



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.

EXPRESSIONS VASCULAIRES DES MALADIES INFECTIEUSES

D. Sène – P. Cacoub

La paroi vasculaire est une cible privilégiée des micro-organismes en général et des virus en particulier, mais selon des mécanismes divers. Ainsi, beaucoup d'infections peuvent atteindre les vaisseaux. Cette association a été renforcée par le développement des techniques de biologie moléculaire qui a permis de mieux caractériser certaines infections, virales pour la majorité, et de discuter avec plus de clarté la présence et le rôle de certaines infections dans la genèse de certaines manifestations vasculaires.

Les mécanismes en jeu dans ces manifestations vasculaires infectieuses ou post-infectieuses peuvent être directs, liés au caractère pathogène direct de l'agent pathogène ou indirects en rapport avec les réactions immunologiques ou inflammatoires induites par le micro-organisme. Le troisième mécanisme est la thrombose médiée par l'activation plaquettaire comme c'est le cas au cours des microangiopathies thrombotiques. Ces manifestations vasculaires directes ou indirectes peuvent également être analysées selon la taille du vaisseau concerné en atteinte des vaisseaux de petit calibre, des vaisseaux de petit et moyen calibre et des vaisseaux de gros calibre. Dans cet article, nous proposons une revue des manifestations vasculaires des infections bactériennes, virales, parasitaires et fongiques en les subdivisant en manifestations directes infectieuses et en manifestations indirectes post-infectieuses ou immunologiques. Nous n'aborderons pas les manifestations veineuses comprenant essentiellement des thrombophlébites suppurées ou des thromboses veineuses liées à une hypercoagulabilité avec ou sans présence d'anticorps antiphospholipides. Parmi les manifestations vasculaires artérielles, nous n'aborderons pas les microangiopathies thrombotiques et la périartérite noueuse qui sont traitées en détail dans d'autres chapitres.

PHYSIOPATHOLOGIE DES MANIFESTATIONS VASCULAIRES DES INFECTIONS

Plusieurs mécanismes peuvent être évoqués pour caractériser l'expression vasculaire des infections. Les deux mécanismes principaux sont l'effet pathogène direct du micro-organisme sur la paroi vasculaire et l'effet indirect d'origine immuno-

gique [1]. Le troisième mécanisme est la thrombose médiée par l'activation plaquettaire et l'altération endothéliale.

Infection directe de la paroi vasculaire

C'est le résultat d'une dissémination hémotogène, d'une contamination par contiguïté ou d'une inoculation directe. Les micro-organismes induisent des lésions endothéliales et des altérations pariétales, mais également une réaction inflammatoire cellulaire et cytokinique *in situ*. L'atteinte infectieuse de la paroi artérielle aboutit à une endartérite, le plus souvent suivie par la formation d'un anévrisme ou d'un faux anévrisme. Ces anévrismes auront le plus souvent un aspect sacciforme, mais peuvent également apparaître comme fusiformes ou cupuliformes.

Mécanismes immunologiques indirects

Ceux qui peuvent être mis en jeu dans l'expression vasculaire des infections sont multiples. Ils comprennent :

- la production de complexes immuns (CI). Les CI sont composés d'immunoglobulines, de particules infectieuses (antigènes, virus) et de fractions de complément dont le C1q ; leur production est habituelle au cours des infections systémiques. En présence d'une charge antigénique et d'autres facteurs physico-chimiques (activité facteur rhumatoïde, cryoprécipitation, activation du complément), ces CI peuvent interagir avec l'endothélium vasculaire. Ils se déposent préférentiellement dans les vaisseaux de petit et de moyen calibre. Ils induisent des altérations endothéliales, une activation du complément et une réaction immune cytokinique et cellulaire. Les deux tableaux nosologiques caractéristiques de ce mécanisme sont la vascularite cryoglobulinémique, le plus souvent associée au virus de l'hépatite C (VHC) et la PAN associée au virus de l'hépatite B (VHB) (fig. 23-1) ;
- le mimétisme moléculaire. Il est reconnu comme mécanisme d'induction de manifestations auto-immunes. Dans ce concept, le prérequis est l'existence d'une homologie forte entre des peptides antigéniques et des protéines de

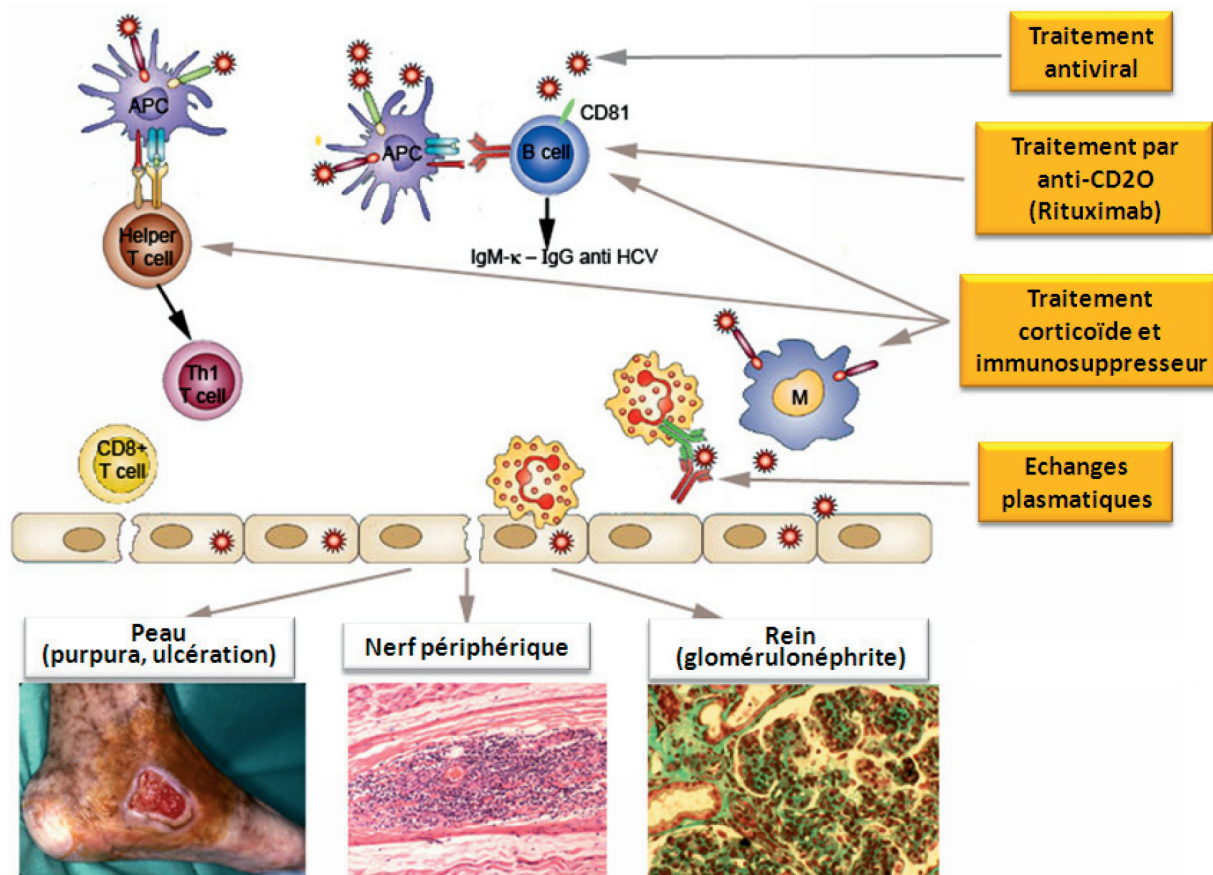


Figure 23-1. Physiopathologie et options thérapeutiques des vascularites cryoglobulinémiques associées au virus de l'hépatite C.

l'hôte. La réaction immunitaire contre les germes pathogènes pourrait être alors dirigée contre des protéines de l'hôte et induire des dommages vasculaires ;

- les superantigènes. Le concept de superantigènes bactériens, en particulier de *Staphylococcus aureus*, a été évoqué comme mécanisme possible au cours de la maladie de Kawasaki et de la granulomatose de Wegener. Les superantigènes sont des protéines capables de stimuler un grand nombre de lymphocytes T qui expriment un type particulier de récepteur TCR Vβ et de lymphocytes B ayant des caractéristiques particulières sur la région variable de leurs chaînes lourdes. Dans la maladie de Kawasaki, l'analyse du répertoire Vβ des lymphocytes T circulants montre que l'expansion cellulaire T est compatible avec un mécanisme médié par les superantigènes. Dans la granulomatose de Wegener, le portage du *S. aureus* exprimant le superantigène TSST-1 (*Toxic-Shock Syndrome Toxin 1*) a été considéré comme possible facteur de risque de rechute ;
- la réaction immunitaire cellulaire. Ce mécanisme a été évoqué comme directement responsable de lésions vasculaires dans les infections à germes intracellulaires, tels que les mycobactéries et les champignons, affectant la paroi vasculaire. Cette

réaction immunitaire cellulaire T est responsable de la formation de granulomes inflammatoires, processus médié par les lymphocytes T CD4+ activés et les macrophages. Ce type de lésion est un des marqueurs histologiques des granulomatoses systémiques avec atteinte vasculaire, en l'occurrence la granulomatose de Wegener, la maladie de Churg-Strauss, l'artérite à cellules géantes (maladie de Horton) et la maladie de Takayasu. Toutefois, malgré de fortes suspicions, il n'y a à ce jour pas de lien démontré entre ces vascularites et un agent infectieux particulier.

