



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Pascal Cohen¹,
Loïc Guillevin²

Vascularites associées aux infections virales

Summary

Vasculitis associated with viral infections

Viruses, the cause of vasculitis Although the majority of systemic vasculitis are of unknown causes, the responsibility of a viral infection has been formally demonstrated in some of them and specific treatment can permanently cure them. Each virus incriminated accounts for a particular type of vasculitis.

Hepatitis B viral infection (HBV) is the cause of polyarteritis nodosa in 36 to 50% of cases. The onset of the symptomatology is acute, usually within a few months following the infection; it is comparable to that observed in the absence of HBV infection.

Cryoglobulinemia related to the hepatitis C virus (HCV) The clinical manifestations are those of systemic vasculitis with particular tropism for the skin (involvement generally inaugural and almost constant), peripheral nerves and the glomerula. They occur fairly late during the infection.

Vasculitis associated with HIV infection There is strong tropism for the peripheral (multi-neuritis) and central nervous system.

During acute parvovirus B19 infection Vasculitis lesions have occasionally been reported following the viremic phase, generally limited to one or several flares of vascular purpura predominating on the lower limbs.

Following varicella-herpes zoster infection Vasculitis occasionally develops in the form of a central neurological deficiency (locomotor deficiency with or without aphasia around one month after an ophthalmologic herpes zoster) or involving the retina or, more rarely, the skin or the kidneys.

Vasculitis associated with cytomegaloviral infection Predominantly observed in immunodepressed patients, vasculitis after CMV infection is diffuse and basically involving the digestive tube, notably the colon, the central nervous system and the skin.

A rare complication of an HTLV1 infection Vasculitis of the retina often in the form of necrotic retinitis is often associated with spasmodic paraparesia.

Therapeutic strategy For many vasculitis of viral origin, corticosteroid and immunosuppressive treatments are only indicated in second intention following failure with antiviral agents and the combination of antivirals and plasma exchanges.

Résumé

Des virus, causes de vascularites Si la plupart des vascularites systémiques sont de cause inconnue, la responsabilité d'une infection virale a été démontrée de façon formelle pour certaines d'entre elles, un traitement spécifique pouvant les guérir définitivement. Chaque virus incriminé rend compte d'un type particulier de vascularite.

Infection par le virus de l'hépatite B (VHB) Elle est la cause de la périartérite noueuse dans 36 à 50 % des cas. La symptomatologie apparaît de façon aiguë, en général dans les mois suivant l'infection; elle est comparable à celle observée en l'absence d'infection par VHB.

Cryoglobulinémies liées au virus de l'hépatite C (VHC) Les manifestations cliniques sont celles d'une vascularite systémique avec un tropisme plus particulier pour la peau (atteinte le plus souvent inaugurale et presque constante), les nerfs périphériques, les glomérules. Elles surviennent assez tardivement au décours de l'infection.

Vascularites associées à l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) Il existe un fort tropisme pour le système nerveux périphérique (multinévrites) et central.

Au cours de l'infection aiguë par le Parvovirus B19 Des lésions de vascularite ont été parfois signalées après la phase virémique, se limitant généralement à une ou plusieurs poussées de pupura vasculaire prédominant aux membres inférieurs.

Après infection par le virus varicelle-zona Une vascularite se développe parfois, sous la forme d'un déficit neurologique central (déficit moteur avec ou sans aphasia environ un mois après un zona ophtalmologique), d'une atteinte de la rétine, plus rarement de la peau ou des reins.

Vascularites associées à l'infection par le cytomegalovirus (CMV) Survenant essentiellement chez le sujet immunodéprimé, les vascularites après infection par le CMV sont diffuses intéressant surtout le tube digestif, en particulier le côlon, le système nerveux central et la peau.

Une complication rare de l'infection à HTLV1 (Human T-cell Lymphoma Virus) Une vascularite rétinienne prenant volontiers la forme d'une rétinite nécrosante est souvent associée à une paraparésie spasmodique.

Stratégie thérapeutique Pour de nombreuses vascularites d'origine virale, les traitements corticoïdes et immunosuppresseurs ne sont indiqués qu'en seconde intention en cas d'échec des antiviraux et de l'association d'antiviraux et d'échanges plasmatiques.

1 - Service de médecine interne, Hôpital Avicenne, Bobigny (93)

2 - Service de médecine interne, Hôpital Cochin, Paris (75)

Correspondance :
Loïc Guillevin,
Service de médecine interne,
Hôpital Cochin,
27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris
Tél. : 01 58 41 13 21
loic.guillevin@cch.ap-hop-paris.fr

Les causes des maladies systémiques sont généralement inconnues et l'implication d'agents infectieux est plus souvent suspectée que démontrée. Les vascularites systémiques ne font pas exception à la règle et la plupart d'entre elles sont de cause inconnue. C'est notamment le cas des vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), mais aussi du purpura rhumatoïde¹ et de la plupart des vascularites quel que soit le calibre ou le mécanisme de l'atteinte vasculaire.

Glossaire

ACG	artérite giganto-cellulaire
ACR	American College of Rheumatology
ANCA	anticorps anticytoplasme de polynucléaires neutrophiles
CMV	cytomégalovirus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HTLV	Human T-cell Lymphoma Virus
PAM	polyangéite microscopique
PAN	périartérite noueuse
PCR	réaction d'amplification en chaîne
PVB19	Parvovirus B 19
SSA	Sicca syndrome A
SSB	Sicca syndrome B
VHB	virus de l'hépatite B
VHC	virus de l'hépatite C
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
VZV	virus varicelle zona

À l'inverse, c'est au cours des vascularites que l'on a impliqué formellement la responsabilité d'infections virales²⁻⁴ et que l'on a montré qu'un traitement spécifique pouvait les guérir définitivement.

Nous analyserons les principales vascularites nécrosantes virales et les traitements adaptés à leur prise en charge. Nous n'aborderons pas les artérites à cellules géantes qui font l'objet d'un autre développement⁵.

Généralités

De nombreux virus ont été décrits comme pouvant être responsables de vascularites, le plus souvent de façon anecdotique. Nous avons résumé dans le *tableau 1* les divers virus impliqués. Dans de nombreux cas, sans nier l'imputabilité du virus, peu d'observations identiques ont été rapportées.

Modèles animaux

De nombreuses observations de vascularites ont été décrites chez l'animal. De très nombreux virus ont été impliqués : adénovirus⁶, porcine reproductive and respiratory syndrome virus⁷, Herpes simplex virus chez la souris⁸, HTLV (Human T-cell Lymphoma Virus) chez le rat⁹, cytomégalovirus chez le rat¹⁰, coronavirus chez la souris¹¹, etc. Certaines de ces artérites sont proches de maladies humaines, telle l'artérite nécrosante du cheval due au virus de l'artérite équine qui ressemble à la périartérite noueuse (PAN)^{12,13}. Le *gamma herpes virus 68* de la souris est responsable d'une artérite des vaisseaux de gros calibre qui offre des similitudes avec la maladie de Takayasu¹⁴. Le très grand nombre de virus impliqués dans de multiples vascularites plaide indirectement pour l'implication de virus dans la survenue de nombre de vascularites humaines.

Épidémiologie

VHB ET VASCULARITES

Avec la multiplication des précautions transfusionnelles et la politique de vaccination de masse contre le virus de l'hépatite B (VHB), l'incidence en France des PAN associées au virus de l'hépatite B a significativement diminué pour devenir rare. Dans une étude portant sur des sujets hémodialysés, seulement 1,2 % des porteurs de

l'antigène Hbe avaient des manifestations de PAN¹⁵. En France, la proportion des PAN liées au VHB est passée de 35 % en 1984, à 10 % puis à moins de 7 % actuellement des PAN, dans l'expérience du groupe français des vascularites⁴. La vascularite survient assez précocement au cours de l'infection virale B, en règle avant la première année et le plus souvent, lorsque la date de contagion est connue, après quelques mois. À ce stade, les anticorps protecteurs sont absents, et les marqueurs de répllication virale sont tous présents. Cette vascularite est la conséquence de dépôts vasculaires d'immuns complexes par excès d'antigènes viraux.

VHC ET VASCULARITES

Depuis la découverte du virus de l'hépatite C (VHC) en 1989, la proportion des vascularites cryoglobulinémiques mixtes dites essentielles est rapidement passée de plus de 80 % à moins de 10 %¹⁶⁻¹⁸. Le lien entre l'infection par le VHC et les vascularites cryoglobulinémiques a d'abord reposé sur les méthodes sérologiques puis, grâce aux techniques de biologie moléculaire, le génome viral C a pu être retrouvé en très forte quantité au sein du cryoprécipité dans des proportions parfois 1 000 fois supérieures à celles du sérum¹⁹. De nombreuses publications ont rapidement confirmé ces données que l'on devait initialement aux équipes italiennes²⁰⁻²⁵.

Une cryoglobuline sans aucune traduction clinique est détectée chez 30 à 50 % des patients infectés par le VHC ; la vascularite cryoglobulinémique cliniquement symptomatique est beaucoup plus rare et semble survenir tardivement au cours de l'infection^{20,25,26-28}. Elle serait d'autant plus fréquente qu'il existe une fibrose, voire une cirrhose hépatique^{25,29-32}. Dans une étude irlandaise portant sur une cohorte de 87 femmes infectées par

le VHC avec un suivi de 22 ans, une cryoglobuline était présente chez 12 % d'entre elles, sans aucune manifestation clinique³³. Les études cherchant un éventuel lien avec 1 des 6 génotypes du VHC ont donné des résultats discordants³⁴⁻⁴². Le terrain génétique pourrait être impliqué dans la survenue d'une cryoglobuline, mais le rôle du système HLA n'est pas bien établi. Selon une étude française colligeant plusieurs centaines d'observations, le phénotype HLA DR11 est plus fréquemment trouvé chez les patients atteints de cryoglobulinémie de type II liée au VHC⁴³. Dans un travail portant sur 25 patients infectés par le VHC avec cryoglobuline mixte, la présence combinée des antigènes HLA DR3 et HLA B8 était significativement plus fréquente que dans une population témoin⁴⁴; plus récemment, Hwang *et al.*⁴⁵ trouvent aussi un lien entre les antigènes HLA DR3 et DR4 et la survenue d'une cryoglobuline. Par contre, une autre équipe italienne n'a pas trouvé d'association entre les antigènes HLA de classe II et la présence d'une cryoglobuline⁴⁴.

VIH ET VASCULARITES

Au cours de l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), de nombreuses manifestations rhumatologiques ont été décrites. Les vascularites représentent moins de 1 % de ces manifestations^{46,47}. Elles ont été rapportées à tout stade de l'infection. Certaines d'entre elles sont de toute évidence reliées à une infection opportuniste sur terrain immunodéprimé comme les infections à CMV (cytomégalovirus) ou à VZV (virus varicelle zona)⁴⁸⁻⁵⁰. Ailleurs, elles sont associées à un traitement médicamenteux⁵¹⁻⁵⁵. Enfin, dans de nombreuses observations, aucune autre cause apparente que le VIH lui-même n'est reconnue et le rôle de ce dernier est avancé et discuté^{47,56-65}.

