait fin décembre 2005 des céphalées subaiguës puis une crise convulsive généralisée et deux semaines plus tard une aphasie brutale associée à une hémianopsie latérale homonyme et un discret déficit moteur brachial droit. L'IRM cérébrale mettait en évidence un hypersignal sous-cortical temporal gauche, sans signe d'ischémie ni prise de contraste. La ponction lombaire retrouvait 108 leucocytes /mm<sup>3</sup> dont 98% de lymphocytes et 2% d'éosinophiles et une minime hyperprotéinorachie, sans hypoglycorachie. Un traitement par acyclovir intraveineux était débuté. Malgré celui-ci apparaissait un scotome de l'œil gauche, en rapport avec un œdème papillaire de stase bilatéral. Une seconde ponction lombaire retrouvait 90 éléments/mm<sup>3</sup> dont 12% d'éosinophiles. La pression d'ouverture était de 21 cmH<sub>2</sub>O. L'ensemble des explorations infectieuses et immunologiques restaient négatives. L'artériographie cérébrale ne retrouvait aucune anomalie artérielle et éliminait une thrombophlébite. Un traitement symptomatique par Diamox était institué pendant quelques jours. 1 mois après le début des troubles la ponction lombaire était normalisée et le patient rentrait à domicile. Une semaine après la sortie le patient était réhospitalisé devant la recrudescence des signes d'hypertension intracrânienne (céphalées, vomissements, flou visuel), régressive après reprise du diurétique. Malgré ce traitement l'œdème papillaire persistait, retentissant sur le champ visuel. La ponction lombaire réalisée 3 mois après le début des troubles objectivait la persistance de l'hypertension intracrânienne (PO=23cmH<sub>2</sub>O) et la réapparition d'une méningite lymphocytaire (25 éléments/mm<sup>3</sup>). L'IRM cérébrale mettait en évidence un œdème cérébral diffus associé à une infiltration méningée prenant le contraste. Mi mars le patient bénéficiait donc d'une biopsie cérébro-méningée non dirigée, associée à une ponction ventriculaire soustractive. Histologiquement il n'y avait pas d'anomalie de la dure-mère, au sein du parenchyme cérébral les petits vaisseaux étaient épaissis, et on notait deux infiltrats lymphocytaires T périvasculaires pénétrant la paroi vasculaire, sans cellule géante, ni granulome, ni nécrose. La coloration rouge Congo était négative. Une corticothérapie orale était instituée. Après 1 mois de traitement on notait une nette amélioration ophtalmologique. L'IRM réalisée après 2 mois de traitement objectivait la disparition de l'œdème cérébral et des anomalies méningées. La petite lésion temporale gauche persistait.

La corticothérapie était diminuée très progressivement pour être arrêtée après 21 mois de traitement, sans ré-évolution clinique ni radiologique.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Alhalabi M. and Moore P. M. Serial Angiography in Isolated Angiitis of the Central Nervous System. *Neurology*, 1994.44;1221-6
- Alrawi A., Trobe J. D., Blaivas M., et al. Brain Biopsy in Primary Angiitis of the Central Nervous System. *Neurology*, 1999.53;858-60
- Anderson J. M., Jamieson D. G. and Jefferson J. M. Non-Healing Granuloma and the Nervous System. *Q J Med*, 1975.44;309-23
- Asada N., Odawara J., Kimura S., et al. Use of Random Skin Biopsy for Diagnosis of Intravascular Large B-Cell Lymphoma. *Mayo Clin Proc*, 2007.82;1525-7
- Ay H., Furie K. L., Singhal A., et al. An Evidence-Based Causative Classification System for Acute Ischemic Stroke. *Ann Neurol*, 2005.58;688-97
- Barinagarrementeria F. and Cantu C. Frequency of Cerebral Arteritis in Subarachnoid Cysticercosis: An Angiographic Study. *Stroke*, 1998.29;123-5
- Bartynski W. S. and Boardman J. F. Catheter Angiography, Mr Angiography, and Mr Perfusion in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008.29;447-55
- Blanco Garcia F. J., Sanchez Blas M. and Freire Gonzalez M. Histopathologic Features of Cerebral Vasculitis Associated with Mycobacterium Tuberculosis. *Arthritis Rheum*, 1999.42;383
- Bogousslavsky J., Despland P. A., Regli F., et al. Postpartum Cerebral Angiopathy: Reversible Vasoconstriction Assessed by Transcranial Doppler Ultrasounds. *Eur Neurol*, 1989.29;102-5
- Bonita R. and Beaglehole R. Recovery of Motor Function after Stroke. *Stroke*, 1988.19;1497-500
- Bouchard M., Verreault S., Gariépy J. L., et al. Intra-Arterial Milrinone for Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome. *Headache*, 2009.49;142-5
- Bourazza A., Kerouache A., Reda R., et al. [Meningovascular Syphilis: Study of Five Cases]. *Rev Neurol (Paris)*, 2008.164;369-73
- Bruyn G. A. Controversies in Lupus: Nervous System Involvement. *Ann Rheum Dis*, 1995.54;159-67
- Buckle R. M., Duboulay G. and Smith B. Death Due to Cerebral Vasospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1964.27;440-4