Réactions thrombotiques

Ce troisième mécanisme correspond au tableau typique des microangiopathies thrombotiques déclenchées par des infections. Les lésions vasculaires, en particulier des vaisseaux de petit calibre, ne sont pas inflammatoires mais liées à l'association de lésions de l'endothélium vasculaire et de thromboses vasculaires dues à une activation plaquettaire fulminante, et des dépôts de fibrine. Des anomalies du complément sérique et de la métalloprotéase de von Willebrand (ADAMTS-13) peuvent être également impliquées. La principale infection

responsable de MAT est l'infection par *Escherichia coli* O157 : H7. D'autres sérotypes d'*E. coli* et certaines souches de *Shigella dysenteriae* peuvent aussi être impliqués. Ces entérobactéries responsables de MAT ont la particularité de sécréter une toxine, appelée shigatoxine ou vérotoxine, qui présente une grande affinité pour les récepteurs globotriaosylcéramide (Gb3) abondants dans la membrane des cellules endothéliales des vaisseaux de petit calibre glomérulaires, coliques et cérébraux ainsi que dans les cellules tubulaires et mésangiales rénales, sur les plaquettes et les monocytes. Des cas de MAT ont été décrits au cours de l'infection par le VIH mais les mécanismes en jeu ne sont pas élucidés.

MANIFESTATIONS VASCULAIRES DIRECTES DES INFECTIONS : ARTÉRITES INFECTIEUSES ET ANÉVRISMES MYCOTIQUES

Certaines pathologies infectieuses peuvent être responsables de lésions vasculaires directes symptomatiques ou asymptomatiques. Ces lésions sont liées à la localisation du micro-organisme au sein de la paroi vasculaire devenue un site d'infection. Cette situation est représentée par les artérites infectieuses et les anévrismes mycotiques.

L'extension d'une infection bactérienne à la paroi vasculaire est responsable d'un tableau d'endartérite infectieuse. En l'absence de prise en charge précoce, l'évolution naturelle est la formation d'anévrismes dits mycotiques ou infectieux du fait des altérations pariétales majeures. L'anévrisme mycotique est une dilatation localisée et irréversible de la paroi vasculaire liée à une infection. Il s'agit d'une complication sévère grevée d'une importante morbidité et mortalité. Il peut se développer *de novo* sur une paroi artérielle « saine » ou sur un anévrisme artériel préexistant. La majorité des anévrismes mycotiques sont dus à des infections bactériennes contrairement à ce que laisse supposer le nom qui a été donné par Osler en 1885 pour définir cet aspect ressemblant à des « champignons frais » [2].

Épidémiologie

Les aortites infectieuses et anévrismes mycotiques sont assez rares puisqu'ils représentent 0,7 à 2,6 % des anévrismes aortiques opérés et 0,7 à 4 % des anévrismes cérébraux [3, 4]. Ils ont une prédominance masculine (3 hommes pour 1 femme) probablement expliquée par l'association des aortites infectieuses aux facteurs de risque cardiovasculaires qui sont plus fréquents chez les sujets masculins. L'âge moyen de survenue est de 65 ans, sauf pour les aortites infectieuses et anévrismes mycotiques compliquant une endocardite infectieuse, l'âge moyen étant dans ce contexte de 40 ans du fait de la préva-

lence importante des complications de la toxicomanie intraveineuse.

Physiopathologie

Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués dans l'infection bactérienne de la paroi artérielle. Il peut s'agir d'embolies septiques dans les vasa vasorum, comme au cours de la syphilis, d'une extension de l'infection aux artères adjacentes par contiguïté, d'une inoculation directe au moment du traumatisme artériel auto-infligé (toxicomanie intraveineuse), d'un phénomène iatrogène (cathétérisme artériel) ou accidentel. La présence de lésions artérielles pariétales athéromateuses, telles les anévrismes artériels, est un facteur favorisant majeur surtout dans le contexte des infections à *Salmonella*.

L'évolution naturelle d'un anévrisme mycotique est variable, pouvant croître, rester stable et même décroître et disparaître avec le traitement de l'infection causale. Au cours de cette évolution, des complications graves sont à craindre, en particulier les ruptures vasculaires avec hémorragie profonde potentiellement fatale.

L'exemple classique d'infection responsable d'anévrisme mycotique est l'endocardite bactérienne subaiguë d'Osler. Au cours de cette affection, les localisations anévrismales les plus fréquentes sont les suivantes par ordre de fréquence : artère fémorale 40 %, aorte abdominale 30 %, artère mésentérique supérieure 10 %, artère brachiale 7 %, artère iliaque 6 % et carotide 5 % [5]. Des localisations intracardiaques, en particulier sur le ventricule droit, sont décrites. Les anévrismes mycotiques cérébraux surviennent plus souvent dans les portions distales de l'artère cérébrale moyenne, proches de la surface corticale et incluant les branches secondaires et tertiaires. Ce profil caractéristique aide à les distinguer des anévrismes « dysplasiques » qui surviennent plus près de la base du crâne et du polygone de Willis.

Les facteurs de risque associés à la survenue d'aortites infectieuses et d'anévrismes mycotiques sont les suivants [5] :

- un traumatisme artériel auto-infligé, iatrogène, accidentel retrouvé dans 29 à 42 % des cas. La toxicomanie par voie intraveineuse est parmi les causes les plus fréquentes avec une localisation préférentielle fémorale. Certains cas ont été décrits au décours d'un geste invasif (artériographie, coronarographie) ;
- l'endocardite bactérienne : la majorité des anévrismes mycotiques décrits sont survenus avant la découverte des antibiotiques, représentant jusqu'à 86 % des cas en 1923 [6], et étaient associés à une endocardite infectieuse. Elle ne représente plus actuellement que 17 à 30 % des causes d'anévrismes mycotiques [5, 7] ;
- une infection des tissus adjacents à l'artère retrouvée chez 5 à 17 % des patients ;
- l'immunodépression ou des tares viscérales (diabète, alcoolisme, chimiothérapie, corticothérapie et cancer) retrouvée chez près de 25 % des patients ;

– l'âge : les sepsis avec bactériémie à *Salmonella* sont plus fréquemment compliqués d'aortites à *Salmonella* chez les personnes âgées, d'autant qu'elles ont des plaques athéromateuses [8].

Microbiologie

Les bactéries qui ont la plus grande affinité pour la paroi artérielle sont les Staphylocoques, les Salmonelles et le *Treponema pallidum*, agent causal de la syphilis. La syphilis, jadis responsable de près de 50 % des anévrismes infectieux, est devenue assez rare. Le staphylocoque doré représente 30 à 50 % des germes responsables et les salmonelles 15 à 25 %, touchant plus fréquemment les patients ayant des anévrismes aortiques préexistants et plus particulièrement en Asie du Sud-Est. Dans près de 15 à 50 % des cas, les hémocultures demeurent stériles et dans 8 à 10 % des cas, l'infection peut être pluribactérienne, surtout en cas de toxicomanie intraveineuse [9].

D'autres germes sont rapportés dans la littérature, incluant :

- des bactéries Gram négatif : *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Campylobacter fetus*, *Yersinia*, *Brucella* ;
- des bactéries Gram positif : pneumocoque, streptocoques, *Clostridium septicum* et corynebactérie, *Listeria monocytogenes*, *Pasteurella multocida* ;
- des germes intracellulaires : *Coxiella burnetii*, *Rothia dentocariosa* ;
- *Mycobacterium tuberculosis* : moins de 50 cas avec un mode d'infection par contiguïté à partir d'une adénopathie tuberculeuse ;
- des champignons : *Candida*, cryptocoque et *Aspergillus*.

Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques dépendent de la localisation de l'anévrisme mycotique. Il peut s'agir typiquement d'une masse douloureuse, battante ou pulsatile chez un patient qui présente des symptômes et signes infectieux. Quand l'anévrisme est localisé sur l'aorte, les symptômes dominants sont une fièvre (90 %), des frissons (16 %), des sueurs (5 %), des douleurs thoraciques et dorsales pour l'aorte thoracique ou abdominales pour l'aorte abdominale (20 à 60 %). Chez les patients présentant une endocardite bactérienne, l'anévrisme mycotique peut être révélé par des céphalées, un accident ischémique ou une hémorragie sous-arachnoïdienne. L'anévrisme peut également être révélé par des complications variables selon le site : une hémorragie digestive dans les anévrismes de l'aorte abdominale, une ischémie distale de membre, une dysphagie et une raucité de la voie dans les anévrismes de l'artère sous-clavière, des ostéomyélites ou des spondylodiscites, des abcès du psoas ou une masse endobronchique pour les anévrismes de l'artère pulmonaire. La rupture dans un organe creux (tube digestif, bronche, trachée) ou une cavité libre (péritoine, méninges) est le risque majeur, met-

tant en jeu le pronostic vital. Une rupture avec hémorragie est présente dans 7 à 24 % des anévrismes aortiques au moment du diagnostic et une rupture partielle circonscrite dans 47 à 61 % [10].

Procédures diagnostiques

Le diagnostic d'anévrisme mycotique se fait sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et microbiologiques.

EXAMENS BIOLOGIQUES ET MICROBIOLOGIQUES

Sur le plan biologique, une hyperleucocytose à prédominance de polynucléaires neutrophiles est retrouvée dans 60 à 70 % des cas et une anémie inflammatoire dans près de la moitié des cas. Les hémocultures sont contributives dans 50 à 85 % de cas et les prélèvements bactériologiques de tissu anévris-mal sont positifs dans 56 % des cas [11].

EXAMENS MORPHOLOGIQUES

L'imagerie est indispensable pour établir le diagnostic, localiser et caractériser (nombre, taille), identifier les complications associées et évaluer les possibilités thérapeutiques. Elle est aussi indispensable pour la surveillance de l'efficacité thérapeutique. On dispose de plusieurs examens morphologiques permettant le diagnostic des anévrismes mycotiques : l'échographie, le scanner, l'imagerie par résonance magnétique et l'artériographie [12]. La radiographie du thorax peut mettre en évidence une opacité médiastinale évocatrice d'anévrisme thoracique qui, dans un contexte infectieux, peut faire évoquer le diagnostic. L'échographie peut montrer une altération pariétale avec des modifications de flux au niveau des artères périphériques et de l'aorte abdominale sous-rénale. Toutefois, les deux examens de référence actuellement sont l'angioscanner et l'angio-IRM qui visualisent l'anévrisme et déterminent ses rapports avec les structures adjacentes et facilitent la décision des modalités de traitement chirurgical (fig. 23-2 et 23-3).

En plus des anomalies pariétales visualisées (anévrismes, calcifications athéromateuses), une prise de contraste inhomogène de la paroi est objectivée. L'artériographie fut pendant longtemps l'examen de référence permettant la localisation de l'anévrisme, la mise en évidence d'une fissure ou d'une extravasation et aidant à la décision thérapeutique chirurgicale. Elle présente comme inconvénients majeurs son caractère invasif dans un contexte septique avec le risque d'embolies septiques et de greffes bactériennes au site de ponction et le risque de rupture anévris-male. Elle doit être actuellement réservée aux cas où l'imagerie par scanner ou IRM serait insuffisante (fig. 23-4).

Plus récemment, des auteurs ont rapporté des cas d'anévrismes mycotiques évalués par tomographie par émission de



Figure 23-2. Scanner abdominal avec injection de produit de contraste : anévrisme infecté (mycotique) de l'aorte abdominale. Les flèches montrent des calcifications à l'ostium de l'anévrisme et l'étoile le sac anévrismal [12].

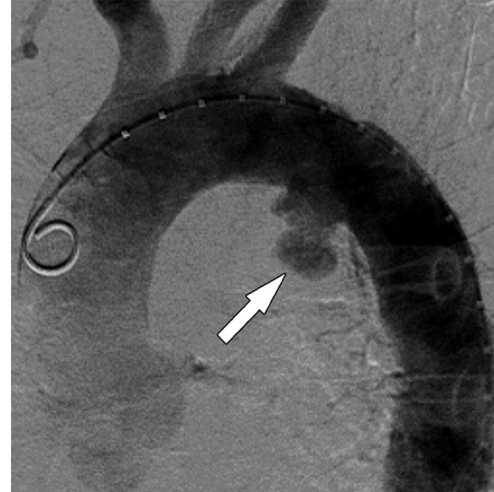


Figure 23-4. Artériographie conventionnelle : anévrisme mycotique de la face inférieure de l'isthme aortique [12].



Figure 23-3. Angio-IRM : anévrisme mycotique (flèche) de la branche acromiale de l'artère acromiothoracique droite [12].

position au 18-FDG (13). Cet examen n'est pas un examen de première intention et son utilité doit encore être validée.

Traitement

Le traitement des anévrismes mycotiques repose sur une prise en charge médicale avec une antibiothérapie systémique associée ou non à un traitement chirurgical ou endovasculaire.

L'antibiothérapie, initialement par voie intraveineuse, doit cibler les germes les plus fréquents et être adaptée secondairement en fonction du profil de sensibilité du germe identifié. La durée habituelle est de 4 à 6 semaines, avec des adaptations en fonction de l'évolution des paramètres inflammatoires [14].

La stratégie chirurgicale doit toujours être associée à une antibiothérapie préalable. Elle dépend du site d'infection, de la présence ou non d'une rupture et parfois de la disponibilité de greffons autologues ou prothétiques [15]. Elle peut consister en :

- une ligature d'une artère suivie d'une excision de l'anévrisme avec peu de risque d'ischémie d'aval en raison des voies de suppléance (artères radiale, brachiale, iliaque externe, fémorale profonde) ;
- une réparation ou une reconstitution *in situ*, en particulier dans les anévrismes de l'aorte sus-rénale avec l'utilisation d'un greffon ou d'un patch prothétique ;
- un pontage prothétique avec excision de l'anévrisme, en particulier pour l'aorte sous-rénale ;
- un traitement endovasculaire par stent, avec comme principal risque la persistance de l'infection chez près de 20 % des patients [16] ;
- quelques cas d'embolisation d'anévrismes mycotiques cérébraux ont été rapportés [17].

Pour les anévrismes mycotiques intracrâniens, le facteur pronostique majeur est la rupture fatale chez un quart des patients. En l'absence de rupture, une antibiothérapie isolée est recommandée, associée à la chirurgie dans le cas contraire [18].

Pronostic

La mortalité associée aux anévrismes mycotiques est élevée et dépend de la localisation, de la présence d'une rupture, des traitements reçus et des pathologies associées. Elle concerne 20 à 60 % des anévrismes aortiques, l'aorte abdominale sous-rénale ayant un meilleur pronostic (taux de survie 96 %) que l'aorte sus-rénale (taux de survie 60 %). La combinaison de l'antibiothérapie et de la chirurgie offre de meilleurs résultats, avec une mortalité de 38 % contre 96 % en cas d'antibiothé-

rapie isolée [15, 19]. En cas d'anévrisme rompu, la mortalité est estimée à 63 à 100 % pour les anévrismes abdominaux et 60 à 90 % pour les anévrismes intracrâniens. Pour les artères périphériques, la mortalité est estimée entre 0 et 15 % [20].

MANIFESTATIONS VASCULAIRES IMMUNOLOGIQUES INDIRECTES DES INFECTIONS

Les manifestations vasculaires indirectes des infections sont liées à la réaction immunologique induite par l'agent pathogène, le plus souvent par le biais de la formation de complexes immuns. L'agression immune de la paroi vasculaire est responsable d'une vascularite avec une inflammation plus ou moins importante au niveau de la paroi vasculaire ou du pourtour périvasculaire, ou des deux. Il peut s'agir d'une vascularite touchant les vaisseaux de petit calibre, les vaisseaux de petit et moyen calibre ou les vaisseaux de gros calibre.

Les tableaux caractéristiques de la vascularite des vaisseaux de petit calibre associée à une infection sont la vascularite cutanée et la vascularite cryoglobulinémique. Les vascularites des vaisseaux de moyen calibre comprennent la PAN, la maladie de Kawasaki et les vasculopathies cérébrales. Les vascularites des artères de gros calibre comprennent les aortites et vascularites des branches de l'aorte et les vasculopathies de l'artère pulmonaire.