Tableau 1

Vascularites et principes thérapeutiques en fonction des différents virus impliqués

Virus	Vascularites	Principes thérapeutiques
VHB	Périartérite noueuse	Courte corticothérapie et échanges plasmatiques et lamivudine
VHC	Cryoglobulinémie	Courte corticothérapie et interféron alpha + ribavirine ± échanges plasmatiques
VIH	Périartérite noueuse Vascularite cérébrale Vascularite cutanée (ischémie digitale)	Courte corticothérapie et échanges plasmatiques et antirétroviraux ± vasodilatateurs
PVB19	Périartérite noueuse Purpura rhumatoïde	Corticothérapie Corticothérapie ou immunoglobulines IV ? Abstention ?
VZV	Méningo-encéphalite Encéphalomyélite Rétinite	Acyclovir ± Corticothérapie
CMV	Colite Méningo-encéphalite Périartérite noueuse	Gancyclovir ou foscarnet
HTLV1	Rétinite nécrosante Vascularite cérébrale ?	Non codifié

Classification et critères diagnostiques

Les vascularites virales ne s'inscrivent pas dans un groupe particulier et s'observent indépendamment du calibre des vaisseaux touchés⁶⁶. Toutefois, chaque virus rend compte d'un type particulier de vascularites.

- **Le VHB** est constamment responsable d'une PAN "classique", affection touchant les vaisseaux de moyen calibre. Le VHB n'est jamais responsable d'un autre type de vascularite.

- **Le VHC** est l'agent pathogène des vascularites de la cryoglobulinémie⁶⁷. Il pourrait aussi être responsable d'exceptionnels cas de PAN⁶⁸. De même, une cryoglobulinémie peut s'observer au cours de la PAN due au VHB, mais n'est jamais présente dans les PAN sans VHB. À notre avis, la détection d'une cryoglobulinémie au cours d'une vascularite doit faire porter le diagnostic de vascularite de la cryoglobulinémie et non pas de PAN, sauf si cette dernière est due au VHB. Un certain nombre de vascularites des vais-

seaux de petit calibre sont aussi dues au VHC mais ne s'accompagnent pas nécessairement de cryoglobulinémie.

- **Le VIH** peut être responsable de vascularites affectant tous les types de vaisseaux^{4,69} mais habituellement ce sont les petits vaisseaux qui sont touchés.

De même, le Parvovirus B19 n'est responsable que de vascularites des vaisseaux de petit calibre.

Description clinique

PÉRIARTÉRITE NOUEUSE DUE AU VIRUS DE L'HÉPATITE B

L'infection par le VHB est la cause de la PAN dans 36 à 50 % des cas^{2,70}. En fait, par suite d'une confusion entre PAN et PAM (polyangéite microscopique), entretenue par la classification établie par l'ACR (*American College of Rheumatology*)⁷¹, un certain nombre de PAM ont été étiquetées PAN. La PAM n'étant jamais due à une infection par le VHB, il est vraisemblable que l'infection par le VHB soit plus fréquente au cours de la PAN et puisse dépasser 50 %. La PAN

Tableau 2

Signes cliniques et biologique observés dans l'ensemble de la population étudiée (n = 110)

Paramètre	%
Âge moyen	51,1 ± 16,9
Sex ratio (71 hommes et 39 femmes)	71 /39
Signes généraux	95,4
Fièvre	68,2
Amaigrissement	87,3
Arthralgies	54,5
Myalgies	47,3
Mononévrite multiple	82,7
Sciatique poplitée externe	71,8
Sciatique poplitée interne	40
Cubital	22,7
Radial	10,9
Bilatéral	69,2
Atteinte digestive	53,6
Douleur abdominale	50,9
Hémorragie	2,7
Appendicite	1,8
Perforation de l'intestin grêle	7,3
Cholécystite	5,5
Pancréatite	6,4
Atteinte rénale et/ou urogénitale	37,3
Protéinurie et hématurie	19,1
Glomérulonéphrite ^(a)	0,9
Vascularite rénale	30,9
Insuffisance rénale	21,8
Créatininémie	1,52 +/- 1,39
Anurie initiale	3,6
Orchite	23,9
Microanévrismes ^(b)	68,1
Infarctus rénal ^(b)	27,3
Atteinte cutanée	30
Purpura	15,5
purpura infiltré	10
Livédo	10,9
Nodules	9,1
Œdèmes	14,5
Manifestations vasculaires	19,1
Hypertension	32,7
Hypertension artérielle maligne	5,5
Insuffisance cardiaque	12,7
Phénomène de Raynaud	2,7
Péricardite	5,5
Ischémie digitale	3,6
Infarctus myocardique	0,9
Atteinte du système nerveux central	10
Vascularite rétinienne	1,8
VS > 30 mm/1^e heure	79,1
ANCA^(c)	0

^(a) non liée à la vascularite ; ^(b) 66 angiographies^(c) 66 recherches d'ANCA

VS : vitesse de sédimentation

due au VHB est une forme typique de PAN. La symptomatologie apparaît de façon aiguë et, le plus souvent, dans les mois suivant l'infection par le VHB. Dans la plupart des cas, il est toutefois difficile d'identifier la date précise du contagement. Nous avons observé que, lorsque le contagement était daté, la PAN survenait 4 mois plus tard. L'hépatite virale est généralement absente ou se limite à une élévation des transaminases qui est au double ou au triple de la normale. Dans notre série de 110 patients, nous avons eu 3 malades avec une PAN survenant en phase aiguë de l'hépatite (série personnelle, non publiée). Nous avons aussi observé que la probabilité d'obtenir une séroconversion HBe/anti-HBe était plus élevée lorsque l'infection était récente.

Les signes cliniques sont exposés dans le *tableau 2*. L'atteinte rénale est une néphropathie vasculaire d'origine ischémique. Elle s'accompagne volontiers d'une hypertension artérielle maligne⁷².

Tous les symptômes sont comparables à ceux que l'on observe dans les PAN sans VHB. Parmi ceux-ci, les signes digestifs sont fréquents et souvent sévères. Les patients se plaignent de douleurs abdominales persistantes, de perforation ou d'hémorragie.

Parmi les examens complémentaires, on retiendra : une biologie montrant des signes non spécifiques d'inflammation ; une sérologie virale témoignant de la réplication du VHB avec la positivité de l'ADN viral qui s'ajoute à la présence des antigènes HBs et HBe, de l'anti-HBc, sans anticorps anti-HBe ni anti-HBs. Une cryoglobulinémie est rarement présente. Les ANCA sont constamment absents, comme au cours de toute PAN. L'artériographie digestive et rénale, lorsqu'elle est réalisée, montre dans plus de la moitié des cas des anévrysmes et des sténoses siégeant sur l'ensemble des branches de l'aorte abdominale et sur les artères de calibre inférieur

(figures 1 et 2). Au niveau rénal on peut aussi observer des infarctus parenchymateux (figure 3). Lorsqu'ils sont nombreux, ils sont la cause d'une insuffisance rénale avec hypertension artérielle sévère.

L'évolution de la PAN due au VHB est habituellement favorable si le traitement est adapté. La mortalité initiale n'est toutefois pas exceptionnelle et les complications digestives survenant durant les premières semaines de la maladie rendent compte de la majorité des causes précoces de décès. Le taux de rechute est faible, n'excédant pas 8 % à 5 ans². La survie à 5 ans est de 70 % (non publié). Le pronostic peut être calculé dès le diagnostic en appliquant le *Five Factor Score*⁷³. Les paramètres de mauvais pronostic sont l'atteinte rénale (2 points), l'atteinte digestive sévère (1 point) ; l'atteinte cardiaque (1 point) et l'atteinte du système nerveux central (1 point). Selon que le malade a 0, 1 ou 2 points, la mortalité à 5 ans s'étend de 12 à 50 %.

CRYOGLOBULINÉMIE ET VIRUS DE L'HÉPATITE C

Les manifestations cliniques des cryoglobulinémies liées au VHC sont celles d'une vascularite systémique, avec un tropisme plus particulier pour la peau, le nerf périphérique et les glomérules^{17,18,20,21,24,74}. Cette affection évolue le plus souvent sur de nombreuses années, volontiers par poussées, parfois entrecoupées de longues périodes de rémission. Elle survient assez tardivement au cours de l'infection virale C comme en attestent l'âge relativement élevé des patients et les délais atteignant parfois plusieurs dizaines d'années entre la date présumée de l'infection et le diagnostic de cryoglobulinémie^{17,20,24}.

L'atteinte cutanée est généralement inaugurale et presque constante ; elle se résume le plus souvent à des poussées de purpura vasculaire

déclive, siégeant aux membres inférieurs, volontiers récidivant pour laisser des lésions de dermite ocre. Le purpura peut se compliquer et prendre un aspect nécrotique ou encore donner naissance à des ulcères siégeant aux membres inférieurs⁷⁵⁻⁷⁹. Ces ulcérations sont douloureuses, d'évolution chronique, récidivante. Il n'est pas rare de noter la présence d'un phénomène de Raynaud, qui peut précéder de plusieurs années les premières manifestations de vascularite. Des lésions d'urticaire ou de livédo sont également possibles mais rares.

La neuropathie périphérique est une des atteintes les plus fréquentes. Les troubles sensitifs sont d'installation progressive et siègent en distalité aux membres inférieurs, de façon bilatérale et symétrique⁸⁰⁻⁸⁵. Les troubles moteurs sont rarement présents. L'évolution est le plus souvent chronique. À l'inverse, beaucoup plus rare est la mono ou multinévrite, d'installation bien plus bruyante, en quelques heures ou jours. L'analyse du liquide céphalo-rachidien est peu contributive et non spécifique. La biopsie neuromusculaire, lorsqu'elle est réalisée, montre habituellement une vascularite des petits vaisseaux de l'épinièvre, avec en particulier un infiltrat pariétal riche en éléments mononucléés et parfois des lésions de nécrose fibrinoïde.

La glomérulonéphrite est par contre très caractéristique et se traduit par une hématurie microscopique et une protéinurie rarement massive ; l'insuffisance rénale est habituellement modérée^{74,86-89}. L'évolution vers la dialyse est rarement observée. La biopsie rénale montre une glomérulonéphrite membrano-proliférative riche en éléments mononucléés, en particulier en monocytes. La membrane basale glomérulaire est épaissie et prend un aspect caractéristique en double contour. Enfin, certains capillaires sont le



Figure 1
Anévrismes de l'artère hépatique au cours d'une PAN liée au VHB.



Figure 2
Anévrismes de l'artère mésentérique au cours d'une PAN liée au VHB.

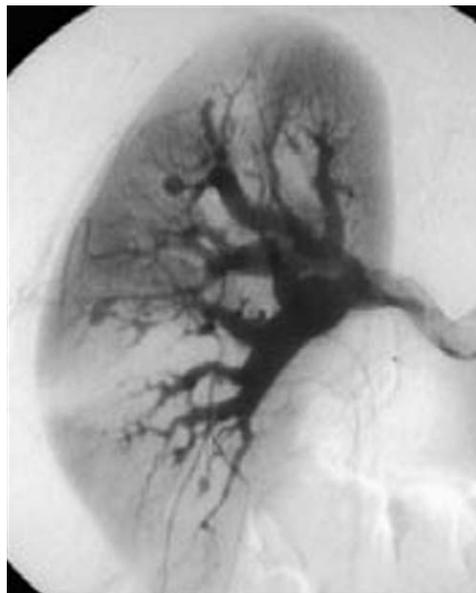


Figure 3
Anévrismes et infarctus rénaux au cours d'une PAN liée au VHB.

siège de thrombi hyalins dont la microscopie électronique nous révèle qu'ils sont constitués d'amas de cryoglobulines précipitées⁸⁶. Parfois une artéiole glomérulaire est le siège d'un infiltrat pariétal avec nécrose fibrinoïde.

Les autres atteintes viscérales sont plus rares.

La myocardopathie spécifique par vascularite des artéioles coronaires est la forme habituelle et réalise une cardiopathie dilatée ; des infarctus du myocarde avec vascularite des

artères coronaires principales ont aussi été rapportés^{24,90,91}.