- Budzilovich G. N., Feigin I. and Siegel H. Granulomatous Angiitis of the Nervous System. Arch Pathol, 1963.76;250-6
- Burns J. D., Cadigan R. O. and Russell J. A. Evaluation of Brain Biopsy in the Diagnosis of Severe Neurologic Disease of Unknown Etiology. Clin Neurol Neurosurg, 2009.111;235-9
- Calabrese L. Primary Angiitis of the Central Nervous System: The Penumbra of Vasculitis. J Rheumatol, 2001.28;465-6
- Calabrese L. H. and Mallek J. A. 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;20-39
- Calabrese L. H., Gragg L. A. and Furlan A. J. Benign Angiopathy: A Distinct Subset of Angiographically Defined Primary Angiitis of the Central Nervous System. J Rheumatol, 1993.20;2046-50
- Calabrese L. H., Duna G. F. and Lie J. T. Vasculitis in the Central Nervous System. Arthritis Rheum, 1997.40;1189-201
- Calabrese L. H., Dodick D. W., Schwedt T. J., et al. Narrative Review: Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndromes. Ann Intern Med, 2007a.146;34-44
- Calabrese L. H., Molloy E. S. and Singhal A. B. Primary Central Nervous System Vasculitis: Progress and Questions. Ann Neurol, 2007b.62;430-2
- Call G. K., Fleming M. C., Sealfon S., et al. Reversible Cerebral Segmental Vasoconstriction. Stroke, 1988.19;1159-70
- Carmona M. A., Jaime Anselmi F. and Ramirez Rivera J. Cerebral Thrombosis and Vasculitis: An Uncommon Complication of Ulcerative Colitis. Bol Asoc Med P R, 2000.92;9-11
- Chabriat H., Vahedi K., Iba-Zizen M. T., et al. Clinical Spectrum of Cadasil: A Study of 7 Families. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. Lancet, 1995.346;934-9
- Chassaing N., Martin L., Calvas P., et al. Pseudoxanthoma Elasticum: A Clinical, Pathophysiological and Genetic Update Including 11 Novel Abcc6 Mutations. J Med Genet, 2005.42;881-92
- Chen S. P., Fuh J. L., Lirng J. F., et al. Recurrent Primary Thunderclap Headache and Benign Cns Angiopathy: Spectra of the Same Disorder? Neurology, 2006.67;2164-9
- Chen S. P., Fuh J. L., Chang F. C., et al. Transcranial Color Doppler Study for Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndromes. Ann Neurol, 2008.63;751-7

Chetty R. Vasculitides Associated with Hiv Infection. *J Clin Pathol*, 2001.54;275-8

Choi E. J., Choi C. G. and Kim J. S. Large Cerebral Artery Involvement in Cadasil. *Neurology*, 2005.65;1322-4

Chu C. T., Gray L., Goldstein L. B., et al. Diagnosis of Intracranial Vasculitis: A Multi-Disciplinary Approach. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1998.57;30-8