Vascularites des vaisseaux de petit calibre

VASCULARITE CUTANÉE

L'aspect clinique le plus caractéristique de la vascularite cutanée est le purpura vasculaire. Il est, par opposition au purpura d'origine hématologique, infiltré, palpable, prédominant aux membres inférieurs, aggravé par l'orthostatisme, polymorphe (pétéchial et ecchymotique, parfois nécrotique) et parfois associé à d'autres lésions (papules, nodules, lésions nécrotiques, bulles hémorragiques, urticaire ou livedo).

L'examen histologique cutané peut mettre en évidence une nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire des petits vaisseaux du derme superficiel et moyen, associée à un infiltrat riche en polynucléaires pycnotiques (vascularite leucocytoclasique) ou en lymphocytes (vascularite lymphocytaire). L'immunofluorescence montre en général des dépôts vasculaires d'immunoglobulines ou de la fraction C₃ du complément. Sans être spécifique, la présence d'IgA est très évocatrice de purpura rhumatoïde, la présence d'IgM ou d'IgG évoque une cryoglobulinémie [21].

La vascularite cutanée est souvent associée à une autre pathologie qui peut être une vascularite systémique des vaisseaux de petit calibre (purpura rhumatoïde, vascularite cryoglobulinémique, vascularite granulomateuse), une connectivite

(maladie de Gougerot-Sjögren, lupus systémique), une vascularite d'hypersensibilité médicamenteuse ou une néoplasie. Elle peut également être associée à des infections systémiques comme au cours des endocardites bactériennes et du purpura fulminans (streptocoque, méningocoque, gonocoque), une infection virale aiguë ou chronique avec ou sans cryoglobuline (VHC, VHB, VIH, Parvovirus B19, EBV [*Epstein-Barr Virus*], CMV), une infection fongique (septicémie à *Candida*) ou parasitaire (leishmaniose, paludisme).

Le traitement de la vascularite cutanée est celui de sa cause, en particulier de l'infection associée. En l'absence de traitement étiologique, un traitement symptomatique peut être proposé (repos, bas de contention, antalgiques, colchicine). Le purpura vasculaire peut également disparaître spontanément sans intervention thérapeutique, mais récidive généralement.

VASCULARITE CRYOGLOBULINÉMIQUE ASSOCIÉE AU VHC

La vascularite cryoglobulinémique est définie par l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques témoignant de la présence d'une cryoglobuline. Il s'agit d'une vascularite touchant toujours les vaisseaux de petit calibre et dans des cas plus rares de moyen calibre. Les cryoglobulinémies associées aux infections sont toujours mixtes (CM), c'est-à-dire de type II (une immunoglobuline monoclonale associée à des immunoglobulines polyclonales) ou III (immunoglobulines polyclonales). De nombreuses infections sont associées à la production d'une cryoglobuline (tableau 23-1). Toutefois, l'association la plus forte est celle avec le virus de l'hépatite C qui est actuellement la cause de plus de 80 % des vascularites cryoglobulinémiques [22].

Historique

L'association cryoglobulinémie et hépatopathie a fait l'objet de plusieurs publications dans les années soixante-dix et quatre-vingt. L'étiologie de ces cryoglobulinémies n'était habituellement pas connue. Dès la découverte du VHC en 1989 et la mise à disposition de tests sérologiques de dépistage en 1990, les premières observations d'infection par le VHC chez les patients présentant une cryoglobulinémie mixte sont rapportées sous forme de simples cas cliniques. Des études montreront rapidement que 56 à 95 % des patients ayant une cryoglobulinémie mixte dite « essentielle » présentent des anticorps anti-VHC, avec la présence d'ARN VHC dans le sérum et le cryoprécipité pour la grande majorité d'entre eux. Le suivi prospectif de cohortes de patients infectés par le VHC a confirmé cette association, plusieurs études rapportant la présence d'une cryoglobulinémie mixte chez 36 à 55 % des patients infectés par le VHC [23]. Dans une étude très récente qui portait sur plus de 15 000 recherches de cryoglobulinémie entre 1989 et 2006 dans un seul centre universitaire, 1 400 étaient positives et persistantes, parmi lesquelles 91 % étaient dues au VHC [22].

Tableau 23-1. Infections associées à la production de cryoglobuline mixte (type II/III).

VIRALES	Hépatites chroniques C, hépatites chroniques B Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) Virus d'Epstein-Barr, cytomégalovirus, adénovirus Hépatite virale aiguë A
BACTÉRIENNES	Endocardite subaiguë, surinfection de shunt atrioventriculaire Syphilis, maladie de Lyme, brucellose, fièvre boutonneuse méditerranéenne Glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique Lèpre lépromateuse
PARASITAIRES ET FUNGIQUES	Paludisme, toxoplasmose Leishmaniose viscérale, schistosomiase, échinococcose Coccidioïdomycose

Physiopathologie

Il convient de distinguer l'anomalie biologique (positivité de la recherche de cryoglobuline) des manifestations cliniques de vascularite cryoglobulinémique. La majorité des patients VHC+ ayant une CM restent asymptomatiques, mais 13 à 30 % vont présenter des symptômes dont le substratum anatomique est une vascularite des petits vaisseaux (artérioles, capillaires, veinules).

Plusieurs facteurs épidémiologiques, cliniques et biologiques favorisent la production de cryoglobulinémie mixte au cours de l'infection par le VHC : le sexe féminin, une consommation d'alcool supérieure à 50 g/jour et une fibrose hépatique extensive. Certains haplotypes HLA de classe II, en particulier le HLA-DR11, augmentent ce risque, alors que HLA-DRB7 est « protecteur ».

Au cours de l'infection par le VHC, la cryoglobulinémie mixte est constituée d'anticorps anti-VHC, d'IgM ou d'IgG à activité rhumatoïde, de lipoprotéines de faible densité (LDL), d'antigènes viraux (en particulier la protéine core), et de virions encapsidés à haut titre (20 à 1 000 fois plus élevés que dans le sérum) [24]. L'ARN du VHC a également été détecté dans certaines lésions tissulaires actives de patients présentant une cryoglobulinémie mixte mais sans preuve d'une répllication virale *in situ*.

Le rôle d'une pression de sélection favorisée par la stimulation antigénique chronique avec comme antigène principal la glycoprotéine d'enveloppe E2 (gpE2) du VHC a été proposé. Cette stimulation antigénique chronique pourrait favoriser la prolifération polyclonale, puis oligoclonale et enfin monoclonale de lymphocytes B le plus souvent sécrétant une immunoglobuline à activité facteur rhumatoïde, dans le foie et la moelle osseuse comme c'est le cas au cours des cryoglobulinémies mixtes de type II. L'hypothèse d'un mimétisme moléculaire entre une partie de la protéine NS3 du VHC et la fraction Fc des immunoglobulines a été suggérée.

Une interaction directe entre le VHC et le lymphocyte B est évoquée en raison du caractère lymphotrope du VHC. Cette interaction se ferait *via* l'engagement de la glycoprotéine gpE2

avec le récepteur CD81 exprimé par les lymphocytes B et aurait comme conséquence l'abaissement du seuil d'activation antigénique et une augmentation de la prolifération des lymphocytes B.

D'autres mécanismes font intervenir des anomalies chromosomiques, en particulier la translocation [14,18] qui favorise la surexpression du facteur anti-apoptique et pro-prolifératif Bcl-2 : 71 à 86 % des patients VHC+ cryoglobulinémiques présentent ces anomalies contre seulement 16 à 37 % chez les patients VHC+ non cryoglobulinémiques et 0 à 3 % des patients souffrant d'hépatopathies chroniques non VHC. Ces anomalies chromosomiques ainsi que certaines populations lymphocytaires B oligoclonales ou monoclonales disparaissent chez la majorité des patients présentant une réponse virologique soutenue [25]. Enfin, il existe chez les patients cryoglobulinémiques une augmentation de l'expression d'une cytokine clé de la prolifération, la différenciation et la production d'immunoglobulines des lymphocytes B, appelée BLyS (*B Lymphocyte Stimulator*), dont les mécanismes d'action passent par l'expression de Bcl-2 [26].