L'atteinte neurologique centrale est également rare⁹²⁻⁹⁴ ; elle se traduit par des déficits neurologiques centraux de nature ischémique, dont les mécanismes sont mal connus. Il s'agirait soit d'une vascularite cérébrale spécifique, soit d'une vasculopathie par précipitation intravasculaire de cryoglobulines. La possibilité d'une encéphalopathie par hyperviscosité est exceptionnelle et se rencontre surtout lorsque le cryo-

précipité est très élevé. L'atteinte digestive correspond à une ischémie mésentérique par vascularite des petits vaisseaux et s'exprime sous la forme de douleur abdominale, d'hémorragies digestives voire des perforations⁹⁵⁻⁹⁷.

Le syndrome sec est fréquent ; son incidence est diversement appréciée selon les critères retenus⁹⁸⁻¹⁰¹. La sécheresse oculaire et buccale est généralement modérée ; il n'y a pas, en règle générale d'anticorps anti-SSA ni SSB. La biopsie des glandes salivaires note des infiltrats lymphocytaires non spécifiques sans architecture focale.

VASCULARITES ET INFECTION PAR LE VIH

Les vascularites associées à l'infection par le VIH ont un fort tropisme pour le système nerveux périphérique et central.

Des multinévrites avec présence sur la biopsie de nerf et de muscle d'une authentique vascularite nécrosante en tout point proche de la périartérite noueuse ont été rapportées^{56-65,102-104}. Le caractère monophasique de cette affection, qui ne semble ni rechuter ni se chroniciser, mérite d'être signalé. Dans toutes ces observations, le rôle exact du VIH ne peut être qu'avancé sans véritable preuve. Dans le travail de Gherardi *et al.*¹⁰³, des particules virales du VIH ont été observées en microscopie électronique dans l'infiltrat périvasculaire des muscles et nerfs, alors qu'ailleurs d'autres auteurs n'ont pas mis en évidence de virus dans les infiltrats⁶⁵.

L'atteinte neurologique centrale est également fréquente et des cas de granulomatose lymphomatoïde voire de véritables lymphomes cérébraux ont été décrits¹⁰⁵. Les tableaux cliniques correspondent à des déficits neurologiques focaux ou le plus souvent multiples, de nature ischémique^{47,60,105}. Les infiltrats angio-centriques ou périvasculaires com-

portent de nombreux lymphocytes ; là encore, le VIH n'a jamais été trouvé. La possibilité d'un autre agent pathogène ne peut être écartée. Les observations de vascularites cérébrales ou rétinienne au cours de l'infection par le VZV, chez les patients coinfectés par le VIH, sont nombreuses et bien documentées^{48,49,60}. Il s'agit d'accidents vasculaires ischémiques uniques ou multiples. La vascularite est soit prouvée histologiquement sur biopsie ou autopsie, soit indirectement visible en angiographie qui peut montrer de façon diffuse des altérations de calibre des artères intracérébrales. D'autres observations plus anecdotiques ont été rapportées comme des vascularites granulomateuses ou des atteintes macroanévrismales multiples¹⁰⁶.

De nombreux autres tableaux cliniques de vascularite ont été rapportés comme un purpura vasculaire au cours d'une séroconversion¹⁰⁷, des vascularites nécrosantes cutanées pures^{108,109}, une érythrocytose des doigts¹¹⁰ ou une ischémie digitale^{65,111} ; ce polymorphisme clinique souligne la difficulté d'affirmer le rôle possible du VIH. Il faut toujours garder à l'esprit la possibilité de vascularites immuno-allergiques, en particulier aux médicaments antiviraux^{104,112}. Enfin, le lien avec un syndrome de Churg et Strauss ou une maladie de Behçet paraît plus fortuit que vraisemblable¹¹³.

VASCULARITE ET INFECTION PAR LE PARVOVIRUS B19

Au cours de l'infection aiguë par le *Parvovirus B19* (PVB19), des lésions de vascularite sont quelquefois observées¹¹⁴ ; elles apparaissent après la phase virémique et se limitent généralement à une ou plusieurs poussées de purpura vasculaire déclive, prédominant aux membres inférieurs. La lésion histologique est une vascularite leucocytoclasique intéressant les vaisseaux

de petit calibre. Parfois ce sont des polyarthralgies, un syndrome fébrile, voire des douleurs abdominales, mimant un purpura rhumatoïde¹¹⁵⁻¹²⁵. La positivité de la sérologie en IgM et la normalité du taux des IgA circulantes aident généralement à distinguer les deux affections. Certains auteurs ont mis en évidence le PVB19 par PCR au sein des cellules endothéliales de patients avec vascularite¹²³. Le virus pourrait être ainsi directement impliqué dans la vascularite, ce d'autant qu'il infecte les cellules endothéliales par le biais de son récepteur, l'antigène P¹²⁵.

Le PVB19 a fait l'objet de travaux épidémiologiques sur l'artérite giganto-cellulaire (ACG)¹²⁶⁻¹³⁰. Des études danoises et nord-américaines ont montré le caractère saisonnier de véritables épidémies d'ACG ; un lien statistique avec les infections¹²⁶ en particulier le PVB19 a été noté par méthode sérologique^{127,129}. Cependant, la détection du PVB19 par méthodes de PCR *in situ* sur des artères temporales a donné des résultats très contradictoires^{129,130}. Dans un travail prospectif portant sur 50 patients avec artérite temporale prouvée, le génome du PVB19 était présent dans tous les cas¹²⁹, alors que l'étude rétrospective sur 30 patients suspects ou atteints d'ACG était négative dans tous les cas¹³⁰. Il est possible que cette franche discordance soit le fait d'une méthodologie différente ou fragile ; par conséquence, l'implication de ce virus dans l'ACG n'est pas établie.

Des observations de périartérite noueuse ont aussi été rapportées au cours de l'infection aiguë par le PVB19¹³¹⁻¹³⁴. Les manifestations cliniques sont celles habituellement observées au cours de la PAN. Toutefois, la fréquence de cette étiologie au sein de l'ensemble des PAN reste faible^{135,136}.

Les mêmes remarques peuvent s'appliquer à la maladie de Wegener. Les études utilisant la détection du virus

par PCR confirmer l'authenticité de l'association mais celle-ci ne représente qu'une minorité des cas^{136,137}. De façon plus anecdotique, d'autres auteurs ont soulevé l'hypothèse d'une implication du PVB19 dans la maladie de Kawasaki¹³⁸⁻¹⁴¹ ou de Behçet^{142,143} ou de Still¹⁴⁴, en ne se fondant que sur des données sérologiques.

VASCULARITE ET INFECTION PAR LE VIRUS VARICELLE-ZONA

Chez l'enfant comme chez l'adulte, l'infection par le VZV est parfois compliquée d'une vascularite qui s'exprime sous la forme d'un déficit neurologique central, d'une atteinte de la rétine, plus rarement de la peau ou des reins¹⁴⁵⁻¹⁵⁵.

L'atteinte neurologique centrale est assez caractéristique et stéréotypée : un mois environ après un zona localisé au visage, en particulier à l'œil, survient un déficit moteur, avec ou sans aphasie, d'installation soudaine¹⁴⁵. L'imagerie confirme la nature ischémique des lésions et l'angiographie cérébrale peut montrer des irrégularités segmentaires faisant alterner des segments normaux et sténosés^{153,156}. Il s'agit d'une vascularite lympho-histiocytaire, avec ou sans nécrose fibrinoïde, intéressant les artères de moyen et petit calibre du territoire de l'artère cérébrale moyenne. L'examen histologique en microscopie électronique met en évidence les particules virales dans la paroi vasculaire ou au sein des histiocytes. La détection du virus dans le LCR par technique de PCR est habituelle.

Chez les patients immunodéprimés^{153,157-160}, des symptomatologies beaucoup plus sévères ont été rapportées et correspondent à la dissémination de l'infection. Ce sont de véritables encéphalopathies subaiguës, voire des encéphalomyélites ou encore des myélites avec de multiples déficits. Il s'agit alors d'une vascularite des petits vaisseaux diffuse à l'encéphale. Des tableaux défi-

citaires moins sévères d'angéite granulomateuse des vaisseaux leptoméningés ont aussi été décrits.

La rétinite nécrosante est une complication rare de l'infection par le VZV¹⁶⁰⁻¹⁶². Elle est uni, voire bilatérale, et se traduit par une baisse rapide de l'acuité visuelle. Elle correspond à une vascularite des petits vaisseaux choroïdiens et rétiens. La preuve virologique est obtenue soit par immunofluorescence, soit par PCR dans le liquide intraoculaire ou sur le matériel biopsique.

Le virus de la varicelle a aussi été cherché par technique PCR sur des biopsies d'artérite à cellules géantes de l'adulte, avec des résultats variables : tantôt présent dans 26 %, tantôt dans aucune des biopsies. Il est donc peu probable que le VZV soit impliqué dans cette affection^{163,164}.

VASCULARITES ET CYTOMÉGALOVIRUS

Les vascularites associées à l'infection par le CMV touchent essentiellement les sujets immunodéprimés, en particulier lorsque l'immunité cellulaire est altérée comme chez les patients porteurs du VIH. La vascularite est diffuse et intéresse surtout le tube digestif, en particulier le côlon, le système nerveux central (vaisseaux méningés et extraduraux dont ceux de la moelle) et la peau¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. La vascularite pourrait être la conséquence directe de l'infection endothéliale mais d'autres facteurs immunologiques semblent intervenir, car la seule présence du CMV dans les cellules endothéliales ne suffit pas à établir un lien étiologique. Il est d'ailleurs nécessaire d'obtenir la lésion caractéristique d'une image d'inclusions à CMV en "œil de hibou" dans les cellules endothéliales au sein du foyer de vascularite. L'atteinte digestive peut aller d'une simple anorexie à des douleurs abdominales avec fièvre, diarrhée et quelquefois hémorragie digestive voire perforation ; la laparotomie est

souvent nécessaire et la vascularite est mise en évidence sur la pièce opératoire ou autopsique¹⁶⁷⁻¹⁷¹. Elle intéresse les petits vaisseaux (artérioles et capillaires) et comprend des lésions de nécrose fibrinoïde. Dans quelques observations privilégiées, le CMV était présent dans les cellules endothéliales au sein de la vascularite, alors qu'il était absent des zones saines¹⁷². Dans de rares cas, l'atteinte vasculaire est limitée à une atteinte occlusive des veines mésentériques¹⁷³.

La vascularite neurologique centrale a surtout été décrite chez les patients infectés par le VIH^{170,174,175}. Elle réalise des tableaux non spécifiques d'encéphalopathie, d'atteinte des paires crâniennes, d'infarctus profonds, de méningoencéphalite et de radiculomyélite. L'imagerie n'est pas spécifique et peut montrer des hypersignaux péri-ventriculaires en IRM¹⁷⁴. Dans de rares cas, l'angiographie met en évidence des lésions de sténoses segmentaires sur les artères intracrâniennes¹⁷⁶. L'étude du LCR montre habituellement une pléiocytose panachée et une hyperprotéinorachie. Le CMV est identifié par culture ou par PCR. Dans de nombreuses séries, le diagnostic de vascularite repose sur des données autopsiques^{170,174}.

L'atteinte cutanée serait péjorative parce qu'elle pourrait témoigner de la dissémination de l'infection¹⁶⁵ chez des patients particulièrement immunodéprimés. Les lésions ne sont pas spécifiques : purpura vasculaire qui prend volontiers un aspect nécrotique, nodules et vésicules ou encore éruptions cutanées maculo-papuleuses. Par contre, chez les sujets immunocompétents, elle semble exceptionnelle¹⁷⁷.