Clarke P., Glick S. and Reilly B. M. Clinical Problem-Solving. On the Threshold--a Diagnosis of Exclusion. *N Engl J Med*, 2005.352;919-24

Connor M. D., Lammie G. A., Bell J. E., et al. Cerebral Infarction in Adult Aids Patients: Observations from the Edinburgh Hiv Autopsy Cohort. *Stroke*, 2000.31;2117-26

Crane R., Kerr L. D. and Spiera H. Clinical Analysis of Isolated Angiitis of the Central Nervous System. A Report of 11 Cases. *Arch Intern Med*, 1991.151;2290-4

Cravioto H. and Feigin I. Noninfectious Granulomatous Angiitis with a Predilection for the Nervous System. *Neurology*, 1959.9;599-609

Cupps T. R., Moore P. M. and Fauci A. S. Isolated Angiitis of the Central Nervous System. Prospective Diagnostic and Therapeutic Experience. *Am J Med*, 1983.74;97-105

Dammers R., Haitsma I. K., Schouten J. W., et al. Safety and Efficacy of Frameless and Frame-Based Intracranial Biopsy Techniques. *Acta Neurochir (Wien)*, 2008.150;23-9

Dawson T. M. and Starkebaum G. Isolated Central Nervous System Vasculitis Associated with Hepatitis C Infection. *J Rheumatol*, 1999.26;2273-6

Delobel P., Brassat D., Danjoux M., et al. Granulomatous Angiitis of the Central Nervous System Revealing Hodgkin's Disease. *J Neurol*, 2004.251;611-2

Dodick D. W., Brown R. D., Jr., Britton J. W., et al. Nonaneurysmal Thunderclap Headache with Diffuse, Multifocal, Segmental, and Reversible Vasospasm. *Cephalalgia*, 1999.19;118-23

Dodick D. W. Thunderclap Headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002.72;6-11

Ducros A., Boukobza M., Porcher R., et al. The Clinical and Radiological Spectrum of Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome. A Prospective Series of 67 Patients. *Brain*, 2007.130;3091-101

Duna G. F. and Calabrese L. H. Limitations of Invasive Modalities in the Diagnosis of Primary Angiitis of the Central Nervous System. *J Rheumatol*, 1995.22;662-7

Edoute Y., Haim N., Rinkevich D., et al. Cardiac Valvular Vegetations in Cancer Patients: A Prospective Echocardiographic Study of 200 Patients. *Am J Med*, 1997.102;252-8

Engelter S. T., Rueegg S., Kirsch E. C., et al. Cadasil Mimicking Primary Angiitis of the Central Nervous System. *Arch Neurol*, 2002.59;1480-3

