

Vascularites et atteintes du système nerveux périphérique

J.P. AZULAY (*)

RÉSUMÉ : Les vascularites se compliquent fréquemment de neuropathies périphériques qui peuvent en être l'expression unique ou un des constituants d'un syndrome multisystémique. La physiopathologie générale de ces neuropathies est une ischémie tissulaire secondaire à l'inflammation et à la destruction des vaisseaux. Les classifications physiopathologiques sont essentiellement basées sur la taille des vaisseaux atteints, mais d'autres approches sont possibles en particulier à partir de la présence ou l'absence de marqueurs immunologiques. Le diagnostic repose essentiellement sur l'examen neuropathologique de la biopsie neuromusculaire, mais l'électrophysiologie, en montrant le caractère multitrunculaire de l'atteinte périphérique, en permettant d'en préciser l'extension et en évaluant le degré de perte axonale, est un outil important de l'évaluation tant au point de vue du diagnostic que du pronostic. Les traitements associent le plus souvent corticoïdes et immunosuppresseurs qui permettent d'améliorer le tableau clinique dans la majorité des cas, mais les séquelles sont fréquentes.

VASCULITIS AND DISEASES OF THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM SUMMARY : Vasculitis commonly induces peripheral neuropathies. Neuropathy is isolated in one third of the cases or participates in a multisystemic disorder. The pathological mechanism is tissular ischaemia induced by inflammation and lesions of vessel walls. Pathophysiological classification of vasculitis is mainly based on the size of affected vessels but other approaches may be proposed such as immunological classification considering the presence or absence of immunological markers. The diagnosis is supported by neuropathological examination of muscle and nerve biopsies, but electrophysiological testing may contribute to establish the diagnosis and the prognosis of the disease by showing the highly suggestive pattern of multitruncular involvement and by evaluating the extent of the neuropathy and of axonal loss. In most cases, treatment with steroids and other immunosuppressive agents result in good but partial improvement.

KEY WORDS : neuropathy - vasculitis - EMG

INTRODUCTION

Les lésions induites dans le nerf périphérique par une vascularite sont dues à l'occlusion des artères qui vascularisent le nerf périphérique. On peut donc considérer que ces neuropathies appartiennent davantage au chapitre des neuropathies ischémiques qu'inflammatoires. Toutefois, les mécanismes physiopathologiques responsables et la prise en charge thérapeutique qui en découle au moyen de traitements immunosuppresseurs en font clairement des neuropathies dysimmunitaires inflammatoires. D'évolution souvent sub-aiguë, elles s'intègrent, dans les 2/3 des cas, à un syndrome multisystémique dont les manifestations les plus fréquentes et les plus caractéristiques sont une polyarthrite, des lésions cutanées de type livedo, purpura ou nécrose des extrémités, un asthme, des manifestations rénales. Dans ce type de présentation, elles sont plus souvent prises en charge en médecine interne, le neurologue ou le neurophysiologiste n'intervenant que ponctuellement pour typer la neuropathie et évaluer à partir de ses caractéristiques cliniques et électrophysiologiques, la probabilité d'une origine ischémique inflammatoire. Toutefois, dans un tiers des cas environ, la vascularite est isolée sans autres manifestations associées. Le neurologue aura à conduire une démarche diagnostique devant un tableau qui peut être hautement évocateur du diagnostic comme une mononeuropa-

thie multiple douloureuse sub-aiguë, mais parfois devant des tableaux de diagnostic plus difficile de type polyneuropathie distale, symétrique, d'évolution lente. Dans tous les cas, l'enjeu majeur est le recours le plus rapide possible à la biopsie du nerf et du muscle afin de mettre en évidence les lésions histologiques caractéristiques et permettre ensuite, et ensuite seulement, mais parfois sans attendre les résultats histologiques, la mise en route d'un traitement immunosuppresseur tant pour limiter les complications systémiques qui peuvent être graves que la destruction nerveuse qui laissera d'autant plus de séquelles que les lésions nerveuses initiales seront importantes et traitées tardivement.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les problèmes de classification sont, depuis la première description de la périartérite noueuse (PAN) par Kusmaul et Maier en 1866 (1), sources de nombreux débats et un certain nombre de distinctions doivent être établies :

– Si l'on considère la taille des vaisseaux (2), on distingue les processus touchant les artères de grand calibre comme l'artérite à cellules géantes de Horton et la maladie de Takayashu où l'atteinte des nerfs périphériques en dehors du nerf optique est exceptionnelle et jamais au premier plan, des lésions des artères de moyen calibre comme la PAN très fréquemment compliquées de neuropathie et de petit calibre comme la maladie de Wegener également responsable d'atteintes des nerfs périphériques.