De rares observations de PAN ont été décrites au cours de la primo-infection par le CMV^{178,179}. Dans un travail portant sur 11 patients suivis pour une PAN, la recherche de CMV par méthode PCR n'était positive

qu'une seule fois, ne permettant pas d'impliquer de façon franche le CMV dans la pathogénie de la PAN¹⁷⁹. L'unique observation de polyangéite microscopique avec présence d'ANCA antimyéloperoxydase et infection à CMV pourrait résulter d'une association fortuite¹⁸⁰.

VASCULARITE ET HTLV1

L'infection à HTLV1 est rarement compliquée de vascularite ; cette dernière a un tropisme neurologique central^{181,182} avec des manifestations cliniques non spécifiques ni stéréotypées. La vascularite rétinienne est plus fréquente, elle est souvent associée à la paraparésie spasmodique¹⁸²⁻¹⁸⁶ et prend volontiers la forme d'une rétinite nécrosante, par atteinte péri-veineuse^{183,184} ou par vascularite granulomateuse et nécrosante des vaisseaux rétinien¹⁸⁶. Le rôle exact du virus est mal connu. Les atteintes cutanées ou neurologiques centrales sont par contre exceptionnelles^{187,188}.

Traitements

L'objectif du traitement est de prendre en charge simultanément la vascularite et sa cause. La stratégie de traitement est aujourd'hui bien établie pour de nombreuses vascularites d'origine virale et les traitements corticoïdes et immunosuppresseurs ne sont indiqués qu'en seconde intention, en cas d'échec des antiviraux ou de l'association d'antiviraux et d'échanges plasmatiques.

TRAITEMENTS DES PAN DUES AU VHB

Durant plusieurs décennies, la périartérite noueuse a été traitée par des corticoïdes et des immunosuppresseurs, qu'elle soit ou non d'origine virale. Ce traitement était souvent efficace à court terme¹⁸⁹ mais une analyse soigneuse des résultats à long terme montre la survenue de rechutes et de complications liées à

la persistance de l'infection virale¹⁹⁰, hépatite chronique, cirrhose et cancer du foie.

Dans les travaux de Mac Mahon *et al.*¹⁹⁰, qui ont étudié la périartérite noueuse chez des Esquimaux, 4 patients (41 %) décédèrent durant la phase active de la PAN. Dans notre première étude contrôlée¹⁹¹ où les patients n'étaient pas sélectionnés en fonction de leur statut viral, 14 des 71 malades étaient infectés par le VHB. Quatre-vingt-quatre pour cent d'entre eux guérirent de leur PAN mais deux décédèrent ensuite de cirrhose du foie.

En 1988, avec Christian Trépo^{192,193} qui fut le premier à décrire la responsabilité liée à l'hépatite B au cours de la périartérite noueuse¹⁹⁴, nous décidâmes d'inclure dans un protocole prospectif tous les patients atteints de PAN HBV+ et de traiter les patients par une combinaison d'antiviraux et d'échanges plasmatiques¹⁹⁵.

Initialement, les patients recevaient une courte corticothérapie intensive, ne dépassant pas 2 semaines et les malades, préalablement traités par corticoïdes, arrêtaient ce traitement dans le même délai. L'arrêt brutal de la corticothérapie et des immunosuppresseurs précédemment prescrits avait pour but de renforcer l'action antivirale dont l'action s'exerçait à un moment de répllication maximale. Les échanges plasmatiques, en éliminant les immuns complexes circulants, ont été prescrits systématiquement chez tous les patients. Trois à quatre échanges par semaine durant 3 à 4 semaines sont nécessaires. Ensuite, les échanges plasmatiques sont espacés puis interrompus lorsque la PAN est en rémission, c'est-à-dire au bout de 2 mois environ. Nous avons toujours effectué des échanges plasmatiques par centrifugation ou par filtration avec un soluté de substitution majoritairement constitué d'albumine. Dans la mesure où nous n'avons pas observé d'insuffisance hépatocellulaire chez nos

patients, il n'a pas été nécessaire d'utiliser du plasma frais congelé en substitution.

Les antiviraux permettent de diminuer, puis d'arrêter la répllication du virus de l'hépatite B. Au fil des années, plusieurs types d'antiviraux ont été successivement testés. Dans notre première série prospective¹⁹⁵, l'antiviral était la vidarabine que nous prescrivions par voie intraveineuse, à raison de 15 mg/kg/j pendant une semaine, puis 7,5 mg/kg/j durant 2 semaines. Ce traitement était efficace mais, en raison de sa toxicité neurologique et hématologique, il n'est aujourd'hui plus commercialisé sous forme intraveineuse. La forme intramusculaire a donné des résultats superposables avec une tolérance elle-même médiocre. Nous avons utilisé cette stratégie chez 33 patients, dont 24 nouvellement diagnostiqués et 9 ne répondant pas à une corticothérapie et aux immunosuppresseurs. La guérison a été obtenue dans les trois quarts des cas et une séroconversion HBe/anti-HBe dans la moitié des cas. La séroconversion HBs/anti-HBs n'était obtenue que dans 18 % des cas.

L'interféron alpha est devenu, ensuite, le traitement de référence des hépatites virales B et a donc pris la place de la vidarabine. La stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. La dose de l'interféron était de 3 millions d'unités 3 fois par semaine jusqu'à séroconversion. En cas d'échec clinique et virologique, il nous était possible d'utiliser une dose de 6 millions d'unités 3 fois par semaine, même si en pratique nous n'avons jamais eu à administrer de telles doses. Les résultats obtenus ont été nettement meilleurs que ceux observés avec la vidarabine. Dans un essai prospectif¹⁹⁶, chez 66 % des patients il y avait eu séroconversion Hbe/anti-HBe et chez 50 % HBs/anti-HBs. Le nombre de rechutes est rare et s'élève à 5,6 %. L'interféron est habituellement bien toléré et, malgré la publication de vas-

cularites induites¹⁹⁷, nous n'avons jamais observé d'aggravation de la maladie sous interféron. Les autres effets secondaires sont ceux classiquement décrits : asthénie, myalgies, arthralgies, hypothyroïdie responsable d'une asthénie. Les effets secondaires peuvent parfois rendre difficile l'interprétation d'une amélioration thérapeutique de la périartérite noueuse.

Plus récemment, nous avons testé la lamivudine à la place de l'interféron. Dix malades ont été inclus dans une étude prospective (non publiée) comprenant 100 mg/jour de lamivudine. Lorsque la fonction rénale était altérée, une adaptation des doses à la créatininémie était proposée. Les résultats obtenus sont excellents avec 9 guérisons et 1 décès. Chez 6 malades, il y a eu séroconversion Hbe/anti-Hbe. La tolérance de la lamivudine est meilleure que celle de l'interféron, mais le taux de séroconversion n'est pas différent. Le médicament est prescrit par voie orale. Aucune mutation n'a été induite au cours de cette étude. Les contre-indications actuelles de la lamivudine doivent être cependant respectées et le médicament est contre-indiqué chez les patients atteints de pancréatite. Nous proposons, aujourd'hui, d'utiliser systématiquement la lamivudine à la place de l'interféron. S'il n'y a pas de séroconversion au bout de 6 mois, nous recommandons volontiers l'association d'interféron et de lamivudine, même si celle-ci ne paraît pas apporter de bénéfice supplémentaire au cours des hépatites.

L'évolution à court et long terme montre le faible taux de rechutes des patients traités selon cette stratégie². On peut espérer que les nouveaux traitements antiviraux ou leur combinaison améliorent encore les résultats. On peut aussi observer une dissociation entre l'évolution de la vascularite et celle de l'infection virale. La vascularite s'améliore souvent rapidement et certains patients guéris-

sent définitivement en 3 semaines. Habituellement l'amélioration se produit en une dizaine de jours et elle est complète au bout de 2 mois environ. Lorsque nous utilisons la vidarabine, nous observons une augmentation des transaminases au moment de la séroconversion. Il s'agit là d'une réponse immunologique normale, reflétant la capacité du patient à restaurer sa réponse immunitaire. Toutefois, cette élévation des transaminases peut être très marquée et, à une reprise, nous avons observé une hépatite fulminante mortelle survenant au moment de la séroconversion.

Lorsque nous avons substitué l'interféron à la vidarabine, la réponse a été très différente avec une diminution progressive des transaminases, si elles étaient élevées au début de la maladie, et il n'y a pas eu d'effet rebond à l'arrêt du traitement. Des résultats superposables ont été obtenus avec la lamivudine.

Une fois le traitement interrompu, le clinicien se trouve confronté à 2 situations différentes :

- la périartérite noueuse est guérie et il y a eu séroconversion. *A priori*, il n'y aura plus de rechute. Il n'est donc pas nécessaire de proposer un autre traitement sinon celui des séquelles de la périartérite noueuse (traitement anti-hypertenseur par exemple) ;
- le malade a guéri de sa périartérite noueuse mais a toujours une répllication virale. On entre alors dans le cadre du traitement des hépatites chroniques persistantes et, indépendamment de la PAN, d'autres stratégies thérapeutiques antivirales peuvent être proposées. Le risque de rechute de la PAN demeure, mais reste très faible.

TRAITEMENT DES CRYOGLOBULINÉMIES LIÉES AU VHC

Il est important de distinguer traitement purement symptomatique des manifestations de la vascularite et trai-

tement étiologique antiviral C. Les manifestations cliniques justifient bien souvent le recours aux corticoïdes et parfois aux immunosuppresseurs. Toutefois, aucune étude prospective ne précise la place respective de ces traitements. Il faut aussi garder à l'esprit la présence d'une infection virale sous-jacente, limiter ainsi la posologie et la durée des corticoïdes, réserver aux manifestations rebelles ou particulièrement menaçantes l'utilisation des immunosuppresseurs. L'indication des échanges plasmatiques (qui permettent d'épurer de façon rapide et massive de grandes quantités de cryoglobuline et de complexes immuns circulants) n'est pas unanime¹⁹⁸⁻²⁰⁴ ; ils semblent utiles dans les atteintes glomérulaires avec insuffisance rénale¹⁹⁸⁻²⁰¹, mais ils doivent alors être associés ou relayés par les corticoïdes ou un immunosuppresseur afin d'éviter un effet rebond. Là encore, aucune étude contrôlée ne permet de valider cette attitude. Pour d'autres équipes, les échanges plasmatiques sont efficaces à court et moyen terme pour enrayer une neuropathie périphérique récente et pour la cicatrisation des ulcères chroniques récidivants^{24,203,205}.

L'éradication virale C est au centre du traitement de la maladie. Le recul est encore insuffisant pour affirmer que l'obtention d'une éradication virale C suffit à contrôler la maladie²⁰⁶⁻²⁰⁸. Les études cliniques portant sur le traitement antiviral au cours des cryoglobulinémies sont rares^{24,74,209-216}. La première étude thérapeutique contrôlée²⁰⁹ portant sur les cryoglobulinémies liées au VHC a montré l'efficacité clinique et biologique de l'interféron alpha délivré en sous-cutané pendant 6 mois à la dose de 3 millions d'unités 3 fois par semaine, ainsi qu'une bonne corrélation entre la réponse clinique et la disparition de l'ARN viral C. Cependant, tous les patients répondants ont rechuté dans les mois qui ont suivi l'arrêt du traitement,

rechutes toutes précédées par la réapparition de l'ARN viral C circulant. Actuellement, le traitement antiviral repose sur l'association interféron alfa pégylé et ribavirine^{217,218}. Sa durée n'est pas bien codifiée et semble plus longue que celle recommandée au cours de l'infection par le VHC sans cryoglobuline. Enfin, de rares observations portant sur l'intérêt des agents cytostatiques comme la 2-chlorodéoxyadénosine, la fludarabine ou encore le rituximab²¹⁹⁻²²¹ ont été rapportées. Leur trop faible nombre et la toxicité potentielle des certains de ces traitements ne nous permettent pas de tirer des conclusions enthousiastes.