- Enzmann D. and Scott W. R. Intracranial Involvement of Giant-Cell Arteritis. *Neurology*, 1977.27;794-7
- Eucker J., Sezer O., Lehmann R., et al. Disseminated Mucormycosis Caused by *Absidia Corymbifera* Leading to Cerebral Vasculitis. *Infection*, 2000.28;246-50
- Favre J., Taha J. M. and Burchiel K. J. An Analysis of the Respective Risks of Hematoma Formation in 361 Consecutive Morphological and Functional Stereotactic Procedures. *Neurosurgery*, 2002.50;48-56; discussion -7
- Ferris E. J. and Levine H. L. Cerebral Arteritis: Classification. *Radiology*, 1973.109;327-41
- Flint A. C., Liberato B. B., Anziska Y., et al. Meningovascular Syphilis as a Cause of Basilar Artery Stenosis. *Neurology*, 2005.64;391-2
- Garner B. F., Burns P., Bunning R. D., et al. Acute Blood Pressure Elevation Can Mimic Arteriographic Appearance of Cerebral Vasculitis--(a Postpartum Case with Relative Hypertension). *J Rheumatol*, 1990.17;93-7
- Geraghty J. J., Hoch D. B., Robert M. E., et al. Fatal Puerperal Cerebral Vasospasm and Stroke in a Young Woman. *Neurology*, 1991.41;1145-7
- Gilbert G. J. Herpes Zoster Ophthalmicus and Delayed Contralateral Hemiparesis. Relationship of the Syndrome to Central Nervous System Granulomatous Angiitis. *Jama*, 1974.229;302-4
- Gould D. B., Phalan F. C., Van Mil S. E., et al. Role of Col4a1 in Small-Vessel Disease and Hemorrhagic Stroke. *N Engl J Med*, 2006.354;1489-96
- Graus F., Rogers L. R. and Posner J. B. Cerebrovascular Complications in Patients with Cancer. *Medicine (Baltimore)*, 1985.64;16-35
- Greenan T. J., Grossman R. I. and Goldberg H. I. Cerebral Vasculitis: Mr Imaging and Angiographic Correlation. *Radiology*, 1992.182;65-72
- Grossman R., Sadetzki S., Spiegelmann R., et al. Haemorrhagic Complications and the Incidence of Asymptomatic Bleeding Associated with Stereotactic Brain Biopsies. *Acta Neurochir (Wien)*, 2005.147;627-31; discussion 31
- Guillevin L., Le Thi Huong D., Godeau P., et al. Clinical Findings and Prognosis of Polyarteritis Nodosa and Churg-Strauss Angiitis: A Study in 165 Patients. *Br J Rheumatol*, 1988.27;258-64
- Guillevin L., Ramanoelina J. and Mahr A. [Central Nervous System and Systemic Vasculitides]. *Rev Neurol (Paris)*, 2002.158;907-13

- Hajj-Ali R. A., Furlan A., Abou-Chebel A., et al. Benign Angiopathy of the Central Nervous System: Cohort of 16 Patients with Clinical Course and Long-Term Followup. *Arthritis Rheum*, 2002.47;662-9
- Hellmann D. B., Roubenoff R., Healy R. A., et al. Central Nervous System Angiography: Safety and Predictors of a Positive Result in 125 Consecutive Patients Evaluated for Possible Vasculitis. *J Rheumatol*, 1992.19;568-72
- Hilton-Jones D., Ironside J. W. and Simpson D. J. A Young Man with Rapidly Progressive Multifocal Disease Affecting the White Matter. *Pract Neurol*, 2007.7;172-81
- Hinchey J., Chaves C., Appignani B., et al. A Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome. *N Engl J Med*, 1996.334;494-500
- Hughes J. T. and Brownell B. Granulomatous Giant-Cell Angiitis of the Central Nervous System. *Neurology*, 1966.16;293-8
- Iancu-Gontard D., Oppenheim C., Touze E., et al. Evaluation of Hyperintense Vessels on Flair Mri for the Diagnosis of Multiple Intracerebral Arterial Stenoses. *Stroke*, 2003.34;1886-91
- The International Classification of Headache Disorders: 2nd Edition. *Cephalalgia*, 2004.24 Suppl 1;9-160
- Jen J., Cohen A. H., Yue Q., et al. Hereditary Endotheliopathy with Retinopathy, Nephropathy, and Stroke (Herns). *Neurology*, 1997.49;1322-30
- Johnson R. T. and Richardson E. P. The Neurological Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)*, 1968.47;337-69
- Kadkhodayan Y., Alreshaid A., Moran C. J., et al. Primary Angiitis of the Central Nervous System at Conventional Angiography. *Radiology*, 2004.233;878-82
- Kakumani P. L. and Hajj-Ali R. A. A Forgotten Cause of Central Nervous System Vasculitis. *J Rheumatol*, 2009.36;655
- Kleinschmidt-Demasters B. K., Filley C. M. and Bitter M. A. Central Nervous System Angiocentric, Angiodestructive T-Cell Lymphoma (Lymphomatoid Granulomatosis). *Surg Neurol*, 1992.37;130-7
- Knepper L. E., Biller J., Adams H. P., Jr., et al. Neurologic Manifestations of Atrial Myxoma. A 12-Year Experience and Review. *Stroke*, 1988.19;1435-40
- Kocer N., Islak C., Siva A., et al. Cns Involvement in Neuro-Behcet Syndrome: An Mr Study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1999.20;1015-24
- Kokmen E., Billman J. K., Jr. and Abell M. R. Lymphomatoid Granulomatosis Clinically Confined to the Cns. A Case Report. *Arch Neurol*, 1977.34;782-4