(*) Service de Neurologie et Maladies Neuromusculaires, Hôpital de la Timone, Marseille.

Toutefois, des formes de transition entre ces 2 groupes sont fréquentes et il n'est pas toujours aisé de trancher entre ces deux types de systématisation (3).

– Du point de vue physiopathologique, les lésions naissent de l'occlusion des artères de petit et moyen calibre. On retrouve à l'examen histologique dans le cas le plus fréquent de la PAN, une nécrose fibrinoïde des parois, un infiltrat inflammatoire trans pariétal polymorphe, des lésions hémorragiques et une occlusion de la lumière vasculaire, mais les lésions et la physiopathologie des vascularites sont de nature très variable et dépendent de l'affection sous-jacente. Ainsi, dans certaines vascularites seront mises en évidence des lésions granulomateuses comme dans la granulomatose de Wegener, certaines formes de Churg et Strauss et de sarcoïdoses (3).

– Les vascularites peuvent être primitives comme la PAN ou être secondaires à une autre affection néoplasique, infectieuse (cas en particulier de la lèpre, du VIH...), inflammatoire ou à une prise de médicament (4) (tableau I).

– La présence de marqueurs immunologiques peut contribuer également à la classification des vascularites, et, en particulier, la présence d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) a conduit à distinguer les vascularites ANCA+ des ANCA-. Les formes avec présence d'immuns complexes circulants ou d'une cryoglobulinémie peuvent également être isolées.

TABLEAU I – PRINCIPALES ÉTIOLOGIES DES VASCULARITES DONNANT DES ATTEINTES DU NERF PÉRIPHÉRIQUE (d'après Maisonobe, 2003) (4)

1. Groupe de la périartérite noueuse (PAN)

- PAN classique, polyangéite microscopique
- Angéite de Churg et Strauss
- Vascularités non systémiques

2. Granulomatose de Wegener

3. Autres affections inflammatoires caractérisées

- Polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, sarcoïdose
- Syndrome de Gougerot-Sjögren
- Cryoglobulinémie essentielle

4. Maladies infectieuses

- HIV, HTLV1
- Hépatite C avec cryoglobulinémie, hépatite B type PAN
- Maladie de Lyme
- Lèpre

5. Néoplasies

- Lymphomes, leucémie lymphoïde chronique
- Myélome
- Cancer solide

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES

Comme nous l'avons déjà dit, la neuropathie périphérique peut survenir au sein de complications multisystémiques très bruyantes, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Le diagnostic est généralement facile devant une association syndromique très évocatrice évoluant dans un contexte d'altération de l'état général et associée à des anomalies biologiques très inflammatoires.

Dans d'autres cas, la neuropathie est isolée et le diagnostic de vascularite doit être évoqué devant une neuropathie périphérique le plus souvent mixte, sensitive et motrice, bien que de rares formes purement sensitives soient décrites, de topographie multitrunculaire, asymétrique. Ce tableau de mononeuropathie multiple que l'on peut considérer comme la forme classique de neuropathie par vascularite se rencontre dans environ 60 à 70 % des cas (5). L'évolution se fait le plus souvent sur un mode aigu ou sub-aigu compris entre quelques heures à quelques semaines. La douleur est souvent extrêmement violente, insomnante, et peut être parfois calmée dès la mise en route des corticoïdes. Elle précède généralement l'installation du déficit moteur et de l'amyotrophie, rapide et souvent sévère quand l'atteinte trunculaire est complète. Dans certains cas, la neuropathie peut rester limitée à un seul nerf (forme mononeuropathique dans environ 10-15 % des cas de PAN non systémiques) ou au contraire, diffuser pour revêtir l'aspect d'une polyneuropathie symétrique. Ces formes « polyneuropathiques » se rencontrent dans environ 20 à 25 % des cas, soit dans des profils évolutifs très sévères et très rapides et sont identifiables sans trop de difficultés, soit sur un mode évolutif beaucoup plus chronique et l'origine vascularitique est beaucoup plus difficile à évoquer (4). On doit y penser et proposer une biopsie nerveuse s'il existe un syndrome inflammatoire biologique, une évolution régulière et constante de la neuropathie, une atteinte électrophysiologique asymétrique, des douleurs importantes (6).

CARACTÉRISTIQUES ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES

L'électromyogramme et l'étude des vitesses de conduction nerveuse se situent, dans ce cadre étiologique des neuropathies périphériques, à une place secondaire par rapport à l'histologie qui seule peut confirmer avec certitude le diagnostic. Toutefois, l'étude électrophysiologique a une place importante en complément de l'examen clinique car elle apporte des arguments supplémentaires en faveur du diagnostic et permet

une évaluation objective de la diffusion des lésions et du degré de perte axonale.