TRAITEMENT DES VASCULARITES ASSOCIÉES AU PARVOVIRUS B19

Les manifestations cutanées ont une évolution spontanément favorable et ne nécessitent généralement pas de traitement. Une atteinte cutanée sévère ou des manifestations cliniques systémiques peuvent justifier une corticothérapie sur quelques semaines ou mois. Plus récemment, une réponse clinique et virologique spectaculaire a été obtenue avec les IgIV¹³⁴. Dans cette expérience clinique très limitée, ce traitement a été rapidement efficace et n'a pas exposé aux complications infectieuses.

TRAITEMENT DES VASCULARITES ASSOCIÉES AU VZV

Chez les sujets immunodéprimés, cette complication justifie un traitement antiviral le plus précoce pos-

sible par acyclovir en perfusions intraveineuses. La place éventuelle de la corticothérapie ne peut être précisée. Il est toutefois difficile de la proposer chez ces patients déjà très immunodéprimés. Malgré une thérapeutique précoce, le pronostic demeure sombre ; la majorité des observations rapportées est autopsique^{148,149,155,157,158,160}.

Le traitement de l'atteinte neurologique centrale qui fait suite à un zona céphalique est plus difficile à codifier car il n'est pas rare d'observer une récupération complète spontanée ; de nombreux auteurs soulignent l'intérêt du traitement antiviral par aciclovir, avec ou sans corticothérapie. Les réponses cliniques sont parfois spectaculaires, même sur terrain immunodéprimé comme le VIH, mais des séquelles neurologiques sont possibles^{147,148}.

TRAITEMENT DES VASCULARITES ASSOCIÉES AU CMV

Le terrain immunodéprimé fait toute la gravité de cette complication et impose un traitement antiviral le plus précocement possible par ganciclovir ou foscarnet par voie veineuse. L'association à une corticothérapie ne paraît pas logique en raison de l'immunodépression. Malgré un traitement antiviral rapide, la mortalité demeure élevée.

TRAITEMENT DES VASCULARITES ASSOCIÉES AU VIH

Plus qu'ailleurs, il est probablement nécessaire de limiter le recours aux

thérapeutiques immunosuppressives chez les patients infectés par le VIH, et d'instituer un traitement antirétroviral puissant²²².

Cependant, l'expérience clinique, certes limitée, montre qu'il est possible de traiter ces patients par les corticoïdes, et ce même de façon prolongée sur plusieurs mois^{62,63,223,224}. En effet, les observations rapportées ne font pas état de complications systémiques, notamment infectieuses. D'autres auteurs ont même traité par cyclophosphamide sans complication infectieuse opportuniste²²⁵.

Dans l'expérience de Gisselbrecht *et al.*⁶⁵, le traitement symptomatique des manifestations cliniques a été privilégié : très brève corticothérapie limitée à une semaine relayée par les échanges plasmatiques. Cette méthode est fondée sur l'épuration rapide et massive d'immuns complexes, supposés être impliqués dans l'infection par le VIH. Les résultats obtenus sur 6 patients ont été particulièrement bons et ce volet thérapeutique symptomatique a été rapidement relayé par le traitement antirétroviral. La tolérance clinique était bonne, la réponse clinique maintenue sans rechute ultérieure⁶⁵.

Dans les situations d'ischémie digitale, les vasodilatateurs par voie veineuse ont été utilisés avec efficacité^{62,65}. Lorsque la cause est médicamenteuse, l'évolution est habituellement favorable à l'arrêt du médicament incriminé. ■

Références

- Niaudet P, Habib R. Schönlein-Henoch purpura nephritis: prognostic factors and therapy. *Ann Med Interne* (Paris) 1994; 145: 577-80.
- Guillevin L, Lhote F, Cohen P *et al.* Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine* (Baltimore) 1995; 74: 238-53.
- Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992; 327: 1490-5.
- Gisselbrecht M, Cohen P, Lortholary O *et al.* Human immunodeficiency virus-related vasculitis. Clinical presentation of and therapeutic approach to eight cases. *Ann Med Interne* (Paris) 1998; 149: 398-405.
- Duhaut P, Bossahrd S, Calvet *et al.* Giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica, and viral hypotheses: a prospective case-control study. Groupe de Recherche sur l'Artérite à Cellules Géantes. *J Rheumatol* 1999; 26: 361-9.
- Sorden SD, Woods LW, Lehmkühl HD. Fatal pulmonary edema in white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) associated with adenovirus infection. *J Vet Diagn Invest* 2000; 12: 378-80.
- Thibault S, Drolet R, Germain MC, D'Allaire S, Larochelle R, Magar R. Cutaneous and systemic necrotizing vasculitis in swine. *Vet Pathol* 1998; 35: 108-16.
- Sohn S, Lee ES, Bang D, Lee S. Behcet's disease-like symptoms induced by the Herpes simplex virus in ICR mice. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 1-23.
- Yamazaki H, Ikeda H, Ishizu A *et al.* A wide spectrum of collagen vascular and autoimmune diseases in transgenic rats carrying the env-pX gene of human T lymphocyte virus type I. *Int Immunol* 1997; 9: 339-46.
- Li F, Yin M, Van Dam JG, Grauls G, Rozing J,

- Bruggeman CA. Cytomegalovirus infection enhances the neointima formation in rat aortic allografts: effect of major histocompatibility complex class I and class II antigen differences. *Transplantation* 1998; 65: 1298-304.
- 11 Komurasaki Y, Nagineni CN, Wang Y, Hooks JJ. Virus RNA persists within the retina in coronavirus-induced retinopathy. *Virology* 1996; 222: 446-50.
- 12 Holyoak GR, Giles RC, McCollum WH, Little TV, Timoney PJ. Pathological changes associated with equine arteritis virus infection of the reproductive tract in prepubertal and peripubertal colts. *J Comp Pathol* 1993; 109: 281-93.
- 13 Huntington PJ, Ellis PM, Forman AJ, Timoney PJ. Equine viral arteritis. *Aust Vet J* 1990; 67: 429-31.
- 14 Weck KE, Dal Canto AJ, Gould JD et al. Murine gamma-herpesvirus 68 causes severe large-vessel arteritis in mice lacking interferon-gamma responsiveness: a new model for virus-induced vascular disease. *Nat Med* 1997; 3: 1346-53.
- 15 Druke T, Barbanel C, Jungers P et al. Hepatitis B antigen-associated periarteritis nodosa in patients undergoing long-term hemodialysis. *Am J Med* 1980; 68: 86-90.
- 16 Pascual M, Perrin L, Giostra E, Schifferli JA. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis* 1990; 162: 569-70.
- 17 Ferri C, Greco F, Longomgardo G et al. Antibodies to hepatitis C virus in patients with mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1610-16.
- 18 Misiani R, Bellavita P, Fenili D et al. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1992; 117: 573-7.
- 19 Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992; 327: 1490-5.
- 20 Cacoub P, Musset L, Lunel-Fabiani F et al. Hepatitis C virus and essential mixed cryoglobulinemia. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 689-92.
- 21 Cacoub P, Lunel-Fabiani F, Musset L et al. Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *Am J Med* 1994; 96: 124-32.
- 22 Monti G, Galli M, Invernizzi F et al. and GISC. Cryoglobulinemias: a multi-center study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. *QJM* 1995; 88: 115-26.
- 23 Akriviadis EA, Xanthakis I, Navrozidou C, Papadopoulos A. Prevalence of cryoglobulinemia in chronic hepatitis C virus infection and response to treatment with interferon-alpha. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 612-18.
- 24 Rieu V, Cohen P, André MH et al. Characteristics and outcome of 49 patients with symptomatic cryoglobulinemia. *Rheumatology* 2002; 41: 291-300.
- 25 Lunel F, Musset L, Cacoub P et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damages. *Gastroenterology* 1994; 106: 1291-300.
- 26 Frangeul L, Musset L, Cresta P, Cacoub P, Hureau JM, Lunel F. Hepatitis C virus genotypes and subtypes in patients with hepatitis C, with and without cryoglobulinemia. *J Hepatol* 1996; 25: 427-32.
- 27 Weiner SM, Berg T, Berthold H et al. A clinical and virological study of hepatitis C virus-related cryoglobulinemia. *J Hepatol* 1998; 29: 375-84.
- 28 Cohen P, Roulot D, Ferriere F et al. Prevalence of cryoglobulins and hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 523-7.
- 29 Fayyazi A, Schott P, Hartmann H et al. Clinical, biochemical, and histological changes in hepatitis C virus infection-associated cryoglobulinemia. *Gastroenterology* 1997; 35: 921-8.
- 30 Donada C, Crucitti A, Donadon V et al. Systemic manifestations and liver disease in patients with chronic hepatitis C and type II or III mixed cryoglobulinemia. *J Viral Hepat* 1998; 5: 179-85.
- 31 Nagasaka A, Takahashi T, Sasaki T et al. Cryoglobulinemia in Japanese patients with chronic hepatitis C virus infection: host genetic and virological study. *J Med Virol* 2001; 65: 52-7.
- 32 Kayali Z, Buckwold VE, Zimmerman B, Schmidt WN. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology* 2002; 36: 978-85.
- 33 Barrett S, Goh J, Coughlan B et al. The natural course of hepatitis C virus infection after 22 years in a unique homogenous cohort: spontaneous viral clearance and chronic HCV infection. *Gut* 2001; 49: 423-30.
- 34 Willems M, Sheng L, Roskams T et al. Hepatitis C virus and its genotypes in patients suffering from chronic hepatitis C with or without a cryoglobulin-related syndrome. *J Med Virol* 1994; 44: 266-71.
- 35 Crovatto M, Ceselli S, Mazzaro C et al. HCV genotypes and cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13 (Suppl.): S79-S82.
- 36 Sinico RA, Ribero ML, Fornasieri A et al. Hepatitis C virus genotype in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *QJM* 1995; 88: 805-10.
- 37 Zignego AL, Ferri C, Giannini C et al. Hepatitis C virus genotype analysis in patients with type II mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1996; 124: 31-4.
- 38 Frangeul L, Musset L, Cresta P, Cacoub P, Hureau JM, Lunel F. Hepatitis C virus genotypes and subtypes in patients with hepatitis C, with and without cryoglobulinemia. *J Hepatol* 1996; 25: 427-32.
- 39 Silvestri F, Barillari G, Fanin R et al. Hepatitis C virus infection among cryoglobulinemic and non-cryoglobulinemic B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Haematologica* 1997; 82: 314-17.
- 40 Nguyen QT, Leruez-Ville M, Ferriere F et al. Hepatitis C virus genotypes implicated in mixed cryoglobulinemia. *J Med Virol* 1998; 54: 20-5.
- 41 Origi L, Vanoli M, Lunghi G, Carbone A, Grasso M, Scorza R. Hepatitis C virus genotypes and clinical features in hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Int J Clin Lab Res* 1998; 28: 96-9.
- 42 Horcajada JP, Garcia-Bengoechea M, Cilla G, Etxaniz P, Cuadrado E, Arenas JI. Mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C infection: prevalence, significance and relationship with different viral genotypes. *Ann Med* 1999; 31: 352-8.
- 43 Cacoub P, Renou C, Kerr G et al. Influence of HLA DR11 phenotype on the risk of hepatitis C virus associated mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2118-24.
- 44 Lenzi M, Frisoni M, Mantovani V et al. Haplotype HLA B8-DR3 confers susceptibility to hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1998; 91: 2062-6.
- 45 Hwang SJ, Chu CW, Huang DF, Lan KH, Chang FY, Lee SD. Genetic predispositions for the presence of cryoglobulinemia and serum autoantibodies in Chinese patients with chronic hepatitis C. *Tissue Antigens* 2002; 59: 31-7.
- 46 Calabrese LH, Estes M, Yen-Lieberman B et al. Systemic vasculitis in association with human immunodeficiency virus infection. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 569-76.
- 47 Calabrese LH. Vasculitis and infection with the human immunodeficiency virus. *Rheum Clin Dis North Am* 1991; 17: 131-47.
- 48 Picard O, Brunereau L, Pelosse B, Kerob D, Cabane J, Imbert JC. Cerebral infarction associated with vasculitis due to varicella zoster virus in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Biomed Pharmacother* 1997; 51: 449-54.
- 49 Kleinschmidt-DeMasters BK, Mahalingam R, Shimek C et al. Profound cerebrospinal fluid pleocytosis and Froin's Syndrome secondary to widespread necrotizing vasculitis in an HIV-positive patient with varicella zoster virus encephalomyelitis. *J Neurol Sci* 1998; 159: 213-18.
- 50 Berkefeld J, Enzensberger W, Lanfermann H. MRI in human immunodeficiency virus-associated cerebral vasculitis. *Neuroradiology* 2000; 42: 526-8.
- 51 Torres RA, Lin RY, Lee M, Barr MR. Zidovudine-induced leukocytoclastic vasculitis. *Arch Intern Med* 1992; 152: 850-1.
- 52 Herranz P, Fernandez-Diaz ML, de Lucas R, Gonzalez-Garcia J, Casado M. Cutaneous vasculitis associated with didanosine. *Lancet* 1994; 344: 680.
- 53 Rachline A, Lariven S, Descamps V, Grossin M, Bouvet E. Leucocytoclastic vasculitis and indinavir. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1112-13.
- 54 Domingo P, Barcelo M. Efavirenz-induced leukocytoclastic vasculitis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 355-6.
- 55 Ward HA, Russo GG, Shrum J. Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 284-93.
- 56 Said G, Lacroix C, Andrieu JM, Gaudouen C, Leibowitch L. Necrotizing arteritis in patients with inflammatory neuropathy and human immunodeficiency virus (HIV III) infections (Abst.) *Neurology* 1987; 176.
- 57 Vinters HV, Guerra WF, Eppolito L, Keith PE. Necrotizing vasculitis of the nervous system in a patient with AIDS-related complex. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1988; 14: 417-24.
- 58 Valeriano-Marcel J, Ravichandran L, Kerr LD. HIV associated systemic necrotizing vasculitis. *J Rheumatol* 1990; 17: 1091-3.
- 59 Conri C, Mestre C, Constans J, Vital C. Periarteritis nodosa-type vasculitis and infection with human immunodeficiency virus. *Rev Med Interne* 1991; 12: 47-51.
- 60 Gherardi R, Belec L, Mhiri C et al. The spectrum of vasculitis in human immunodeficiency virus-infected patients: a clinicopathologic evaluation. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1164-74.
- 61 Angulo JC, Lopez JI, Garcia ME, Peiro J, Flores N. HIV infection presenting as renal polyarteritis nodosa. *Int Urol Nephrol* 1994; 26: 637-41.
- 62 Libman BS, Quismorio FPJ, Stimmler MM. Polyarteritis nodosa-like vasculitis in human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol* 1995; 22: 351-5.
- 63 Massari M, Salvarani C, Portioli I, Ramazzotti E, Gabbi E, Bonazzi L. Polyarteritis nodosa and HIV infection: no evidence of a direct pathogenic role of HIV. *Infection* 1996; 24: 159-61.
- 64 Font C, Miro O, Pedrol E et al. Polyarteritis nodosa in human immunodeficiency virus infection: report of four