- Kuker W. Cerebral Vasculitis: Imaging Signs Revisited. *Neuroradiology*, 2007.49;471-9
- Kuker W., Gaertner S., Nagele T., et al. Vessel Wall Contrast Enhancement: A Diagnostic Sign of Cerebral Vasculitis. *Cerebrovasc Dis*, 2008.26;23-9
- Landtblom A. M., Fridriksson S., Boivie J., et al. Sudden Onset Headache: A Prospective Study of Features, Incidence and Causes. *Cephalalgia*, 2002.22;354-60
- Laroche C., Lienhardt A. and Boulesteix J. [Ischemic Stroke Caused by Neuroborreliosis]. *Arch Pediatr*, 1999.6;1302-5
- Lee V. H., Wijdicks E. F., Manno E. M., et al. Clinical Spectrum of Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome. *Arch Neurol*, 2008.65;205-10
- Lie J. T. Primary (Granulomatous) Angiitis of the Central Nervous System: A Clinicopathologic Analysis of 15 New Cases and a Review of the Literature. *Hum Pathol*, 1992.23;164-71
- Lossos A., River Y., Eliakim A., et al. Neurologic Aspects of Inflammatory Bowel Disease. *Neurology*, 1995.45;416-21
- Maamar M., Rahmani M., Aidi S., et al. [Sneddon's Syndrome: 15 Cases with Cerebral Angiography]. *Rev Neurol (Paris)*, 2007.163;809-16
- Maclaren K., Gillespie J., Shrestha S., et al. Primary Angiitis of the Central Nervous System: Emerging Variants. *Qjm*, 2005.98;643-54
- Marshall N., Maclaurin W. A. and Koulouris G. Mra Captures Vasospasm in Fatal Migrainous Infarction. *Headache*, 2007.47;280-3
- Mazighi M., Tanasescu R., Ducrocq X., et al. Prospective Study of Symptomatic Atherothrombotic Intracranial Stenoses: The Gesica Study. *Neurology*, 2006.66;1187-91
- Mcgeeney B. E., Barest G. and Grillone G. Thunderclap Headache from Complicated Sinusitis. *Headache*, 2006.46;517-20
- Melanson M., Chalk C., Georgevich L., et al. Varicella-Zoster Virus DNA in Csf and Arteries in Delayed Contralateral Hemiplegia: Evidence for Viral Invasion of Cerebral Arteries. *Neurology*, 1996.47;569-70
- Michel D., Vial C., Antoine J. C., et al. [Benign Acute Cerebral Angiopathy. 4 Cases]. *Rev Neurol (Paris)*, 1985.141;786-92
- Miller D. V., Salvarani C., Hunder G. G., et al. Biopsy Findings in Primary Angiitis of the Central Nervous System. *Am J Surg Pathol*, 2009.33;35-43
- Moore P. M. Diagnosis and Management of Isolated Angiitis of the Central Nervous System. *Neurology*, 1989.39;167-73

Moore P. M. Vasculitis of the Central Nervous System. *Curr Rheumatol Rep*, 2000.2;376-82

Murase T., Yamaguchi M., Suzuki R., et al. Intravascular Large B-Cell Lymphoma (Ivlbcl): A Clinicopathologic Study of 96 Cases with Special Reference to the Immunophenotypic Heterogeneity of Cd5. *Blood*, 2007.109;478-85

Nagel M. A., Forghani B., Mahalingam R., et al. The Value of Detecting Anti-Vzv Igg Antibody in Csf to Diagnose VzV Vasculopathy. *Neurology*, 2007.68;1069-73

Nau R., Lantsch M., Stiefel M., et al. Varicella Zoster Virus-Associated Focal Vasculitis without Herpes Zoster: Recovery after Treatment with Acyclovir. *Neurology*, 1998.51;914-5