Les lésions des vascularites cryoglobulinémiques touchent les vaisseaux de petit calibre. Les premiers phénomènes à l'origine de l'altération de la paroi vasculaire sont l'interaction entre la fraction C1q présente dans le cryoprécipité et son récepteur le C1qR exposé à la surface des cellules endothéliales ; puis apparaît une activation non spécifique du complément et la mise en action du complexe d'attaque membranaire [27]. L'immunité cellulaire semble aussi jouer un rôle important dans la genèse des lésions de vascularites cryoglobulinémiques associées au VHC : déficit quantitatif en lymphocyte T régulateur, jouant un rôle majeur dans le contrôle de l'auto-immunité [28] ; augmentation de certaines cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha) dans le sang et dans les lésions tissulaires nerveuses ; augmentation de la production par les hépatocytes des cytokines T_H1 (TNF-alpha, IFN-gamma, IL-2), diminution de la production des cytokines T_H2 (IL-4, IL-10) ; surexpression des cytokines T_H2 dans les lésions tissulaires, notamment nerveuses ; rôle des métalloprotéases [29].

L'apparition de manifestations symptomatiques de vascularite au cours des cryoglobulinémies mixtes liées au VHC est

significativement associée à l'âge avancé, à une plus longue durée d'infection mais surtout au type II, notamment IgMk et aux taux sériques élevés de cryoglobulines [30].

Le rôle du virus C *via* le système immunitaire semble clair. En revanche, un rôle direct du VHC lui-même est plus douteux : pas de lien démontré avec le génotype ou la charge virale ; présence d'ARN du VHC au sein de certaines lésions nerveuses mais sans brin négatif et donc sans réplication *in situ* démontrée [31].

Manifestations cliniques des cryoglobulinémies mixtes liées au VHC

Manifestations cutanées

Les manifestations cutanées sont la conséquence directe d'une vascularite des vaisseaux de petit calibre (vascularite leucocytoclasique). Le symptôme principal est le purpura vasculaire présent chez 30 à 100 % des patients présentant une cryoglobulinémie symptomatique (fig. 23-5). Souvent révélateur et intermittent, il survient volontiers au cours des périodes hivernales et débute toujours aux membres inférieurs pouvant s'étendre progressivement jusqu'à l'abdomen.

Il est infiltré, non prurigineux, d'aspect pétéchial ou papulaire, rarement nécrotique. Les poussées purpuriques peuvent être déclenchées par l'orthostatisme, les efforts prolongés, l'exposition au froid, voire un traumatisme. Plus rarement, l'atteinte cutanée peut correspondre à des ulcères *supra*-malléolaires associés au purpura, un syndrome de Raynaud pouvant se compliquer d'ulcérations digitales ou une vascularite urticarienne.

Manifestations rhumatismales

Les manifestations rhumatologiques cryoglobulinémiques sont principalement des arthralgies touchant les grosses arti-



Figure 23-5. Purpura vasculaire des membres inférieurs au cours d'une vascularite cryoglobulinémique associée à une infection par le virus de l'hépatite C.

culations, bilatérales et symétriques, non déformantes et non migratrices. Intermittentes et souvent inaugurales, elles sont retrouvées chez 50 à 83 % des patients. Une arthrite vraie ou une atteinte du rachis sont beaucoup plus rares. À la phase initiale d'une polyarthrite rhumatoïde, des difficultés diagnostiques peuvent se poser d'autant qu'existe un facteur rhumatoïde. Le dosage des anticorps anti-peptide citrulliné permet de faire la distinction car ils sont présents chez 75 à 85 % des patients avec une polyarthrite rhumatoïde et chez moins de 5 % des patients infectés par le VHC. Des myalgies sont rapportées chez 15 % des patients, pouvant s'intégrer par ailleurs dans un tableau de type syndrome de fatigue chronique ou de fibromyalgie.

Manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques sont présentes chez 9 à 45 % patients avec une cryoglobulinémie mixte symptomatique. Le tableau clinique prédominant (80 % des cas) est celui d'une polyneuropathie sensitive ou sensitivomotrice distale, prédominant aux membres inférieurs. Les troubles sensitifs superficiels avec douleurs et paresthésies asymétriques sont les premiers symptômes, devenant secondairement symétriques. Inconstamment peut s'y associer un déficit moteur distal touchant les loges antéro-externes des membres inférieurs. L'évolution prolongée se fait par poussées, avec stabilisation, rémission ou exacerbation des symptômes, parfois déclenchés par une exposition au froid. Dans 20 % des cas il s'agit d'un tableau neurologique de mononeuropathie ou mononeuropathie multiple mimant une vascularite nécrosante de type périartérite noueuse [32]. L'électromyogramme des quatre membres confirme la neuropathie axonale avec altération des potentiels sensitifs et/ou moteurs, voire de la conduction motrice sous la forme d'une polyneuropathie axonale sensitivomotrice ou d'une mononeuropathie multiple. Dans certains cas, une biopsie neuromusculaire est nécessaire et l'analyse anatomopathologique révèle alors des lésions axonales modérées à sévères, associées à une vascularite des vaisseaux de petit calibre (artérioles, veinules, capillaires) comportant un infiltrat inflammatoire périvasculaire composé de lymphocytes et des thrombi hyalins endovasculaires, sans nécrose ni granulome. Pour les mononeuropathies multiples, se surajoutent des lésions de vascularites nécrosantes de type PAN avec une destruction de la paroi vasculaire et une nécrose fibrinoïde touchant des vaisseaux de moyen calibre [32]. L'atteinte du système neurologique central est révélée par un tableau d'encéphalopathie, de convulsions, de vascularite cérébrale avec infarctus cérébraux et atteinte des paires crâniennes [33]. Des altérations des fonctions supérieures ont été rapportées, comprenant des troubles cognitifs et de l'attention, associés ou non à un syndrome dépressif ou un syndrome de fatigue chronique.

Manifestations rénales

Les manifestations rénales cryoglobulinémiques sont rapportées chez 2 à 50 % des patients cryoglobulinémiques et comportent essentiellement des néphropathies glomérulaires membranoprolifératives. La glomérulonéphrite membrano-

proliférative (GNMP) est associée dans plus de 80 % des cas à une cryoglobulinémie de type II dont le composant monoclonal est une IgM (à activité facteur rhumatoïde [34]). La présentation la plus fréquente (40-55 %) est une protéinurie non néphrotique, associée à une hématurie microscopique et une insuffisance rénale de degré variable. Un syndrome néphrotique aigu avec ou sans insuffisance rénale (20 %) ou un syndrome néphritique aigu (14-25 %) avec ou sans insuffisance rénale, voire une insuffisance rénale chronique sans anomalies significatives du sédiment urinaire (10 %) peuvent révéler l'atteinte rénale. Une hypertension artérielle est présente dans 50 à 80 % des cas. Une insuffisance rénale chronique sévère est retrouvée chez 10 % des patients. Une cryoglobuline mixte de type II est retrouvée dans 70 à 80 % des cas avec une IgM kappa ou IgG kappa monoclonale, et une cryoglobuline mixte de type III dans 20 à 30 % des cas. Un effondrement de la fraction C4 du complément est présent dans plus de 90 % des cas de GNMP diffuses. L'effondrement du C3 est plus rare (20-50 %) pouvant être en partie liée à l'insuffisance hépatocellulaire. Les caractéristiques histologiques des glomérulonéphrites membranoprolifératives cryoglobulinémiques sont un important infiltrat de monocytes et de lymphocytes, un aspect en double contour de la membrane basale glomérulaire (70 %), des thrombi intraluminaux amorphes et éosinophiliques (50 %). En immunofluorescence indirecte, on objective des dépôts sous-endothéliaux intraglomérulaires d'IgG et/ou d'IgM identiques à ceux du cryoprécipité, et de fractions de complément sérique. La présence de croissants extra-capillaires est beaucoup plus rare (10-15 %). Dans moins de 20 % des cas, il s'agit d'une glomérulonéphrite mésangioproliférative ou segmentaire et focale. Des lésions de fibrose interstitielle sont rapportées dans 70 à 90 % des GNMP et 50 % des GN mésangioprolifératives.

Autres manifestations

Les autres manifestations comprennent :

- une atteinte cardiaque pouvant se manifester par une atteinte valvulaire mitrale, une vascularite coronaire avec infarctus du myocarde, une péricardite ou une insuffisance cardiaque congestive ;
- une atteinte pulmonaire souvent asymptomatique ou révélée par une dyspnée d'effort modérée, une toux sèche, des épanchements pleuraux ou des hémoptysies ;
- une atteinte digestive se manifestant par des douleurs abdominales parfois pseudo-chirurgicales, et des hémorragies digestives peuvent révéler une vascularite mésentérique.