- cases and review of the literature. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 796-9.
- 65 Gisselbrecht M, Cohen P, Lortholary O *et al.* Human immunodeficiency virus-related vasculitis: clinical presentation and therapeutic approach to eight cases. *Ann Med Interne* (Paris) 1998; 149: 398-405.
- 66 Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K *et al.* Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
- 67 Marcellin P, Descamps V, Martinot-Peignoux M *et al.* Cryoglobulinemia with vasculitis associated with hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 1993; 104: 272-7.
- 68 Cacoub P, Maisonobe T, Thibault V *et al.* Systemic vasculitis in patients with hepatitis C. *J Rheumatol* 2001; 28: 109-18.
- 69 Calabrese LH. Vasculitis and infection with the human immunodeficiency virus. *Rheum Dis Clin North Am* 1991; 17: 131-47.
- 70 Marcellin P, Calmus Y, Takahashi H *et al.* Latent hepatitis B virus (HBV) infection in systemic necrotizing vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 23-8.
- 71 Lightfoot RJ, Michel BA, Bloch DA *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1088-93.
- 72 Cohen L, Guillevin L, Meyrier A, Bironne P, Blétry O, Godeau P. Hypertension artérielle maligne au cours de la périartérite noueuse. Incidence, paramètres clinico-biologiques et pronostic chez 165 patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1986; 79: 773-8.
- 73 Guillevin L, Lhote F, Gayraud M *et al.* Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine* (Baltimore) 1996; 75: 17-28.
- 74 Johnson R, Gretch D, Yamabe H *et al.* Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 465-70.
- 75 Daoud MS, Gibson LE, Daoud S, El Azhary RA. Chronic hepatitis C and skin diseases: a review. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 559-64.
- 76 Pawlowsky JM, Dhumeaux D, Bagot M. Hepatitis C virus in dermatology. A review. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1185-93.
- 77 Davis MD, Su WP. Cryoglobulinemia: recent findings in cutaneous and extracutaneous manifestations. *Int J Dermatol* 1996; 35: 240-8.
- 78 Fuhrman L. Dermatological manifestations of hepatitis C. *Dermatol Nurs* 2000; 12: 175-80, 184-6.
- 79 Jackson JM. Hepatitis C and the skin. *Dermatol Clin* 2002; 20: 449-58.
- 80 Ferri C, La Civita L, Cirafisi C *et al.* Peripheral neuropathy in mixed cryoglobulinemia: clinical and electrophysiologic investigations. *J Rheumatol* 1992; 19: 889-95.
- 81 Khella SL, Frost S, Hermann GA *et al.* Hepatitis C infection, cryoglobulinemia, and vasculitic neuropathy. Treatment with interferon alfa: case report and literature review. *Neurology* 1995; 45: 407-11.
- 82 Crespi V, Cavaletti G, Piolletti P *et al.* Cryoglobulinemic neuropathy: lack of progression in patients with good haematological control. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 372-5.
- 83 Ciompi ML, Marini D, Siciliano G *et al.* Cryoglobulinemic peripheral neuropathy: neurophysiologic evaluation in twenty-two patients. *Biomed Pharmacother* 1996; 50: 329-36.
- 84 Apartis E, Leger JM, Musset L *et al.* Peripheral neuropathy associated with essential mixed cryoglobulinaemia: a role for hepatitis C virus infection? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 661-6.
- 85 Heckmann JG, Kayser C, Heuss D, Manger B, Blum HE, Neundorfer B. Neurological manifestations of chronic hepatitis C. *J Neurol* 1999; 246: 486-91.
- 86 D'Amico G, Colasanti G, Ferrario F, Sinica RA. Renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Kidney Int* 1989; 35: 1004-14.
- 87 Sinico RA, Fornasieri A, D'Amico G. Renal manifestations associated with hepatitis C virus. *Ann Med Interne* (Paris) 2000; 151: 41-5.
- 88 Beddhu S, Bastacky S, Johnson JP. The clinical and morphologic spectrum of renal cryoglobulinemia. *Medicine* (Baltimore). 2002; 81: 398-409.
- 89 Fabrizi F, Colucci P, Ponticelli C, Locatelli F. Kidney and liver involvement in cryoglobulinemia. *Semin Nephrol* 2002; 22: 309-18.
- 90 Iguchi S, Toba K, Fuse I *et al.* Severe cryoglobulinemia in a patient with asymptomatic hepatitis C virus infection. *Intern Med* 1996; 35: 712-16.
- 91 Bragagni G, Baldini A, Bianconcini M. Heart failure as clinical onset of essential mixed cryoglobulinemia. *Minerva Med* 1998; 89: 283-6.
- 92 Petty GW, Duffy J, Huston J. Cerebral ischemia in patients with hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 671-8.
- 93 Cacoub P, Sbai A, Hausfater P, Papo T, Gatel A, Piette JC. Atteinte neurologique centrale et virus de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22: 631-3.
- 94 Frago M, Carneado J, Tuduri I, Jimenez-Ortiz C. Essential mixed cryoglobulinemia as a cause of ischemic cerebrovascular accident. *Rev Neurol* 2000; 30: 444-6.
- 95 Lee MP. Essential mixed cryoglobulinemia as a cause of gastrointestinal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 120-1.
- 96 Garas G, Morgan CA. Hepatitis C and mixed cryoglobulinemia: a case of primary gastrointestinal necrotizing vasculitis. *Aust N Z J Med* 1996; 26: 110-11.
- 97 Ince PG, Duffy P, Cochrane HR, Lowe J, Shaw PJ. Relapsing ischemic encephalopathy and cryoglobulinemia. *Neurology* 2000; 55: 1579-81.
- 98 Mariette X, Zerbib M, Jaccard A, Schenmetzler C, Danon F, Clauvel JP. Hepatitis C and Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 280-1.
- 99 Jorgensen C, Legouffe MC, Perney P *et al.* Sicca syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1166-71.
- 100 Boscagli A, Hatron PY, Canva-Delcambre V *et al.* Sicca syndrome and hepatitis C virus infection: a Gougerot-Sjogren pseudo-syndrome? *Rev Med Interne* 1996; 17: 375-80.
- 101 Siagris D, Pharmakakis N, Christofidou M *et al.* Keratoconjunctivitis sicca and chronic HCV infection. *Infection* 2002; 30: 229-33.
- 102 Midroni G, Cohen SM, Bilbao JM. Endoneurial vasculitis and tubuloreticular inclusions in peripheral nerve biopsy. *Clin Neuropathol* 2000; 19: 70-6.
- 103 Gherardi R, Lebagry F, Gaulard P, Mhiri C, Bernaudin JF, Gray F. Necrotizing vasculitis and HIV replication in peripheral nerves. *N Engl J Med* 1989; 321: 685-6.
- 104 Torres RA, Lin RY, Lee M, Barr MR. Zidovudine-induced leukocytoclastic vasculitis. *Arch Intern Med* 1992; 152: 850-1.
- 105 Montilla P, Dronda F, Moreno S, Ezpeleta C, Bellas C, Buzon L. Lymphomatoid granulomatosis and the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1987; 106: 166-7.
- 106 Marks C, Kuskov S. Pattern of arterial aneurysms in acquired immunodeficiency disease. *World J Surg* 1995; 19: 127-32.
- 107 Boissier L, Brousse C, Piette AM, Gepner P, Chapaman A. Rheumatoid purpura revealing seroconversion in human immunodeficiency virus infection. *Presse Med* 1994; 23: 910.
- 108 Peraire J, Vidal F, Mayayo E, Torre L, Richart C. Cutaneous polyarteritis nodosa in human immunodeficiency virus infection. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 937-8.
- 109 Lotti TM, Comacchi C, Gherstich I. Cutaneous necrotizing vasculitis related to systemic disease. *Adv Exp Med Biol* 1999; 455: 115-25.
- 110 Lair G, Levesque H, Lecompte F *et al.* Red fingers syndrome in the course of HIV infection. A new case. *J Mal Vasc* 1997; 22: 48-50.
- 111 Sibilia J, Rey D, Beck-Wirth G *et al.* Acrosyndromes induced by bleomycin in HIV 1 related Kaposi's disease. 5 cases. *Presse Med* 1997; 26: 1564-7.
- 112 Herranz P, Fernandez-Diaz ML, de Lucas R, Gonzalez-Garcia J, Casado M. Cutaneous vasculitis associated with didanosine. *Lancet* 1994; 344: 680.
- 113 Buskila D, Gladman DD, Gilmore J, Salit IE. Behcet's disease in a patient with immunodeficiency virus infection. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 115-16.
- 114 André E, Grunenberger F, Schlienger JL, Imler M. Vasculite cutanée révélatrice d'une infection à parvovirus B19. *Ann Med Int* (Paris) 1997; 148: 107-8.
- 115 Lefrère JJ, Courouze AM, Soulier JP *et al.* Henoch-Schoenlein purpura and human parvovirus infection. *Pediatrics* 1986; 78: 183-4.
- 116 Veraldi S, Rizzitelli G. Henoch-Schoenlein purpura and human parvovirus B19. *Dermatology* 1994; 189: 213-14.
- 117 Ferguson PJ, Saulsbury FT, Dowell SF, Török TJ, Erdman DD, Anderson LJ. Prevalence of human parvovirus B19 in children with Henoch-Schoenlein purpura. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 880-2.
- 118 Riavis M, Vonlanthen R, Bianchetti MG. Testing for parvovirus B19 in Henoch-Schoenlein syndrome? *Pediatr Dermatol* 1998; 15: 71.
- 119 Veraldi S, Mancuso R, Rizzitelli G, Gianotti R, Ferrante P. Henoch-Schoenlein syndrome associated with human Parvovirus B19 primary infection. *Eur J Dermatol* 1999; 9: 232-3.
- 120 Challine-Lehmann D, Mauberquez S, Pawlowsky J, Rostoker G. Parvovirus B19 and Schonlein-Henoch purpura in adults. *Nephron* 1999; 83: 172.
- 121 Watanabe T, Oda Y. Henoch-Schoenlein purpura nephritis associated with human parvovirus B19 infection. *Pediatr Int* 2000; 42: 94-6.
- 122 Diaz F, Collazos J. Glomerulonephritis and Henoch-Schoenlein purpura associated with acute parvovirus B19 infection. *Clin Nephrol* 2000; 53: 237-8.