Nelson J., Barron M. M., Riggs J. E., et al. Cerebral Vasculitis and Ulcerative Colitis. *Neurology*, 1986.36;719-21

Nishino H., Rubino F. A. and Parisi J. E. The Spectrum of Neurologic Involvement in Wegener's Granulomatosis. *Neurology*, 1993.43;1334-7

Nowak D. A., Rodiek S. O., Henneken S., et al. Reversible Segmental Cerebral Vasoconstriction (Call-Fleming Syndrome): Are Calcium Channel Inhibitors a Potential Treatment Option? *Cephalalgia*, 2003.23;218-22

Ophoff R. A., Deyoung J., Service S. K., et al. Hereditary Vascular Retinopathy, Cerebroretinal Vasculopathy, and Hereditary Endotheliopathy with Retinopathy, Nephropathy, and Stroke Map to a Single Locus on Chromosome 3p21.1-P21.3. *Am J Hum Genet*, 2001.69;447-53

Pagnoux C., Zuber M. and Guillevin L. [Cerebral Vasculitis]. *Rev Neurol (Paris)*, 2008.164 Spec No 2;F109-17

Pandian J. D., Henderson R. D., O'sullivan J. D., et al. Cerebral Vasculitis in Ulcerative Colitis. *Arch Neurol*, 2006.63;780

Paspala A. B., Sundaram C., Purohit A. K., et al. Exclusive Cns Involvement by Lymphomatoid Granulomatosis in a 12-Year-Old Boy: A Case Report. *Surg Neurol*, 1999.51;258-60

Rawlinson W. D. and Cunningham A. L. Contralateral Hemiplegia Following Thoracic Herpes Zoster. *Med J Aust*, 1991.155;344-6

Razavi M., Bendixen B., Maley J. E., et al. Cns Pseudovasculitis in a Patient with Pheochromocytoma. *Neurology*, 1999.52;1088-90

Renard D., Morales R. and Heroum C. Tuberculous Meningovasculitis. *Neurology*, 2007.68;1745

- Rewcastle N. B. and Tom M. I. Non-Infectious Granulomatous Angitis of the Nervous System Associated with Hodgkin's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1962.25;51-8
- Richards A., Van Den Maagdenberg A. M., Jen J. C., et al. C-Terminal Truncations in Human 3'-5' DNA Exonuclease Trex1 Cause Autosomal Dominant Retinal Vasculopathy with Cerebral Leukodystrophy. *Nat Genet*, 2007.39;1068-70
- Rosenbloom M. H. and Singhal A. B. Ct Angiography and Diffusion-Perfusion Mr Imaging in a Patient with Ipsilateral Reversible Cerebral Vasoconstriction after Carotid Endarterectomy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007.28;920-2
- Rousset H. [Errando Discimus: Diagnostic Error]. *Rev Med Interne*, 2001.22;1177-9
- Rowshani A. T., Remans P., Rozemuller A., et al. Cerebral Vasculitis as a Primary Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2005.64;784-6
- Rumbaugh C. L., Bergeron R. T., Fang H. C., et al. Cerebral Angiographic Changes in the Drug Abuse Patient. *Radiology*, 1971.101;335-44
- Salvarani C., Brown R. D., Jr., Calamia K. T., et al. Primary Central Nervous System Vasculitis: Analysis of 101 Patients. *Ann Neurol*, 2007.62;442-51
- Salvarani C., Brown R. D., Jr., Calamia K. T., et al. Primary Central Nervous System Vasculitis: Comparison of Patients with and without Cerebral Amyloid Angiopathy. *Rheumatology (Oxford)*, 2008.47;1671-7
- Schluter A. and Kissig B. Mr Angiography in Migrainous Vasospasm. *Neurology*, 2002.59;1772
- Schmiedel J., Gahn G., Von Kummer R., et al. Cerebral Vasculitis with Multiple Infarcts Caused by Lyme Disease. *Cerebrovasc Dis*, 2004.17;79-81
- Schwedt T. J. and Dodick D. W. Thunderclap Stroke: Embolic Cerebellar Infarcts Presenting as Thunderclap Headache. *Headache*, 2006.46;520-2
- Scolding N. J., Joseph F., Kirby P. A., et al. Abeta-Related Angiitis: Primary Angiitis of the Central Nervous System Associated with Cerebral Amyloid Angiopathy. *Brain*, 2005.128;500-15
- Sibon I., Coupry I., Menegon P., et al. Col4a1 Mutation in Axenfeld-Rieger Anomaly with Leukoencephalopathy and Stroke. *Ann Neurol*, 2007.62;177-84
- Silbert P. L., Hankey G. J., Prentice D. A., et al. Angiographically Demonstrated Arterial Spasm in a Case of Benign Sexual Headache and Benign Exertional Headache. *Aust N Z J Med*, 1989.19;466-8