Traitements des vascularites cryoglobulinémiques associées au VHC

Traitement antiviral par interféron alpha pégylé et ribavirine

Les cryoglobulinémies mixtes associées au VHC ne justifient de traitement que si elles sont symptomatiques. La base de ce traitement est une association antivirale optimale avec l'association de l'interféron alpha pégylé et de la ribavirine. En cas d'efficacité virologique soutenue (virémie indétectable 6 mois après l'arrêt des traitements antiviraux), une rémission com-

plète et prolongée des vascularites cryoglobulinémiques et des manifestations associées est généralement obtenue. L'efficacité des traitements anti-VHC sur les vascularites cryoglobulinémiques a suivi les avancées du traitement sur l'infection par le VHC [35]. L'association « interféron alpha standard + ribavirine » permettait une amélioration dans 60 à 100 % des cas sur les manifestations cutanées, 35 à 75 % des cas sur l'atteinte rénale, et 25 à 80 % des cas sur les atteintes nerveuses périphériques. Ces études ont aussi confirmé la très étroite corrélation entre la rémission de la vascularite cryoglobulinémique et la réponse virologique. Comme dans l'infection par le VHC en général, la combinaison plus moderne de l'interféron alpha pégylé et de la ribavirine est encore plus efficace, permettant d'obtenir une réponse virologique et une rémission clinique complète des symptômes de la vascularite cryoglobulinémique chez 70 à 80 % des patients, avec une réduction de la durée du traitement antiviral (14 mois en moyenne vs 23 mois avec interféron standard + ribavirine) [35].

Place du rituximab dans le traitement des vascularites cryoglobulinémiques associées au virus de l'hépatite C

Plusieurs études ouvertes ont suggéré l'intérêt du rituximab (anti-CD20) [375 mg/m²/semaine 4 semaines de suite] dans le traitement des vascularites cryoglobulinémiques. Dans une analyse récente de l'ensemble des cas publiés [36], avec un recul moyen de 9,7 mois, le rituximab, en l'absence de traitement antiviral, a permis d'obtenir une réponse clinique et immunologique (disparition de la cryoglobulinémie et du clone lymphocytaire B circulant) chez 80 % des patients. Toutefois, une rechute de la vascularite cryoglobulinémique est apparue chez 42 % des patients, en moyenne 6,7 mois (1-19) après la dernière perfusion de rituximab. Cette rechute prévisible est expliquée par l'absence d'éradication virale, et donc la persistance du starter antigénique viral à l'origine de la vascularite.

La meilleure combinaison devrait donc être, au moins dans les vascularites cryoglobulinémiques sévères, d'associer le rituximab à une combinaison antivirale optimale associant l'interféron alpha pégylé et la ribavirine pour faire disparaître l'agent causal. Cette stratégie (4 cures hebdomadaires de 375 mg/m² de rituximab suivies d'une bithérapie antivirale) nous a permis, chez des patients ayant des vascularites cryoglobulinémiques réfractaires, d'obtenir une réponse complète immunologique et virologique chez près de 62,5 % des patients après une durée moyenne de traitement de 12 mois [37]. L'utilisation des fortes doses de rituximab (1 g J1 et J15) comme dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde n'est pas recommandée. En effet, dans ces conditions et en présence d'un taux élevé de cryoglobuline (souvent ≥ 1 g/L), nous avons rapporté des cas d'aggravation sévère de la vascularite cryoglobulinémique avec des atteintes rénales, digestives, neurologiques et cardiaques. Ces aggravations sont expliquées par la formation de complexes cryoprécipitants entre le rituximab et les immunoglobulines de la cryoglobuline ayant une activité facteur rhumatoïde [38].

Le rituximab est généralement bien toléré, mais des complications infectieuses sévères sont rapportées, en particulier chez les patients greffés rénaux et des cas de leucoencéphalite multifocale progressive sont également signalés. Ces données justifient que les indications du rituximab soient réservées aux patients ayant des vascularites cryoglobulinémiques sévères.

Autres traitements

Quelle place reste-t-il pour les corticoïdes, les immunosuppresseurs et les plasmaphères ? Depuis l'introduction du rituximab, ces différentes alternatives ont vu leur place se restreindre. L'utilisation de corticoïdes peut être utile à la phase initiale d'une forme sévère de la vascularite, notamment insuffisance rénale ou manifestations viscérales graves (bolus intraveineux de méthylprednisolone, relayés par la prednisone orale 0,25 à 1 mg/kg/jour). Des séances de plasmaphères pendant 3 à 4 semaines peuvent être discutées dans les vascularites cryoglobulinémiques florides avec des manifestations rénales sévères isolées ou associées à des atteintes viscérales mettant en jeu le pronostic vital (système nerveux central, appareil digestif, mononeuropathie sévère). Du fait des risques infectieux liés à l'immunosuppression profonde d'une efficacité inconstante, les immunosuppresseurs doivent actuellement être réservés aux patients présentant une résistance ou une contre-indication aux traitements sus-décrits.

En cas d'atteinte rénale, la néphroprotection doit être assurée par le blocage de l'axe rénine-angiotensine *via* un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, et un traitement diurétique pour réduire la protéinurie.

Vascularite des vaisseaux de moyen calibre

PÉRIARTÉRITE NOUEUSE LIÉE AU VHC ET AU VHB

La PAN est également un bon modèle d'expression vasculaire de maladies infectieuses. Il s'agit d'une vascularite touchant les vaisseaux de moyen calibre avec à l'anatomopathologie une vascularite nécrosante des artères de moyen calibre avec une nécrose fibrinoïde et des infiltrats inflammatoires faits de cellules mononucléées et de polynucléaires.

Son association a été clairement démontrée avec le virus de l'hépatite B qui représentait près de 36 % des cas de PAN en 1985. Avec la vaccination contre le VHB, cette prévalence a fortement décru à moins de 10 % des cas actuellement [39]. La PAN peut également se voir au cours de l'infection par le VHC. En effet, parmi les patients ayant une vascularite cryoglobulinémique VHC+ avec atteinte neurologique périphérique, 20 % présentent un tableau de mononeuropathie multiple et la biopsie neuromusculaire authentifie presque toujours l'association de lésions de vascularite des vaisseaux de petit calibre et des vaisseaux de moyen calibre identiques à celle de la PAN classique [32]. D'autres virus (CMV, parvo-

virus B19, HTLV1 [*Human T-cell Lymphoma Virus 1*], VIH) ont aussi été associés à la survenue d'une PAN, de façon plus anecdotique.

Ce chapitre sera développé dans la rubrique « Vascularites systémiques ».

MALADIE DE KAWASAKI

La maladie de Kawasaki est une vascularite touchant les vaisseaux de moyen calibre avec comme principale complication vasculaire les anévrismes coronariens qui en font la gravité. Il s'agit d'une maladie de l'enfant, 80 % des cas survenant entre 6 mois et 5 ans. Des cas survenant chez des adultes sont décrits mais de façon beaucoup plus rare. Les principaux symptômes sont la fièvre, l'exanthème polymorphe touchant les extrémités et évoluant vers la desquamation, la mucite (conjonctivite, glossite, inflammation des lèvres) et les polyadénopathies. Le risque majeur est la myocardite associée à des anévrismes coronariens survenant chez 20 à 50 % des enfants dans les 10 jours qui suivent le début des symptômes. D'autres artères de gros calibre peuvent être concernées en particulier les artères brachiales, fémorales, iliaques et l'aorte. L'évolution de la maladie de Kawasaki a été transformée par l'utilisation des immunoglobulines polyvalentes (2 g/kg en une dose unique) dans les 5 à 10 jours suivant le début des symptômes. Ce traitement associé à l'acide acétylsalicylique a permis une réduction drastique de la survenue des anévrismes coronariens. L'intérêt des corticoïdes n'est pas démontré contrairement aux autres vascularites systémiques, en particulier dans la réduction du risque de survenue d'anévrismes coronariens. Toutefois, en cas de réponse incomplète aux immunoglobulines polyvalentes, l'association d'une corticothérapie (30 mg/kg/jour de méthylprednisolone pendant 3 jours) peut être proposée.

L'origine infectieuse ou post-infectieuse de la maladie de Kawasaki est débattue et explorée depuis de nombreuses années. Ce débat est expliqué par les symptômes cliniques et biologiques de la maladie qui miment un syndrome infectieux et par le fait que cette maladie prédomine dans la première enfance avec comme hypothèse l'absence d'immunité protectrice antimicrobienne. Plusieurs hypothèses ont été avancées sans que les liens de causalité soient prouvés [1]. Ainsi, la théorie du superantigène bactérien reste encore controversée. Plusieurs cas de maladie de Kawasaki sont décrits au cours des infections virales : VIH, Parvovirus B19, VZV (virus zona varicelle), EBV ou virus de la dengue. Plus récemment, l'association avec un nouveau coronavirus humain a été décrite chez les enfants [40].

VASCULOPATHIES CÉRÉBRALES ASSOCIÉES AUX INFECTIONS

Les vasculopathies cérébrales associées aux infections sont rares mais probablement sous-estimées. Elles surviennent en général de façon concomitante à l'infection du système nerveux central (SNC) et parfois à distance de celle-ci. Elles

comprennent d'authentiques vasculopathies cérébrales anévrismales cérébrales et des vascularites cérébrales sans atteinte extracrânienne.

Vasculopathies cérébrales anévrismales

Les vasculopathies cérébrales anévrismales ont été rapportées au cours de l'infection par le VIH [41]. Elles sont révélées par des accidents cérébraux ischémiques ou hémorragiques, ou des tableaux de pseudo-démence vasculaire ou de confusion. Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas clairs mais un rôle du VIH lui-même et du VZV a été suspecté. Les études post-mortem ont montré la présence d'une destruction de la limitante élastique interne, d'une fibrose médiale avec hyperplasie intimale et d'un infiltrat inflammatoire éparse des parois artérielles

Ces vasculopathies anévrismales ont également été mises en évidence sur les artères de gros calibres, en l'occurrence l'aorte, les artères fémorales et les artères carotides. Dans ces localisations, il pourrait s'agir des conséquences d'une vascularite nécrosante préexistante [41].

Vascularites cérébrales isolées post-infectieuses

Les vascularites cérébrales isolées post-infectieuses, sans manifestation extracrânienne, ont été décrites avec des infections virales (VIH, VZV, HSV), des infections bactériennes, le plus souvent au décours d'une méningite bactérienne purulente (pneumocoque, méningocoque, hemophilus), des infections mycobactériennes (méningo-encéphalite tuberculeuse) ou fongiques (cryptococcose). Des cas sont rapportés dans les formes tertiaires de la syphilis et de la maladie de Lyme et des rickettsioses. Elles peuvent se manifester par des céphalées persistantes, des déficits neurologiques focaux liés à des accidents ischémiques ou hémorragiques. Cette symptomatologie peut être difficile à distinguer des manifestations neurologiques liées à l'infection elle-même. Néanmoins, l'apparition d'un déficit neurologique focal, l'aggravation de troubles neurologiques initiaux, dans un contexte d'antibiothérapie ou de traitement antiviral adapté, doit faire évoquer le diagnostic de vascularite cérébrale et faire pratiquer une IRM cérébrale avec séquences en diffusion. Le diagnostic sera fortement suspecté en présence d'hypersignal intense en séquence diffusion correspondant à un territoire vasculaire. L'angio-IRM ou l'angiocanner ou l'artériographie conventionnelle peuvent mettre en évidence des lésions typiques de vascularite cérébrales avec des sténoses segmentaires, des dilatations focales et des occlusions.

Sur le plan thérapeutique, en raison de la rareté des cas, il n'y a pas d'attitude consensuelle. Toutefois, dans notre expérience et suivant les cas rapportés, l'usage d'une corticothérapie par voie générale est indispensable malgré le contexte infectieux. L'évolution sous corticothérapie est le plus souvent favorable après une durée de traitement variable de quelques semaines à quelques mois. Des cas d'évolution chronique de la vascularite cérébrale malgré la guérison de l'infection bactérienne ou virale sont décrits. Dans ces conditions, un traitement immunosuppresseur (par cyclophosphamide en bolus de préfé-

rence) doit être associé à la corticothérapie générale pour une durée d'au moins 18 à 24 mois, comme dans les vascularites cérébrales primitives idiopathiques.

Vascularites des gros troncs d'origine infectieuse

Les vascularites des gros troncs d'origine infectieuse se résument aux aortites et vascularite des branches de l'aorte, et aux vasculopathies de l'artère pulmonaire.

Les aortites et vascularites des branches de l'aorte sont exceptionnellement rapportées au cours des infections et les liens de causalité ne sont pas clairs [42]. Sur le plan histologique, il s'agit le plus souvent d'artérite à cellules géantes. La recherche du génome viral ou bactérien dans les lésions est rarement positive. Des résultats divergents sont ainsi rapportés avec le Parvovirus B19 et le *Chlamydia pneumoniae*. Beaucoup d'études ayant utilisé des tests sérologiques pour apprécier l'association entre une infection virale ou bactérienne et une artérite à cellule géante se sont révélées à terme négatives ou non confirmées. À défaut de preuve directe, des liens de causalité ont été établis par la réponse au traitement de l'agent causal, tel que décrit au cours de la maladie de Lyme [43]. Des cas sont rapportés au cours de l'infection par le VIH mais sans lien de causalité clair.

Les vasculopathies de l'artère pulmonaire se manifestent par une hypertension artérielle pulmonaire. Au cours des infections, elles sont essentiellement décrites associées à l'infection par le VIH. Chez les patients infectés par le VIH, la prévalence de l'HTAP est estimée entre 0,5 et 1 %, soit bien plus que dans la population générale où elle est estimée à 1 à 2 pour 10⁶ [44]. Il n'y a pas de lien entre le stade de l'infection par le VIH et la progression de l'HTAP. Sur le plan histologique, les lésions sont identiques à celles retrouvées chez les patients non infectés par le VIH. Les mécanismes sous-tendant l'HTAP associée au VIH ne sont pas clairement identifiés, ce d'autant plus que le génome viral n'a pas été mis en évidence dans l'endothélium pulmonaire malgré l'utilisation de techniques d'amplification et d'hybridation *in situ* hautement sensibles. Il n'y a pas de preuves de l'effet bénéfique du traitement antirétroviral sur la prévalence et l'évolution de l'HTAP associée au VIH, ni sur la mortalité associée. Le traitement repose donc sur les recommandations thérapeutiques appliquées aux HTAP primitives ou secondaires non associées au VIH : diurétiques, anticoagulation, inhibiteurs calciques, antagonistes des récepteurs de l'endothéline ou analogues prostanoides [45].

CONCLUSION

Le spectre de l'expression vasculaire des infections est assez étendu et va des lésions des artères de petit calibre aux atteintes des gros troncs artériels avec des mécanismes multiples et non exclusifs. Les liens de causalité sont démontrés ou évi-

dents dans les manifestations liées à l'effet pathogène direct de l'agent pathogène comme dans les anévrismes mycotiques et les artérites infectieuses. Ils le sont également dans les manifestations vasculaires liées à la production de complexes immuns comme dans les vascularites cryoglobulinémiques

liées au VHC et la périartérite noueuse associée au VHB et au VHC. La causalité est plus discutable dans les autres situations et elle n'est souvent soutenue que par une association épidémiologique (HTAP et VIH), de circonstance (cas rapportés) ou thérapeutique.

RÉFÉRENCES

- [1] Rodriguez-Pla A, Stone JH. Vasculitis and systemic infections. *Curr Opin Rheumatol* 2006 ; 18 (1) : 39-47.
- [2] Osler W. The Gustonian lectures on malignant endocarditis. *Br Med J* 1885 ; 1 : 467-70.
- [3] Johnson JR, Ledgerwood AM, Lucas CE. Mycotic aneurysm. New concepts in therapy. *Arch Surg* 1983 ; 118 (5) : 577-82.
- [4] Fichelle JM, Tabet G, Cormier P, Farkas JC, Laurian C, Gigou F, *et al.* Infected infrarenal aortic aneurysms : when is *in situ* reconstruction safe ? *J Vasc Surg* 1993 ; 17 (4) : 635-45.
- [5] Brown SL, Busuttill RW, Baker JD, Machleder HI, Moore WS, Barker WF. Bacteriologic and surgical determinants of survival in patients with mycotic aneurysms. *J Vasc Surg* 1984 ; 1 (4) : 541-7.
- [6] Stengel A, Wolferth C. Mycotic [bacterial] aneurysms of intravascular origin. *Arch Intern Med* 1923 ; 123 : 527-35.
- [7] Johansen K, Devin J. Mycotic aortic aneurysms. A reappraisal. *Arch Surg* 1983 ; 118 (5) : 583-8.
- [8] Malouf JF, Chandrasekaran K, Orszulak TA. Mycotic aneurysms of the thoracic aorta : a diagnostic challenge. *Am J Med* 2003 ; 115 (6) : 489-96.
- [9] Tsao JW, Marder SR, Goldstone J, Bloom AI. Presentation, diagnosis, and management of arterial mycotic pseudoaneurysms in injection drug users. *Ann Vasc Surg* 2002 ; 16(5) : 652-62.
- [10] Revest M, decaux O, Cazalets C, Verohye J-P, Jégo P, Grosbois B. Aortites thoraciques infectieuses : implications microbiologiques, physiopathologiques et thérapeutiques. *Rev Med Interne* 2007 ; 28 : 108-115.
- [11] Soravia-Dunand VA, Loo VG, Salit IE. Aortitis due to Salmonella : report of 10 cases and comprehensive review of the literature. *Clin Infect Dis* 1999 ; 29 (4) : 862-8.
- [12] Lee WK, Mossop PJ, Little AF, Fitt GJ, Vrazas JI, Hoang JK, *et al.* Infected (mycotic) aneurysms : spectrum of imaging appearances and management. *Radiographics* 2008 ; 28 (7) : 1853-68.
- [13] Choi SJ, Lee JS, Cheong MH, Byun SS, Hyun IY. F-18 FDG PET/CT in the management of infected abdominal aortic aneurysm due to Salmonella. *Clin Nucl Med* 2008 ; 33 (7) : 492-5.
- [14] Kaufman JL, Smith R, Capel GC, Shah DM, Chang BB, Leather RP. Antibiotic therapy for arterial infection : lessons from the successful treatment of a mycotic femoral artery aneurysm without surgical reconstruction. *Ann Vasc Surg* 1990 ; 4 (6) : 592-6.
- [15] von Segesser LK, Vogt P, Genoni M, Lachat M, Turina M. The infected aorta. *J Card Surg* 1997 ; 12 (2 Suppl) : 256-60 ; discussion 260-1.
- [16] Kan CD, Lee HL, Yang YJ. Outcome after endovascular stent graft treatment for mycotic aortic aneurysm : a systematic review. *J Vasc Surg* 2007 ; 46 (5) : 906-12.
- [17] Batias L, Cottier JP, Hommet C, Fichet J, Legras A. Traitement par embolisation d'un anévrisme mycotique intracérébral. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2006 ; 99 (10) : 936-9.
- [18] Peters PJ, Harrison T, Lennox JL. A dangerous dilemma : management of infectious intracranial aneurysms complicating endocarditis. *Lancet Infect Dis* 2006 ; 6 (11) : 742-8.
- [19] Moneta GL, Taylor LM, Jr., Yeager RA, Edwards JM, Nicoloff AD, McConnell DB, *et al.* Surgical treatment of infected aortic aneurysm. *Am J Surg* 1998 ; 175 (5) : 396-9.
- [20] Muller BT, Wegener OR, Grabitz K, Pillny M, Thomas L, Sandmann W. Mycotic aneurysms of the thoracic and abdominal aorta and iliac arteries : experience with anatomic and extra-anatomic repair in 33 cases. *J Vasc Surg* 2001 ; 33 (1) : 106-13.
- [21] Chen KR, Carlson JA. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Am J Clin Dermatol* 2008 ; 9 (2) : 71-92.
- [22] Saadoun D, Sellam J, Ghillani-Dalbin P, Crecel R, Piette JC, Cacoub P. Increased risks of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Arch Intern Med* 2006 ; 166 (19) : 2101-8.
- [23] Sène D, Limal N, Cacoub P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations : a review. *Metab Brain Dis* 2004 ; 19 (3-4) : 357-81.
- [24] Cacoub P, Fabiani FL, Musset L, Perrin M, Frangeul L, Leger JM, *et al.* Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *Am J Med* 1994 ; 96 (2) : 124-32.
- [25] Kitay-Cohen Y, Amiel A, Hilzenrat N, Buskila D, Ashur Y, Feigin M, *et al.* Bcl-2 rearrangement in patients with chronic hepatitis C associated with essential mixed cryoglobulinemia type II. *Blood* 2000 ; 96 (8) : 2910-2.
- [26] Sène D, Limal N, Ghillani-Dalbin P, Saadoun D, Piette JC, Cacoub P. Hepatitis C virus-associated B-cell proliferation – the role of serum B lymphocyte stimulator (BlyS/BAFF). *Rheumatology (Oxford)* 2007 ; 46 (1) : 65-9.
- [27] Sansonno D, Lauletta G, Nisi L, Gatti P, Pesola F, Pansini N, *et al.* Non-enveloped HCV core protein as constitutive antigen of cold-precipitable immune complexes in type II mixed cryoglobulinaemia. *Clin Exp Immunol* 2003 ; 133 (2) : 275-82.
- [28] Boyer O, Saadoun D, Abriol J, Dodille M, Piette JC, Cacoub P, *et al.* CD4+CD25+ regulatory T-cell deficiency in patients with hepatitis C-mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Blood* 2004 ; 103 (9) : 3428-30.
- [29] Saadoun D, Bieche I, Authier FJ, Laurendeau I, Jambou F, Piette JC, *et al.* Role of matrix metalloproteinases, proinflammatory cytokines, and oxidative stress-derived molecules in hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis neuropathy. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 (4) : 1315-24.
- [30] Sène D, Ghillani-Dalbin P, Thibault V, Guis L, Musset L, Duhaut P, *et al.* Longterm course of mixed cryoglobulinemia in patients infected with hepatitis C virus. *J Rheumatol* 2004 ; 31 (11) : 2199-206.
- [31] Authier FJ, Bassez G, Payan C, Guillevin L, Pawlotsky JM, Degos JD, *et al.* Detection of genomic viral RNA in nerve and muscle of patients with HCV neuropathy. *Neurology* 2003 ; 60 (5) : 808-12.
- [32] Cacoub P, Maisonobe T, Thibault V, Gatel A, Servan J, Musset L, *et al.* Systemic vasculitis in patients with hepatitis C. *J Rheumatol* 2001 ; 28 (1) : 109-18.
- [33] Casato M, Saadoun D, Marchetti A, Limal N, Picq C, Pantano P, *et al.* Central nervous system involvement in hepatitis C virus cryoglobulinemia vasculitis : a multicenter case-control study using magnetic resonance imaging and neuropsychological tests. *J Rheumatol* 2005 ; 32 (3) : 484-8.
- [34] Beddhu S, Bastacky S, Johnson JP. The clinical and morphologic spectrum of renal cryoglobulinemia. *Medicine (Baltimore)* 2002 ; 81 (5) : 398-409.
- [35] Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V, Piette JC, Cacoub P. Antiviral therapy for hepatitis C virus – associated mixed cryoglobulinemia vasculitis : a long-term followup study. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 (11) : 3696-706.

Conclusion

- [36] Cacoub P, Delluc A, Saadoun D, Landau DA, Sene D. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemic vasculitis : where do we stand ? *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 (3) : 283-7.
- [37] Saadoun D, Resche-Rigon M, Sene D, Perard L, Piette JC, Cacoub P. Rituximab combined with Peg-Interferon-Ribavirin in refractory HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2008.
- [38] Sène D, Ghillani-Dalbin P, Amoura Z, Musset L, Cacoub P. Rituximab May Complex with IgMκ Mixed Cryoglobulin and Induce Severe Systemic Reactions in Patients with Hepatitis C Virus – Vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009 ; in press.
- [39] Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Sauvaget F, Jarrousse B, Lortholary O, *et al.* Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine (Baltimore)* 1995 ; 74 (5) : 238-53.
- [40] Esper F, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2005 ; 191 (4) : 499-502.
- [41] Kossorotoff M, Touze E, Godon-Hardy S, Serre I, Mateus C, Mas JL, *et al.* Cerebral vasculopathy with aneurysm formation in HIV-infected young adults. *Neurology* 2006 ; 66 (7) : 1121-2.
- [42] Duhaut P, Bosshard S, Ducroix JP. Is giant cell arteritis an infectious disease ? Biological and epidemiological evidence. *Presse Med* 2004 ; 33 (19 Pt 2) : 1403-8.
- [43] Fontana PE, Gabutti L, Piffaretti JC, Marone C. Antibiotic treatment for giant-cell arteritis ? *Lancet* 1996 ; 348 (9042) : 1630.
- [44] Lederman MM, Sereni D, Simonneau G, Voelkel NF. Pulmonary arterial hypertension and its association with HIV infection : an overview. *AIDS* 2008 ; 22 Suppl 3 : S1-6.
- [45] Sitbon O. HIV-related pulmonary arterial hypertension : clinical presentation and management. *AIDS* 2008 ; 22 Suppl 3 : S55-62.
- [46] Guilpain P, Servettaz A, Tamby MC, Chanseaud Y, Le Guern V, Guillevin L, *et al.* Pathogénie des vascularites systémiques primitives (II) : vascularites ANCA-négatives. *Presse Med* 2005 ; 34 (14) : 1023-33.