- 123 **Cioc AM, Sedmak DD, Nuovo GJ, Dawood MR, Smart G, Magro CM.** Parvovirus B19 associated adult Henoch Schonlein purpura. *J Cutan Pathol* 2002; 29: 602-7.
- 124 **Quemeneur T, Lambert M, Fauchais AL et al.** Rheumatoid purpura in adults and parvovirus B19 infection: fortuitous association or parvovirus B19-induced vasculitis? *Rev Med Interne* 2002; 23: 77-80.
- 125 **Heegaard ED, Taaning EB.** Parvovirus B19 and parvovirus V9 are not associated with Henoch-Schonlein purpura in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 31-4.
- 126 **Russo MG, Waxman J, Abdoh AA, Serbero LH.** Correlation between infection and the onset of giant cell (temporal) arteritis syndrome. A trigger mechanism? *Arthritis Rheum* 1995; 38: 374-80.
- 127 **Staud R, Corman LC.** Association of parvovirus B19 infection with giant cell arteritis. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 1123.
- 128 **Elling P, Olsson AT, Elling H.** Synchronous variations of the incidence of temporal arteritis and polymyalgia rheumatica in different regions of Denmark; association with epidemics of Mycoplasma pneumoniae infection. *J Rheumatol* 1996; 23: 112-19.
- 129 **Gabriel SE, Espy M, Erdman DD, Bjornsson J, Smith TF, Hunder GG.** The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of giant cell arteritis: a preliminary evaluation. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1255-8.
- 130 **Helweg-Larsen J, Tarp B, Obel N, Baslund B.** No evidence of parvovirus B19, Chlamydia pneumoniae or human herpes virus infection in temporal artery biopsies in patients with giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 445-9.
- 131 **Schwarz TF, Bruns R, Schroder C, Wiersbitzky S, Roggendorf M.** Human parvovirus B19 infection associated with vascular purpura and vasculitis. *Infection* 1989; 17: 170-1.
- 132 **Corman LC, Dolson DJ.** Polyarteritis nodosa and parvovirus B19 infection. *Lancet* 1992; 339: 491.
- 133 **Gaches F, Loustaud V, Vidal E et al.** Periarteritis nodosa and parvovirus B19 infection. *Rev Med Interne* 1993; 14: 323-5.
- 134 **Viguiet M, Guillevin L, Laroche L.** Treatment of parvovirus B19-associated polyarteritis nodosa with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001; 344: 1481-2.
- 135 **Leruez-Ville M, Lauge A, Morinet F, Guillevin L, Deny P.** Polyarteritis nodosa and parvovirus B19. *Lancet* 1994; 344: 263-4.
- 136 **Corman LC, Staud R.** Association of Wegener's granulomatosis with parvovirus B19 infection: comment on the concise communication by Nikkari et al. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1174-5.
- 137 **Nikkari S, Mertsola J, Korvenranta H, Vainionpaa R, Toivanen P.** Wegener's granulomatosis and parvovirus B19 infection. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1707-8.
- 138 **Nigro G, Zerbini M, Krzysztofiak A et al.** Active or recent parvovirus B19 infection in children with Kawasaki disease. *Lancet* 1994; 343: 1260-1.
- 139 **Yoto Y, Kudoh T, Haseyama K, Suzuki N, Chiba S, Matsunaga Y.** Human parvovirus B19 infection in Kawasaki disease. *Lancet* 1994; 344: 58-9.
- 140 **Cohen BJ.** Human parvovirus B19 infection in Kawasaki disease. *Lancet* 1994; 344: 59.
- 141 **Holm JM, Hansen LK, Oxhøj H.** Kawasaki disease associated with parvovirus B19 infection. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 633-4.
- 142 **Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Calgüneri M.** Parvovirus B19 infection in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 71-3.
- 143 **Kiraz S, Ozturk MA, Ertenli I, Calguneri M.** Parvovirus B19 infection in Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 814-15.
- 144 **Pouchot J, Ouakil H, Debin ML, Vinceneux P.** Adult Still's disease associated with acute human parvovirus B19 infection. *Lancet* 1993; 341: 1280-1.
- 145 **Hilt DC, Buchholz D, Krumholz D, Weiss H, Wolinsky JS.** Herpes zoster ophthalmicus and delayed contralateral hemiparesis caused by cerebral angitis: diagnosis and management approaches. *Ann Neurol* 1983; 14: 543-3.
- 146 **Hosseini-pour MC, Smith NH, Simpson EP, Greenberg SB, Armstrong RM, White AC Jr.** Middle cerebral artery vasculitis and stroke after varicella in a young adult. *South Med J* 1998; 91: 1070-2.
- 147 **Hausler MG, Ramaekers VT, Reul J, Meilicke R, Heimann G.** Early and late onset manifestations of cerebral vasculitis related to varicella zoster. *Neuropediatrics* 1998; 29: 202-7.
- 148 **Kleinschmidt-DeMasters BK, Mahalingam R et al.** Profound cerebrospinal fluid pleocytosis and Froin's Syndrome secondary to widespread necrotizing vasculitis in an HIV-positive patient with varicella zoster virus encephalomyelitis. *J Neurol Sci* 1998; 159: 213-18.
- 149 **Berger TM, Caduff JH, Gebbers JO.** Fatal varicella-zoster virus antigen-positive giant cell arteritis of the central nervous system. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 653-6.
- 150 **Uhoda I, Pierard-Franchimont C, Pierard GE.** Varicella-zoster virus vasculitis: a case of recurrent varicella without epidermal involvement. *Dermatology* 2000; 200: 173-5.
- 151 **Caruso JM, Tung GA, Brown WD.** Central nervous system and renal vasculitis associated with primary varicella infection in a child. *Pediatrics* 2001; 107: E9.
- 152 **Alehan FK, Boyvat F, Baskin E, Derbent M, Ozbek N.** Focal cerebral vasculitis and stroke after chickenpox. *Eur J Paediatr Neurol* 2002; 6: 331-3.
- 153 **McKelvie PA, Collins S, Thyagarajan D, Trost N, Sheorey H, Byrne E.** Meningoencephalomyelitis with vasculitis due to varicella zoster virus: a case report and review of the literature. *Pathology* 2002; 34: 88-93.
- 154 **Hausler M, Schaade L, Kemeny S, Schweizer K, Schoenmackers C, Ramaekers VT.** Encephalitis related to primary varicella-zoster virus infection in immunocompetent children. *J Neurol Sci* 2002; 195: 111-16.
- 155 **Gilden DH.** Varicella zoster virus vasculopathy and disseminated encephalomyelitis. *J Neurol Sci* 2002; 195: 99-101.
- 156 **Kramer LA, Villar-Cordova C, Wheless JW, Slopis J, Yeakley J.** Magnetic resonance angiography of primary varicella vasculitis: report of two cases. *J Magn Reson Imaging* 1999; 9: 491-6.
- 157 **Chretien F, Gray F, Lescs MC et al.** Acute varicella-zoster virus ventriculitis and meningo-myelo-radicalitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Acta Neuropathol (Berl)* 1993; 86: 659-65.
- 158 **Gray F, Belec L, Lescs MC et al.** Varicella-zoster infection of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *Brain* 1994; 117: 987-99.
- 159 **Picard O, Brunereau L, Pelosse B, Kerob D, Cabane J, Imbert JC.** Cerebral infarction associated with vasculitis due to varicella zoster virus in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Biomed Pharmacother* 1997; 51: 449-54.
- 160 **Kleinschmidt-DeMasters BK, Gilden DH.** Varicella-Zoster virus infections of the nervous system: clinical and pathologic correlates. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 770-80.
- 161 **Kuo YH, Yip Y, Chen SN.** Retinal vasculitis associated with chickenpox. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 584-5.
- 162 **Chen S, Weinberg GA.** Acute retinal necrosis syndrome in a child. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 78-80.
- 163 **Nordborg C, Nordborg E, Petersdottir V et al.** Search for varicella zoster virus in giant cell arteritis. *Ann Neurol* 1998; 44: 413-14.
- 164 **Mitchell BM, Font RL.** Detection of varicella zoster virus DNA in some patients with giant cell arteritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 2572-7.
- 165 **Curtis JL, Egbert BM.** Cutaneous cytomegalovirus vasculitis: an unusual clinical presentation of a common opportunistic pathogen. *Hum Pathol* 1982; 13: 1138-41.
- 166 **Sackier JM, Kelly SB, Clarke D, Rees AJ, Wood CB.** Small bowel haemorrhage due to Cytomegalovirus vasculitis. *Gut* 1991; 32: 1419-20.
- 167 **Golden MP, Hammer SM, Wanke CA, Albrecht MA.** Cytomegalovirus vasculitis. Case report and review of the literature. *Medicine* 1994; 73: 246-55.
- 168 **Foucar E, Mukai K, Foucar K, Sutherland DE, Van Buren CT.** Colon ulceration in tethal cytomegalovirus infection. *Am J Clin Pathol* 1981; 76: 788-801.
- 169 **Frank D, Raicht RF.** Intestinal perforation associated with cytomegalovirus infection in patients with immune deficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 201-5.
- 170 **Morgello S, Cho ES, Nielsen S, Devinsky O, Petito CK.** Cytomegalovirus encephalitis in patients with immunodeficiency syndrome: an autopsy study of 30 cases and a review of the literature. *Hum Pathol* 1987; 18: 289-97.
- 171 **Yasunaga M, Hodojara K, Uda K et al.** Small intestinal perforation due to cytomegalovirus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Haematol* 1995; 93: 98-100.
- 172 **Tatum ET, Sun PC, Cohn DL.** Cytomegalovirus vasculitis and colon perforation in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Pathology* 1989; 21: 235-8.
- 173 **Muldoon J, O'Riordan K, Rao S, Abecassis M.** Ischemic colitis secondary to venous thrombosis. A rare presentation of cytomegalovirus vasculitis following renal transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1651-3.
- 174 **Vinters HV, Kwok MK, Ho HW et al.** Cytomegalovirus in the nervous system of patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Brain* 1989; 112: 245-68.
- 175 **Kalayjian RC, Cohen ML, Bonomo RA, Flanigan TP.** Cytomegalovirus ventriculoencephalitis in AIDS: A syndrome with distinct clinical and pathologic features. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 67-77.
- 176 **Sinardi D, Spada A, Marino A, Mondello E.** A case of central nervous system vasculitis related to an episode of Guillain-Barre syndrome. *Crit Care* 2000; 4: 245-7.
- 177 **Weigand DA, Burgdorf WH, Tarpay MM.** Vasculitis in cytomegalovirus infection. *Arch Dermatol* 1980; 116: 1174-6.