- Singhal A. B. Thunderclap Headache, Reversible Cerebral Arterial Vasoconstriction, and Unruptured Aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002.73;96; author reply -7
- Singhal A. B. Cerebral Vasoconstriction Syndromes. *Top Stroke Rehabil*, 2004.11;1-6
- Singhal A. B., Kimberly W. T., Schaefer P. W., et al. Case Records of the Massachusetts General Hospital. Case 8-2009. A 36-Year-Old Woman with Headache, Hypertension, and Seizure 2 Weeks Post Partum. *N Engl J Med*, 2009.360;1126-37
- Siva A. Vasculitis of the Nervous System. *J Neurol*, 2001.248;451-68
- Sneddon I. B. Cerebro-Vascular Lesions and Livedo Reticularis. *Br J Dermatol*, 1965.77;180-5
- Spitzer C., Mull M., Rohde V., et al. Non-Traumatic Cortical Subarachnoid Haemorrhage: Diagnostic Work-up and Aetiological Background. *Neuroradiology*, 2005.47;525-31
- Stone J. H., Pomper M. G., Roubenoff R., et al. Sensitivities of Noninvasive Tests for Central Nervous System Vasculitis: A Comparison of Lumbar Puncture, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging. *J Rheumatol*, 1994.21;1277-82
- Storimans C. W., Van Schooneveld M. J., Oosterhuis J. A., et al. A New Autosomal Dominant Vascular Retinopathy Syndrome. *Eur J Ophthalmol*, 1991.1;73-8
- Susac J. O., Egan R. A., Rennebohm R. M., et al. Susac's Syndrome: 1975-2005 Microangiopathy/Autoimmune Endotheliopathy. *J Neurol Sci*, 2007.257;270-2
- Swartz R. H., Bhuta S. S., Farb R. I., et al. Intracranial Arterial Wall Imaging Using High-Resolution 3-Tesla Contrast-Enhanced Mri. *Neurology*, 2009.72;627-34
- Terwindt G. M., Haan J., Ophoff R. A., et al. Clinical and Genetic Analysis of a Large Dutch Family with Autosomal Dominant Vascular Retinopathy, Migraine and Raynaud's Phenomenon. *Brain*, 1998.121 ( Pt 2);303-16
- Tipping B., De Villiers L., Wainwright H., et al. Stroke in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007.78;1320-4
- Topakian R., Stieglbauer K., Nussbaumer K., et al. Cerebral Vasculitis and Stroke in Lyme Neuroborreliosis. Two Case Reports and Review of Current Knowledge. *Cerebrovasc Dis*, 2008.26;455-61
- Ullrich S., Schinke S., Both M., et al. Refractory Central Nervous System Vasculitis and Gastrocnemius Myalgia Syndrome in Crohn's Disease Successfully Treated with Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Antibody. *Semin Arthritis Rheum*, 2009.38;337-47
- Vahedi K., Massin P., Guichard J. P., et al. Hereditary Infantile Hemiparesis, Retinal Arteriolar Tortuosity, and Leukoencephalopathy. *Neurology*, 2003.60;57-63