L'étude des vitesses de conduction nerveuse doit être assez complète tant du point de vue moteur que sensitif, certaines atteintes pouvant être dissociées. Cette étude montrera précisément la topographie de l'atteinte tronculaire, les nerfs les plus touchés étant le péronier aux membres inférieurs et le nerf ulnaire aux membres supérieurs. L'étude des vitesses de conduction est essentielle pour la classification en mononeuropathie multiple ou en polyneuropathie. Si les lésions sont diffusées à tous les troncs nerveux explorés, une perte d'amplitude variable selon les nerfs doit attirer l'attention même en cas de déficit clinique symétrique et doit faire pratiquer une biopsie neuromusculaire devant une axonopathie aiguë ou chronique évolutive. La biopsie nerveuse sera guidée également en fonction de l'atteinte sensitive ; s'il faut éviter de prélever un nerf électrophysiologiquement normal, il est toujours préférable de biopsier si possible le côté où une réponse sensitive est encore enregistrable (nerf sural ou péronier latéral à examiner bilatéralement). Les anomalies des vitesses de conduction sont caractéristiques d'une axonopathie avec effondrement de l'amplitude, voire disparition des réponses évoquées motrices et des potentiels sensitifs. Pour les réponses enregistrables, la surveillance de l'amplitude est un indice de l'efficacité du traitement et peut permettre d'objectiver une nouvelle poussée. Le gain d'amplitude est régulier pendant la phase de récupération sous traitement qui est souvent prolongée pendant des mois après la mise en rémission du processus vasculaire. Un retour à la normale des amplitudes est toutefois rare quand la perte axonale initiale est sévère et cela même en cas de disparition de tout signe clinique. Des blocs de conduction peuvent être mis en évidence à la phase aiguë d'installation des déficits, ils sont généralement transitoires (7). L'étude des nerfs faciaux et du réflexe de clignement peut montrer des atteintes infra-cliniques du nerf facial ou du nerf trijumeau. L'examen de détection réalisé en phase aiguë montre des signes de dénervation active dans les territoires atteints avec une abondante activité spontanée à type de potentiels de fibrillation et de potentiels lents de dénervation. Les tracés de recrutement sont rapidement appauvris.

LES GRANDES ENTITÉS

PAN ET VASCULARITE NON SYSTÉMIQUE

Elle peut être primitive et isolée ou secondaire à une autre affection auto-immune. Il s'agit d'un groupe homogène au sein des vascularites

nécrosantes compliqué dans 50 à 75 % des cas de neuropathies périphériques représentant ainsi à elle seule, un tiers des neuropathies par vascularite (3, 4). Dans la forme classique, on observe une altération de l'état général, un syndrome inflammatoire biologique. Le liquide céphalorachidien est habituellement normal. Les autres manifestations cliniques les plus fréquemment associées à la neuropathie sont cutanées (livedo, purpura...), rénales et respiratoires essentiellement de type asthmatique. Une atteinte du système nerveux central est possible, mais rare. Une infection virale récente, en particulier par le virus de l'hépatite B (VHB), est retrouvée dans 10 à 20 % des cas. Il peut s'agir également, quoique moins fréquemment, de séroconversions pour les virus VHC ou VIH.

Dans la forme non systémique décrite pour la première fois par Dyck *et al.* en 1987 (8), il existe une neuropathie périphérique due à une vascularite nécrosante tout à fait comparable à une PAN classique mais restant isolée, sur le plan clinique tout au moins car des anomalies histologiques silencieuses peuvent être retrouvées comme, par exemple, dans le muscle ou la peau. Par ailleurs, un tiers des patients présentent dans les années suivantes des signes non neurologiques. Un syndrome inflammatoire biologique modéré est présent une fois sur deux. Cette forme non systémique prédomine nettement chez la femme après 60 ans et plus souvent que dans la forme systémique, le tableau est celui d'une polyneuropathie distale et symétrique. Le pronostic général est meilleur, mais le pronostic neurologique reste sévère et justifie comme dans les formes systémiques, un traitement immuno-suppresseur.

ANGÉITE DE CHURG ET STRAUSS

Il s'agit d'un variant de la PAN. Les anomalies histologiques, les caractéristiques de la neuropathie et la réponse au traitement immunosuppresseur sont tout à fait comparables. L'existence d'un granulome éosinophile classiquement décrit, ne semble, dans les faits, retrouvé que dans 5 % des biopsies (9). On observe en plus du tableau habituel un asthme sévère cortico-dépendant, une fièvre, une hyper-éosinophilie supérieure à 1,5 G/L et un syndrome multi-systémique classiquement très sévère. Un taux élevé de pANCA est retrouvé dans 50 à 75 % des cas alors qu'ils sont généralement absents dans la PAN.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

La vascularite avec atteinte des nerfs périphériques est une complication rare de la polyar-

thrite rhumatoïde (PR), présente dans moins de 5 % des cas. La neuropathie est souvent très sévère et se distingue ainsi des neuropathies sensitives bénignes associées à la PR sans vascularite. L'association de la PR à un syndrome de Gougerot-Sjögren augmente très significativement le risque de survenue de neuropathie (3).

GRANULOMATOSE DE WEGENER

Vascularite touchant les artères de petit diamètre ainsi que les veines de drainage, elle comporte souvent également une atteinte respiratoire, ORL (rhinite) et rénale. Elle se complique plus rarement que la PAN de neuropathie (1/4 des cas) et plus tardivement dans son évolution. Une atteinte des nerfs crâniens est fréquente. Biologiquement, elle s'associe à des cANCA de façon inconstante mais spécifique (10).

CRYOGLOBULINE ET HÉPATITE C

Chapitre en soi des neuropathies périphériques, les neuropathies cryoglobulinémiques peuvent être secondaires à une obstruction des vaisseaux avec ischémie d'aval (11). Les atteintes neurologiques sont centrales et périphériques. Dans ce dernier chapitre, il peut s'agir d'une polyneuropathie ou d'une mononeuropathie multiple. L'association au VHC est fréquente, 60 à 80 % des cryoglobulinémies dites mixtes essentielles (11), et comporte d'importantes implications thérapeutiques.

GRANDS PRINCIPES DU TRAITEMENT

Le risque de rechutes restant longtemps élevé, le traitement des vascularites est un traitement au long cours, basé sur l'association de corticoïdes et d'immunosuppresseurs, réalisée généralement d'emblée dans les formes systémiques. On utilise le plus souvent des bolus de cyclophosphamide. Dans les formes associées à une infection virale chronique, on choisira les échanges plasmatiques ou quelques fois les immunoglobulines intraveineuses (12) en association initiale avec quelques bolus de cyclophosphamide.

Les douleurs répondent souvent rapidement au traitement, le déficit moteur et l'amyotrophie de façon beaucoup plus progressive. Il persiste souvent des séquelles dans les territoires déficitaires, mais dans 75 % des cas, un bon degré d'autonomie fonctionnelle est récupéré.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kussmaul A, Maier R. — Uber eine bisher nicht beschriebene eigenthumliche arterienerkrankung (periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskelämung einhergeht. *Dtsch Arch Klein Med*, 1866, **1**, 484-497.
2. Winkelmann RK. — Classification of vasculitis. In : Wolff K, Winkelmann RK (Eds), Lloyd-Luke Ltd : London, 1980, 124.
3. Said G. — Expression neurologique des vascularites nécrosantes systémiques. *Rev Neurol (Paris)*, 2002, **10**, 915-918.
4. Maisonobe T. — Neuropathies des vascularites. *Rev Neurol* 2003, **12**, 1216-1222.
5. Said G. — Necrotizing peripheral nerve vasculitis. In : Younger (Ed), Vasculitis and the nervous system. *Neurologic Clinics* : 1998, **15**, 835-848.
6. Chia L, Fernandez A, Lacroix C, et al. — Contribution of nerve biopsy findings to the diagnosis of disabling neuropathy in the elderly. *Brain*, 1996, **119**, 1091-1098.
7. Roppert A, Metral S. — Conduction block in neuropathies with necrotizing arteritis. *Muscle & Nerve*, 1990, **13**, 102-105.
8. Dyck PJ, Benstead TJ, Conn DL, et al. — Nonsystemic vasculitic neuropathy. *Brain*, 1987, **110**, 843-854.
9. Hattori N, Ichimura M, Nagamatsu N, et al. — Clinicopathological features of Churg et Strauss syndrome associated with neuropathy. *Brain*, 1999, **122**, 427-439.
10. Hoffman G, Speck U. — Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum*, 1998, **41**, 1521-1537.
11. Maisonobe T, Léger JM, Musset L, et al. — Complications neurologiques des cryoglobulinémies. *Rev Neurol (Paris)*, 2002, **10**, 920-924.
12. Levy Y, Uziel Y, Zandman GG, et al. — Intravenous immunoglobulins in peripheral neuropathy associated with vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 2003, **12**, 1221-1223.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Professeur Jean-Philippe Azulay, Service de Neurologie et Maladies neuromusculaires. Hôpital Universitaire de la Timone. F-13385 - MARSEILLE cedex 05 - jean-philippe.azulay@ap-hm.fr