- 178 Doherty M, Bradfield JW. Polyarteritis nodosa associated with acute cytomegalovirus infection. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 419-21.
- 179 Fernandes SR, Bertolo MB, Rossi CL *et al.* Polyarteritis nodosa and cytomegalovirus: diagnosis by polymerase chain reaction. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 501-3.
- 180 Meyer MF, Hellmich B, Kotterba S, Schatz H. Cytomegalovirus infection in systemic necrotizing vasculitis: causative agent or opportunistic infection? *Rheumatol Int* 2000; 20: 35-8.
- 181 Vernant JC, Smadja D, Deforge-Lasseur C *et al.* Vasculitis and neurologic manifestations related to HTLV-1. *Presse Med* 1994; 23: 1421-5.
- 182 Schwartz J, Gonzalez J, Rosenberg R *et al.* Cutaneous T-cell lymphoma, tropical spastic paraparesis, cerebral vasculitis, and protein S deficiency in a patient with HTLV-I. *South Med J* 1996; 89: 999-1000.
- 183 Sasaki K, Morooka I, Inomata H, Kashio N, Akamine T, Osame M. Retinal vasculitis in human T-lymphotropic virus type I associated myelopathy. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 812-15.
- 184 Hayasaka S, Takatori Y, Noda S, Setogawa T, Hayashi H. Retinal vasculitis in a mother and her son with human T-lymphotropic virus type 1 associated myelopathy. *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 566-7.
- 185 Kawamoto K, Hayasaka S. Elevated anti-human T-cell lymphotropic virus type I antibody in serum of patients with retinal vasculitis and uveitis living in Izumo area. *Jpn J Ophthalmol* 1994; 38: 62-6.
- 186 Levy-Clarke GA, Buggage RR, Shen D, Vaughn LO, Chan CC, Davis JL. Human T-cell lymphotropic virus type-1 associated t-cell leukemia/lymphoma masquerading as necrotizing retinal vasculitis. *Ophthalmology* 2002; 109: 1717-22.
- 187 Haynes BF, Miller SE, Palker TJ *et al.* Identification of human T cell leukemia virus in a Japanese patient with adult T cell leukemia and cutaneous lymphomatous vasculitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 2054-8.
- 188 Smith D, Lucas S, Jacewicz M. Multiple cerebral hemorrhages in HTLV-I-associated myelopathy. *Neurology* 1993; 43: 412-14.
- 189 Guillevin L, Fechner J, Godeau P *et al.* Périartérite noueuse: étude clinique et thérapeutique de 126 patients suivis durant 23 ans. *Ann Med Interne (Paris)* 1985; 136: 6-12.
- 190 McMahan BJ, Heyward WL, Templin DW, Clement D, Lanier AP. Hepatitis B-associated polyarteritis nodosa in Alaskan Eskimos: clinical and epidemiologic features and long-term follow-up. *Hepatology* 1989; 9: 97-101.
- 191 Guillevin L, Jarrousse B, Lok C *et al.* Longterm followup after treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angitis with comparison of steroids, plasma exchange and cyclophosphamide to steroids and plasma exchange. A prospective randomized trial of 71 patients. The Cooperative Study Group for Polyarteritis Nodosa. *J Rheumatol* 1991; 18: 567-74.
- 192 Guillevin L, Merrouche Y, Gayraud M *et al.* Périartérite noueuse due au virus de l'hépatite B. Détermination d'une nouvelle stratégie thérapeutique chez 13 patients. *Presse Med* 1988; 17: 1522-6.
- 193 Trépo C, Ouzan D, Delmont J, Tremisi J. Supériorité d'un nouveau traitement étiopathogénique guérissant la périartérite noueuse due au virus de l'hépatite B par la combinaison d'une brève corticothérapie, de vidarabine et d'échanges plasmatiques. *Presse Med* 1988; 17: 1527-31.
- 194 Trépo C, Thivolet J. Antigène Australia, hépatite à virus et périartérite noueuse. *Presse Med* 1970; 78: 1575.
- 195 Guillevin L, Lhote F, Leon A, Fauvelle F, Vivitski L, Trepo C. Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with short term steroid therapy associated with antiviral agents and plasma exchanges. A prospective trial in 33 patients. *J Rheumatol* 1993; 20: 289-98.
- 196 Guillevin L, Lhote F, Sauvaget F *et al.* Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with interferon-alpha and plasma exchanges. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 334-7.
- 197 Pateron D, Fain O, Sehonou J, Trinchet JC, Beaugrand M. Severe necrotizing vasculitis in a patient with hepatitis C virus infection treated by interferon. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 79-81.
- 198 Geltner D, Kohn RW, Gorevic P, Franklin EC. The effect of combination therapy (steroids, immunosuppressives and plasmapheresis) on 5 mixed cryoglobulinemia patients with renal, neurologic, and vascular involvement. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1121-7.
- 199 Ferri C, Moriconi M, Gremignani G *et al.* Treatment of the renal involvement in mixed cryoglobulinemia with prolonged plasma exchanges. *Nephron* 1986; 43: 246-9.
- 200 Ferri C, Moriconi L, Gremignani G *et al.* Treatment of renal involvement in mixed cryoglobulinemia with prolonged plasma exchanges. *Nephron* 1986; 43: 246-53.
- 201 Pusey CD. Plasma exchanges in immunological disease. *Prog Clin Biol* 1990; 337: 419-24.
- 202 L'Abbate A, Maggiore Q, Caccamo A *et al.* Long term effects of cryoapheresis and cytostatic treatment in essential mixed cryoglobulinemia. *Int J Artif Organs* 1985; 8: Suppl. 2: 19-22.
- 203 MacGovern TW, Enzenauer RJ, Fitzpatrick JE. Treatment of recalcitrant leg ulcers in cryoglobulinemia type I and II with plasmapheresis. *Arch Dermatol* 1996; 132: 498-500.
- 204 Mached L, Vaillant L, Gironnet N, Bouchindhomme B, Perrotin D, Lorette G. Failure of plasmapheresis in the treatment of recalcitrant skin ulcers in a patient with mixed cryoglobulinemia. *Arch Dermatol* 1997; 133: 389-91.
- 205 Frankel AH, Singer D, Wieneals CG, Evans DJ, Rees AJ, Pusey CD. Type II essential mixed cryoglobulinemia: presentation, treatment and outcome in 13 patients. *Q J Med* 1992; 82: 101-24.
- 206 Calleja JL, Albillos A, Moreno-Otero R *et al.* Sustained response to interferon alpha or to interferon alpha plus ribavirin in hepatitis C virus associated symptomatic mixed cryoglobulinemia. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1179-86.
- 207 Misiani R, Bellavita P, Baio P *et al.* Successful treatment of HCV-associated cryoglobulinemic glomerulonephritis with a combination of interferon-alpha and ribavirin. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1558-60.
- 208 Zuckermann E, Keren D, Slobodin G *et al.* Treatment of refractory symptomatic hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon alpha. *J Rheumatol* 2000; 27: 2172-8.
- 209 Misiani R, Bellavita P, Felini D *et al.* Interferon alpha-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994; 330: 751-6.
- 210 Levey JM, Bjornsson B, Banner B *et al.* Mixed cryoglobulinemia in chronic hepatitis C infection. A clinicopathologic analysis of 10 cases and review of recent literature. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 53-67.
- 211 Mazzaro C, Laccchin T, Moretti M *et al.* Effects of two different alpha-interferon regimens on clinical and virological findings in mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1995; Suppl 13: S187-S190.
- 212 Cohen P, Nguyen QT, Dény P *et al.* Treatment of mixed cryoglobulinemia with recombinant interferon alpha and adjuvant therapies. *Ann Med Interne* 1996; 147: 81-6.
- 213 Adinolfi LE, Utili R, Zampino R *et al.* Effects of long-term course of alpha interferon in patients with chronic hepatitis C associated to mixed cryoglobulinemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 1067-72.
- 214 Durand JM. Affections extra-hépatiques certainement liées au virus de l'hépatite C. *Presse Med* 1997; 26: 1014-22.
- 215 Cresta P, Musset L, Cacoub P *et al.* Response to interferon alpha treatment and disappearance of cryoglobulinemia in patients infected by hepatitis C virus. *Gut* 1999; 45: 122-8.
- 216 Zeller V, Cohen P, Nguyen QT *et al.* Intravenous interferon alpha treatment of mixed cryoglobulinemia associated with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 573-4.
- 217 Poynard T, Marcellin P, Lee SS *et al.* Randomized trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International hepatitis Interventional Therapy Group. *Lancet* 1998; 352: 1126-32.
- 218 McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER *et al.* Interferon alpha 2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.
- 219 Lee TC, Miller WE, Curd JG, Pivo LD, Saven A. Prolonged complete remission after 2-chlorodeoxyadenosine therapy in a patient with refractory essential mixed cryoglobulinemia. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 92-3.
- 220 Rosenstock, JL, Stern L, Sherman XH, Appel GB, Radhakrishnan J. Fludarabine treatment of cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 644-8.
- 221 Zaja F, De Vita S, Russo D *et al.* Rituximab for the treatment of type II mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2252-4.
- 222 Guillevin L, Lhote F, Gherardi R. The spectrum and treatment of virus-associated vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 31-6.
- 223 Brannagan TH 3rd. Retroviral associated vasculitis of the nervous system. *Neuro Clin* 1997; 15: 927-44.
- 224 Fine HF, Smith JA, Murante BL, Nussenblatt RB, Robinson MR. Frosted branch angitis in a child with HIV infection. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 394-6.
- 225 Krendel DA, Ditter SM, Frankel MR, Ross WK. Biopsy-proven cerebral vasculitis associated with cocaine abuse. *Neurology* 1990; 40: 1092-4.