- Vassallo R., Remstein E. D., Parisi J. E., et al. Multiple Cerebral Infarctions from Nonbacterial Thrombotic Endocarditis Mimicking Cerebral Vasculitis. *Mayo Clin Proc*, 1999.74;798-802
- Verdelho A., Ferro J. M., Melo T., et al. Headache in Acute Stroke. A Prospective Study in the First 8 Days. *Cephalalgia*, 2008.28;346-54
- Vollmer T. L., Guarnaccia J., Harrington W., et al. Idiopathic Granulomatous Angiitis of the Central Nervous System. Diagnostic Challenges. *Arch Neurol*, 1993.50;925-30
- Wasserman B. A., Stone J. H., Hellmann D. B., et al. Reliability of Normal Findings on Mr Imaging for Excluding the Diagnosis of Vasculitis of the Central Nervous System. *AJR Am J Roentgenol*, 2001.177;455-9
- Weil S., Reifenberger G., Dudel C., et al. Cerebroretinal Vasculopathy Mimicking a Brain Tumor: A Case of a Rare Hereditary Syndrome. *Neurology*, 1999.53;629-31
- Wilkinson I. M. and Russell R. W. Arteries of the Head and Neck in Giant Cell Arteritis. A Pathological Study to Show the Pattern of Arterial Involvement. *Arch Neurol*, 1972.27;378-91
- Williams T. L., Lukovits T. G., Harris B. T., et al. A Fatal Case of Postpartum Cerebral Angiopathy with Literature Review. *Arch Gynecol Obstet*, 2007.275;67-77
- Williamson E. E., Chukwudelunzu F. E., Meschia J. F., et al. Distinguishing Primary Angiitis of the Central Nervous System from Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy: The Importance of Family History. *Arthritis Rheum*, 1999.42;2243-8
- Winkler D. T., Lyrrer P., Probst A., et al. Hereditary Systemic Angiopathy (Hsa) with Cerebral Calcifications, Retinopathy, Progressive Nephropathy, and Hepatopathy. *J Neurol*, 2008.255;77-88
- Woolfenden A. R., Tong D. C., Marks M. P., et al. Angiographically Defined Primary Angiitis of the Cns: Is It Really Benign? *Neurology*, 1998.51;183-8
- Yuen R. W. and Johnson P. C. Primary Angiitis of the Central Nervous System Associated with Hodgkin's Disease. *Arch Pathol Lab Med*, 1996.120;573-6
- Zonios D. I., Falloon J., Huang C. Y., et al. Cryptococcosis and Idiopathic Cd4 Lymphocytopenia. *Medicine (Baltimore)*, 2007.86;78-92
- Zuber M., Touze E., Domigo V., et al. Reversible Cerebral Angiopathy: Efficacy of Nimodipine. *J Neurol*, 2006.253;1585-8

Vu, le Président du Jury,

Vu, le Directeur de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,

NOM : Néel

Résumé/mots-clés  
PRENOM : Antoine

**Diagnostic positif et différentiel des angéites isolées du système nerveux central : étude rétrospective de 33 observations.**

---

## RESUME

Le but de notre travail était d'étudier l'ensemble des dossiers de patients explorés au CHU de Nantes entre 2000 et 2008 par artériographie et/ou biopsie cérébrale pour lesquels une angéite cérébrale isolée était suspectée. Parmi les 33 patients inclus, 75% souffraient en réalité d'une autre affection: syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (50%), maladie générale (30%), athérome intracrânien ou embolies cryptogéniques (20%). Chez 8 patients le diagnostic d'angéite primitive du système nerveux central a été retenu, 7 fois sur 8 sans preuve histologique. L'hétérogénéité de ce groupe montre que cette entité rare est souvent un cadre d'attente aux limites nosologiques incertaines. Un travail prospectif multicentrique pluridisciplinaire pourrait probablement permettre d'améliorer la prise en charge des patients souffrant de vasculopathie cérébrale d'étiologie indéterminée.

---

## MOTS-CLES

VASCULARITE

ANGEITE PRIMITIVE DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

SYNDROME DE VASOCONSTRICTION CEREBRALE REVERSIBLE

ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL