

**Caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives des patients atteints de
vascularite cérébrale primitive : Etude de la démarche diagnostique et
thérapeutique et recherche d'anomalies de la fonction des cellules
endothéliales cérébrales (COVAC')**

Etude non-interventionnelle

Avec collections biologiques et recueil de données associées

Code : NI 08017

Pôle de Médecine Interne

Centre National de Référence Maladies rares

Groupe I « Maladies systémiques et maladies auto-immunes rares, en particulier les
Vascularites nécrosantes et les Sclérodermies »

Hôpital Cochin - Université Paris V - 27, rue du Faubourg Saint-Jacques

75 679 Paris Cedex 14

GESTIONNAIRE	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) représentée par la DRCD Délégation à la Recherche Clinique et au Développement Hôpital Saint Louis 1, avenue Claude Vellefaux 75 010 Paris	Chef de Projet : Aurélie Guimfack Chef de Projet Assistante : Christine Lanau
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Professeur Loïc Guillevin Hôpital Cochin Pôle de Médecine Interne 27, rue du Faubourg Saint-Jacques 75 679 Paris Cedex 14	Tel : 01.58.41.13.21 Fax : 01.58.41.14.60 Mail : loic.guillevin@cch.aphp.fr
RESPONSABLE SCIENTIFIQUE	Docteur Christian PAGNOUX Mont Sinai Hospital Rebecca MacDonald center for Arthritis and autoimmune diseases The Joseph and Wolf Lebovic Building 60 Murray Street, Ste 2-029, Toronto, Ontario M5T 3L9	Telephone : (416) 586-4800 ex 8549 Facsimile : (416) 586-8766
RECUEIL DES DONNEES et DEPLACEMENTS SUR SITE	Médecin d'Etudes Cliniques : Dr Hubert de Boysson Hôpital Cochin Pôle de Médecine Interne Secrétariat du Pr Guillevin A l'attention du Dr de Boysson 27, rue du Faubourg St Jacques 75 014 Paris	Signalement des cas de VCP : etudecovac@gmail.com Tél : 06 17 18 82 73

MONITORING	URC/CIC Necker-Cochin Hôpital Tarnier 89, rue d'Assas 75 006 Paris	Chef de Projet : Séverine Poignant Tel : 01.58.41.12.11 Fax : 01.58.41.11.83 Mail :severine.poignant@cch.aphp.fr
------------	--	---

RESPONSABLE DES PRELEVEMENTS DE SERUM et d'ADN

Pr Mouthon

Co-directeur, Equipe "neutrophiles et vascularites »

Hôpital Cochin

INSERM U1016 - Institut Cochin

Pavillon Gustave Roussy,

4^{ème} étage

8, rue Méchain

75 014 Paris

Tél : 01 44 41 25 44 / Fax : 01 44 41 25 46 / Email : luc.mouthon@cch.aphp.fr

RESPONSABLE DES PRELEVEMENTS DE CELLULES

Responsable médical : Pr Jamel CHELLY

Groupe Hospitalier Cochin – Saint Vincent de Paul

CRB - Banque de Cellules

Service du Pr Marc DELPECH

123, Bd de Port Royal - 75014 PARIS

Tél. : 01 58 41 16 18 / Fax : 01 58 41 15 95 / Email : jamel.chelly@inserm.fr

RELECTURE CENTRALISEE DES BIOPSIES CEREBRALES et COLLECTION D'ECHANTILLONS DE TISSU CEREBRAL

Pr Gray Françoise

Service d'Anatomie et Cytologie pathologiques

Hôpital Lariboisière

2, rue Ambroise-Paré

75 010 PARIS

ETUDE DES FONCTIONS ENDOTHELIALES CEREBRALES

Pr Couraud Pierre-Olivier

Institut COCHIN

INSERM U1016 / CNRS UMR 8104

Université Paris Descartes

22, rue Méchain

75 014 PARIS

Tél. : 01 40 51 64 57 / Fax: 01 40 51 64 73 / Email : pierre-olivier.couraud@inserm.fr

Investigateurs associés :

- Dr Crassard Isabelle, Service de neurologie, Hôpital Lariboisière, Paris
- Pr Marie-Germaine Bousser, Service de neurologie, Hôpital Lariboisière, Paris
- Pr Mathieu Zuber, Service de neurologie, Fondation Saint-Joseph, Paris
- Pr Neau Jean-Philippe, Service de neurologie, CHU La Milétrie, Poitiers
- Dr Gaëlle Godenèche, Service de neurologie, CHU La Milétrie, Poitiers
- Dr Jean-Baptiste Thiebaut, Service de Neurochirurgie, Fondation Rothschild, Paris
- Pr Emmanuel Touzé, Service de neurologie, Hôpital Sainte-Anne, Paris
- Pr Gray Françoise, Service d'Anatomie et Cytologie pathologiques, Hôpital Lariboisière
- Pr Oppenheim Catherine, Service de neuroradiologie, Hôpital Sainte-Anne, Paris
- Pr Meder Jean-François, Service de neuroradiologie, Hôpital Sainte-Anne, Paris
- Pr Couraud Pierre-Olivier, INSERM U1016/CNRS UMR 8104, Institut Cochin, Paris
- Pr Mouthon Luc, Pôle de médecine - Hôpital Cochin, Paris

SOMMAIRE

RESUME DE L'ETUDE	6
I – INTRODUCTION	12
II – VASCULARITES CEREBRALES PRIMITIVES	13
II – 1 – EPIDEMIOLOGIE ET APERÇU DE LA RARETE DES DONNEES DANS LA LITTERATURE	13
II – 2 – CAUSE ET MECANISMES PHYSIOPATHOGENIQUES	13
II – 3 – MANIFESTATIONS CLINIQUES	13
II – 4 – DIAGNOSTIC	14
II – 4 – 1 – PRINCIPES ACTUELS DE LA DEMARCHE DIAGNOSTIQUE	14
II – 4 – 2 – IMAGERIE	15
II – 4 – 3 – NEUROPATHOLOGIE	16
II – 4 – 4 – DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	17
II – 5 – TRAITEMENT ET EVOLUTION	19
III – PROTOCOLE D'ETUDE	20
III – 1 – OBJECTIFS	20
III – 2 – METHODE	21
III – 2 – 1 – DESCRIPTION DE L'ETUDE	21
III – 2 – 2 – CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION	22
III – 2 – 3 – RECUEIL DES DONNEES, VALIDATION ET ANALYSE DES CAS : GROUPE D'EXPERTISE MULTIDISCIPLINAIRE	23
III – 2 – 4 – SEROTHEQUE ET DNATHEQUE	24
III – 2 – 5 – ETUDES DES MECANISMES PHYSIOPATHOGENIQUES	25
III – 2 – 5 – 1. ETUDE DES FONCTIONS ENDOTHELIALES CEREBRALES DANS UN MODELE IN VITRO DE BARRIERE HEMATO-ENCEPHALIQUE	25
III – 2 – 5 – 2 RELECTURE CENTRALISEE DES BIOPSIES CEREBRALES ET COLLECTION D'ECHANTILLONS DE TISSU CEREBRAL (TISSUTHEQUE)	27
III – 2 – 6 – EXPLOITATION DES DONNEES	28
III – 3 – EFFECTIF ET STATISTIQUES	29
III – 4 – FAISABILITE	29
III – 4 – 1 – RECRUTEMENT DES PATIENTS ET GROUPE D'EXPERTISE MULTIDISCIPLINAIRE	29
III – 4 – 2 – CALENDRIER PREVISIONNEL	30
IV - CONSIDERATIONS REGLEMENTAIRES	30
IV - 1 - TEXTES EN VIGUEUR	30
IV - 2 - DEMANDE D'AVIS AUPRES DU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES	31
IV - 3 - DECLARATION AU MINISTERE DE LA RECHERCHE ET A L'AGENCE REGIONALE DE L'HOSPITALISATION (ARH)	31
IV - 4 - MODIFICATIONS	31
IV - 5 - DEMANDE D'AUTORISATION AUPRES DE LA CNIL	31
IV - 6 - NOTE D'INFORMATION ET CONSENTEMENT ECLAIRE	32
V QUALITE DES DONNEES	33
V - 1 - DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE	33
V - 2 - CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE	33
V - 3 - TRANSCRIPTION DES DONNEES DANS LE CAHIER D'OBSERVATION	33

VI - ARCHIVAGE DANS LES CENTRES INVESTIGATEURS	35
VII - RAPPORTS ET PUBLICATIONS	35
VII - 1 - RAPPORT FINAL DE LA RECHERCHE	35
VII - 2 - PUBLICATIONS ET PROPRIETES DES DONNEES	35
VIII - IMPACT CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE	35
IX - REFERENCES	36

RESUME DE L'ETUDE

Titre de l'étude et code	Caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives des patients atteints de vascularite cérébrale primitive : Etude de la démarche diagnostique et thérapeutique et recherche d'anomalies de la fonction des cellules endothéliales cérébrales (COVAC').
Investigateur coordinateur	Professeur Loïc Guillevin Hôpital Cochin Pôle de Médecine – UF Médecine Interne Centre de référence maladies rares - groupe 1 Vascularites nécrosantes et sclérodermie systémique 27, rue du Faubourg St Jacques 75 014 Paris
Responsable scientifique	Dr Christian Pagnoux Mont Sinai Hospital Rebecca MacDonald center for Arthritis and autoimmune diseases The Joseph and Wolf Lebovic Building 60 Murray Street, Ste 2-029, Toronto, Ontario M5T 3L9 Telephone: (416) 586-4800 ex 8549 - Facsimile: (416) 586-8766
Investigateurs associés	Dr Crassard Isabelle Service de neurologie - Hôpital Lariboisière, Paris Pr Bousser Marie-Germaine Service de neurologie - Hôpital Lariboisière, Paris Pr Oppenheim Catherine Service de neuroradiologie - Hôpital Sainte-Anne, Paris Pr Jean-François Meder Service de neuroradiologie - Hôpital Sainte-Anne, Paris Pr Zuber Mathieu Service de neurologie - Fondation Saint-Joseph, Paris Pr Neau Jean-Philippe et Dr Godenèche Gaëlle Service de neurologie - CH La Milétrie, Poitiers Pr Touzé Emmanuel Service de neurologie - Hôpital Sainte-Anne, Paris Dr Jean-Baptiste Thiebaut Service de neurochirurgie- Fondation Rothschild, Paris Pr Gray Françoise Service de neuro-anatomie et anatomopathologie - Hôpital Lariboisière Pr Couraud Pierre-Olivier INSERM U1016 / CNRS UMR 8104 - Institut Cochin, Paris Pr Mouthon Luc, Pôle de médecine - Hôpital Cochin, Paris
Objectif principal	Constitution d'une cohorte de patients chez lesquels un diagnostic de vascularite cérébrale primitive (VCP) est (recueil prospectif) ou a été retenu durant les 20 dernières années (recueil rétrospectif) en France afin d'établir un protocole de prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients atteints de VCP.

<p>Objectifs secondaires</p>	<p>-Identifier des mécanismes pathogéniques de VCP à l'aide de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'étude de la fonction des cellules endothéliales cérébrales en présence du sérum de patients à l'aide d'un modèle in vitro de barrière hémato-encéphalique (Dr P.-O. Couraud - unité INSERM U1016 / CNRS UMR 8104 / Institut Cochin) – étude facultative (accord du patient). - l'analyse histologique centralisée des biopsies cérébrales (Pr F. Gray – Hôpital Lariboisière), facultative (si biopsie et avec accord du patient), avec constitution d'une banque de tissu cérébral (tissuthèque) des patients biopsiés (accord du patient). - la constitution d'une sérothèque, d'une cellulothèque et d'une DNAtèque, facultative (accord du patient). <p>-Formalisation d'un groupe d'expertise multidisciplinaire dans le domaine des vascularites cérébrales primitives.</p> <p>-Analyse de l'évolution des patients et de l'influence des traitements prescrits.</p>
<p>Critères d'inclusion</p>	<p>1/ Patients chez lesquels un diagnostic de vascularite cérébrale primitive (VCP) est fortement suspect et/ou confirmé (recueil prospectif) ou a été retenu initialement et/ou confirmé durant les 20 dernières années (recueil rétrospectif)</p> <p>2/ Patient de sexe masculin ou féminin</p> <p>3/ Age \geq 18ans</p> <p>4/ Patient hospitalisé ou suivi en ambulatoire</p> <p>5/ Données médicales suffisantes pour l'étude (les dossiers dont les données sont insuffisantes pour permettre une analyse seront toutefois comptabilisés – dossiers éligibles, mais non inclus).</p> <p>6/ Pour l'étude de la fonction des cellules endothéliales cérébrales en présence du sérum de patients à l'aide d'un modèle in vitro de barrière hémato-encéphalique : seuls les patients dont le diagnostic est récent et qui ne reçoivent pas encore de traitement pourront être inclus (objectif = 20 patients prélevés). Les prélèvements de sérum, cellules et ADN sont en revanche possible pour tous les patients, traités ou non, avec leur consentement.</p> <p>7/ Pour la sérothèque, la cellulothèque, la DNAtèque et l'étude de la fonction endothéliale cérébrale in vitro : patient informé, ayant donné son accord de participation et ayant signé le formulaire de non-opposition et/ou de consentement spécifique, respectivement.</p> <p>Une dérogation à l'obligation individuelle d'information (dans le cas des proches d'un(e) patient(e) décédé(e) a été demandée auprès de la CNIL, sous la raison que les données initialement recueillies dans le dossier médical de ces patients l'ont été pour</p>

	<p>la prise en charge habituelle du/de la patiente et qu'il sera difficile de retrouver ou de contacter les proches de la personne concernée, décédée parfois 20 ans plus tôt. La note d'information pour les patients inclus de manière rétrospective ne s'appliquera qu'aux patients vivants.</p> <p>Pour les patients perdus de vue ou décédés, les données seront donc recueillies, à condition qu'il n'y ait pas eu d'opposition préalable, lors du vivant, de la part du patient ou de son entourage.</p> <p>8/ Pour la tissuthèque: patient pour qui une biopsie cérébrale est envisagée, indépendamment de l'étude de cohorte, après avoir été informé et avoir signé le formulaire de consentement spécifique.</p> <p><i>La réalisation d'une biopsie cérébrale ne sera en aucun cas rendue nécessaire par la participation à cette étude. Son indication reste à l'entière discrétion du médecin ayant en charge le patient.</i></p> <p>Les patients participants déjà à une recherche biomédicale avec médicament pourront participer à cette étude, sauf si c'est un critère d'exclusion pour la recherche biomédicale elle-même.</p> <p>Les patients participants déjà à une recherche non-interventionnelle peuvent être inclus dans COVAC'.</p> <p>Les patients inclus dans COVAC' pourront participer à une autre recherche (biomédicale avec médicament ou non-interventionnelle) après leur inclusion dans l'étude.</p>
Critères de non-inclusion	<p>1/ Patients chez lesquels un diagnostic de vascularite cérébrale secondaire (liée à des maladies systémiques, des infections...) a déjà été retenu lors du signalement du cas</p> <p>2/ Patients chez lesquels un diagnostic de pathologie cérébrale non inflammatoire des vaisseaux cérébraux a été retenu (CADASIL, SUSAC, angiopathie amyloïde isolée...) lors du signalement du cas</p> <p>3/ Pour la sérothèque, la cellulothèque, la DNATHèque, la tissuthèque et l'étude de la fonction endothéliale cérébrale in vitro : refus de consentement ou incapacité d'obtention du consentement pour les patients au moment de l'étude</p> <p>4/ Patient participant à un essai thérapeutique au moment de l'inclusion</p> <p>5/ Non-affiliation à un régime de sécurité sociale (bénéficiaire ou ayant droit)</p> <p>6/ Pour la tissuthèque : infection virale à tropisme cérébral concomitante (en particulier infection à prion ou à virus JC). La relecture centralisée du prélèvement sera par contre possible.</p>
Nombre de patients	S'agissant d'une étude non-interventionnelle de cohorte, aucun

	<p>calcul d'effectif n'est à envisager.</p> <p>Toutefois, en se basant sur un taux d'incidence de 2 cas / an / million en Amérique du Nord (population adulte), le nombre supposé de patients adultes qui seront inclus de manière prospective durant les 3 ans avant la première analyse est de l'ordre de 80 (entre 60 et 150).</p> <p>Pour l'étude de la fonction des cellules endothéliales cérébrales en présence du sérum de patients à l'aide d'un modèle in vitro de barrière hémato-encéphalique, l'objectif est de 20 patients dont le diagnostic est récent et qui ne reçoivent pas encore de traitement.</p>
Durée totale de l'étude et durée de participation de chaque patient	<p>S'agissant de la constitution d'une cohorte, qui se veut pérenne par la suite, aucune durée maximale n'est fixée a priori. En revanche, il est prévu d'effectuer une première analyse des données recueillies 3 ans après le début des inclusions et le démarrage effectif du recueil de données.</p>
Méthodologie	<p>Etude non-interventionnelle, avec constitution de collections biologiques et recueil de données associées :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Inclusion prospective des nouveaux cas diagnostiqués. -Inclusion rétrospective des cas diagnostiqués durant les 20 années antérieures au début de l'étude en France. <p>Tous les dossiers signalés et/ou identifiée à l'aide des réseaux de recherche et sociétés savantes de neurologie et de médecine interne seront étudiés par déplacement d'un Médecin d'Etudes cliniques (MEC) sur le site où le patient est (ou a été suivi). Les données recueillies seront cliniques, radiologiques et dans la mesure du possible histologique (iconographie). Chaque dossier sera ensuite analysé par le groupe d'expertise multidisciplinaire, créé spécifiquement pour cette étude, afin de vérifier les critères d'inclusion et surtout de valider le diagnostic de VCP de manière consensuelle. Les caractéristiques des patients dont le diagnostic de VCP sera effectivement retenu seront comparées à ceux dont le diagnostic n'aura pas été retenu (vascularite secondaire, autre pathologie à localisation cérébrale etc...). Chaque cas sera également examiné en termes d'évolution et de traitement.</p>
Examens réalisés	<p>Aucun examen spécifique supplémentaire ne sera imposé dans le cadre de cette étude de cohorte, descriptive et non-interventionnelle.</p> <p>Tous les prélèvements sanguins (sérothèque, cellulothèque, DNathèque, étude de la fonction de cellules endothéliales) sont facultatifs et seront prélevés lors d'une prise de sang qui est réalisée dans le cadre du suivi habituel du patient.</p> <p>La relecture centralisée des biopsies cérébrales et la constitution d'une banque de tissu cérébrale à partir d'échantillon de biopsies cérébrales (tissuthèque) est facultative et subordonnée à la réalisation d'une biopsie cérébrale dont l'indication ne sera en aucun cas influencée par la participation à cette étude.</p>

	<p>Les prélèvements de sérum, cellules et ADN seront proposés lors de l'inclusion des patients dans l'étude, puis, pour le sérum et les cellules, si possible en phase de rémission durable et en cas de rechute éventuelle.</p> <p>Dans le cadre de l'étude de la fonction des cellules endothéliales cérébrales en présence du sérum de patients à l'aide d'un modèle in vitro de barrière hémato-encéphalique, un prélèvement sanguin (facultatif) sera proposé pour les patients encore non traités et dont le diagnostic est récent (inclus prospectivement).</p> <p>L'actualisation des données de suivi pour chaque patient sera effectuée sur un rythme semestriel, autant que possible.</p>
<p>Critères d'évaluation principale et secondaire</p>	<p>L'analyse descriptive des données recueillies portera sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les caractéristiques cliniques (symptômes neurologiques et extra-neurologiques, en particulier ORL et ophtalmologiques) ; - les caractéristiques cérébro-vasculaires : 1/ imagerie parenchymateuse (au mieux imagerie par résonance magnétique), 2/ imagerie vasculaire (au mieux angiographie numérisée) ; - les caractéristiques histologiques neuropathologiques (en cas de biopsie cérébrale et/ou méningée, mais aussi en cas d'autre biopsie, notamment d'artère temporale – relecture centralisée des biopsies cérébrales – Pr Gray) ; - les caractéristiques biologiques (en particulier auto-anticorps, dont FAN, ANCA, et anticoagulants circulants) ; - les traitements reçus ; - les caractéristiques évolutives. <p>Une analyse comparative des caractéristiques des dossiers retenus et des dossiers non retenus après expertise par le groupe d'expertise multidisciplinaire sera effectuée afin de proposer une systématisation de la démarche diagnostique (objectif principal).</p> <p>Une analyse de survie des cas de vascularite cérébrale primitive retenus sera effectuée, ajustée en fonction :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du sexe, - de l'âge au diagnostic, - des caractéristiques de l'atteinte neurologique (troubles cognitifs/hémorragie/ischémie/autre, de la présence de symptômes extra-neurologiques, de la présence d'anomalies radiologiques, d'anomalies histologiques), - des traitements reçus. <p>L'étude de la perméabilité et de la fonction des cellules endothéliales cérébrales sera effectuée dans un modèle in vitro de barrière hémato-encéphalique en présence du sérum des patients testés (des études préliminaires sur des sujets sains ou atteints d'autres pathologies cérébrales ont été préalablement conduites).</p>

**Page de SIGNATURE D'UN PROTOCOLE
de recherche non-interventionnelle**

Code de la Recherche : NI08017

Titre : « Caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives des patients atteints de vascularite cérébrale primitive : Etude de la démarche diagnostique et thérapeutique et recherche d'anomalies de la fonction des cellules endothéliales cérébrales (COVAC'). »

Version n°1.1 du 04/03/2011

L'investigateur coordonnateur :
Pr Loïc GUILLEVIN

Hôpital Cochin
Pôle de Médecine
27, rue du Faubourg St Jacques
75 014 PARIS

Date : 21 / 03 / 2011

Signature :



Le responsable scientifique :

Dr Christian PAGNOUX
Mont Sinai Hospital
Rebecca MacDonald center for Arthritis
and autoimmune diseases
The Joseph and Wolf Lebovic Building
60 Murray Street, Ste 2-029, Toronto,
Ontario M5T 3L9

Date : 2011/Mars/18

Signature :

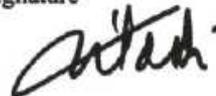


Le gestionnaire

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Département de la Recherche Clinique et du
Développement
Hôpital Saint Louis
75010 PARIS

Date : 28 / 03 / 2011

Signature



La recherche a reçu un avis du CPP Ile De France I en date du 28 mars 2011.

I – INTRODUCTION

Les vascularites cérébrales et du système nerveux central (SNC) sont rares mais potentiellement graves. De plus, elles posent de nombreux problèmes, diagnostiques comme thérapeutiques. En l'absence de certitude histologique, qui impose la réalisation d'une biopsie cérébrale [1], le diagnostic de vascularite cérébrale repose en effet très souvent uniquement sur des arguments cliniques, biologiques et radiologiques de présomption, pour la plupart peu spécifiques. De plus, la distinction entre une vascularite cérébrale primitive (VCP) et une vascularite cérébrale secondaire n'est pas toujours simple [2-4]. La quasi-totalité des maladies systémiques, mais aussi certaines infections ou hémopathies peuvent se compliquer ou, exceptionnellement, se révéler par une vascularite du SNC [4-6].

Lorsque la vascularite cérébrale survient chez un(e) patient(e) sans aucune affection générale antérieurement connue ou aisément identifiable, le diagnostic de VCP doit être discuté. Il n'existe pas de critères diagnostiques validés. Les investigations doivent être conduites de manière rigoureuse, afin d'écartier tous les autres diagnostics possibles, une vascularite secondaire notamment, mais aussi une angiopathie réversible vasoconstrictive [7-9]. Le traitement des patients chez qui le diagnostic de VCP est retenu devant une combinaison d'arguments cliniques, biologiques, neuroradiologiques et/ou neuropathologiques n'est pas codifié aujourd'hui. Il ne repose sur aucune étude contrôlée. Le pronostic des VCP est classiquement « réservé », mais là encore, les données publiées en termes de rechute ou de survie sont variables. L'évolution était considérée inexorable et fatale dans les premières publications [10], alors que les taux de rechute et de décès à 13 mois sont de 26% et 17%, respectivement, dans une étude nord-américaine récente [11]. L'existence de sous-groupes de patients, dont l'évolution serait différente, est également suggérée [11-20]. En pratique, les décisions diagnostiques et thérapeutiques chez les patients chez qui un diagnostic de VCP est évoqué reposent ainsi souvent sur l'expérience de chaque équipe, qui reste relative en raison de la grande rareté de cette affection.

Notre premier objectif est de colliger de manière rétrospective un maximum de cas de VCP, mais aussi de manière prospective afin de constituer une authentique cohorte longitudinale de patients atteints de VCP.

Le deuxième aspect du projet, conduit en parallèle, sera la validation par un groupe d'expertise multidisciplinaire en neurologie, médecine interne, neuroradiologie, neurochirurgie et neuropathologie des diagnostics de VCP de tous les cas signalés et recueillis. L'analyse et la comparaison des cas retenus par le groupe d'expertise multidisciplinaire et des cas non retenus permettront de proposer des recommandations diagnostiques pratiques et codifiées. La pérennisation du groupe d'expertise multidisciplinaire, à travers la réalisation de ce projet, donnera également à tout médecin le désirant la possibilité de discuter des cas de VCP qu'il pourrait suspecter ou rencontrer.

Le troisième objectif sera d'étudier l'évolution des patients pour lesquels le diagnostic de VCP a été retenu par le groupe d'expertise multidisciplinaire, et d'analyser l'influence des traitements utilisés.

Le quatrième aspect du projet sera étude de la pathogénie de cette affection, qui reste totalement inconnue à ce jour et qui n'a d'ailleurs fait l'objet d'aucune recherche fondamentale. Une sérothèque et une DNATHèque seront constituées de manière prospective et facultative (accord du patient). Une relecture centralisée des biopsies cérébrales qui auront été effectuées (avec analyses immuno-histochimiques complémentaires) sera réalisée, avec constitution d'une banque de tissu cérébral (facultative et avec accord du patient). Enfin, une étude de la perméabilité et de la fonction des cellules endothéliales cérébrales en présence du sérum des patients testés sera effectuée dans un modèle in vitro de barrière hémato-encéphalique [21]. L'identification

d'anomalies tissulaires cérébrales et/ou de facteurs sériques capables d'altérer les fonctions endothéliales cérébrales et suggérant l'existence d'un mécanisme physiopathogénique plus général, non restreint au SNC, pourrait conduire à l'individualisation de marqueur(s) d'utilité diagnostique et/ou pronostique.

II – VASCULARITES CEREBRALES PRIMITIVES

II – 1 – EPIDEMIOLOGIE ET APERÇU DE LA RARETE DES DONNEES DANS LA LITTERATURE

Moins de 400 cas de VCP ont été rapportés dans la littérature à ce jour [7] et les rares séries publiées proviennent principalement de 3 centres, deux nord-américains, à Rochester (101 patients) [11] et à Cleveland (9 patients + 99 d'une revue de la littérature) [8] et un centre pédiatrique canadien (62 patients) [12]. Des séries incluant chacune moins de 15 patients ont également été rapportées, par une équipe anglaise de Manchester [14] et une équipe italienne [22].

Peu de données fiables sont disponibles quant à la prévalence et au taux d'incidence de la VCP. Une estimation du taux d'incidence annuelle par simple ajustement à la population nord-américaine, basé sur les cas diagnostiqués durant l'année 2000, est de 2,4 cas par million [11].

II – 2 – CAUSE ET MECANISMES PHYSIOPATHOGENIQUES

Aucune étude physiopathogénique n'a été conduite à ce jour. Il n'existe pas de cause évidente identifiée de VCP. Même si des paramètres complexes tels qu'une réactivité antigénique chronique et/ou croisée ou l'existence d'une susceptibilité génétique sont évoquées, il semble par contre assez clair qu'il ne s'agit pas d'une maladie contagieuse, ni héréditaire. L'une des principales questions posée est de savoir si les VCP représentent une affection inflammatoire vasculaire cérébrale pure et totalement autonome, apparaissant et restant strictement confinée à l'endothélium cérébrale et du SNC, ou s'il s'agit de la conséquence d'une réaction inflammatoire plus générale se localisant secondairement et préférentiellement au niveau de vaisseaux du SNC. Dans cette dernière hypothèse, l'origine de cette réaction inflammatoire pourrait se situer à un autre niveau cellulaire cérébral, suite à une infection cérébrale ou méningée ou une angiopathie amyloïde par exemple, ou à un niveau plus « systémique ». Des anomalies immunitaires générales, altérant spécifiquement la barrière hémato-méningée et l'endothélium cérébral ne sont ainsi pas exclues, mais qui restent entièrement à identifier.

Le développement d'outils biologiques, anatomo-pathologiques et immuno-histochimiques devrait permettre aujourd'hui de décrire et d'identifier les caractéristiques de cette affection.

II – 3 – MANIFESTATIONS CLINIQUES

La moyenne d'âge au diagnostic des patients atteints de VCP se situe dans la 4^{ème} décennie [11], mais les cas pédiatriques (moyenne d'âge de 7 ans) sont nombreux également [12]. Les manifestations cliniques sont peu spécifiques et d'installation le plus souvent aiguë, mais parfois aussi chronique. Les trois quarts des diagnostics sont portés dans l'année suivant les premiers signes. Il peut s'agir de céphalées, très fréquentes (63% des patients), volontiers lancinantes et

progressives, mais parfois suraiguës et responsables d'un pseudo-syndrome méningé; d'un tableau d'encéphalopathie avec troubles de la vigilance (44%), confusion, troubles mnésiques (9%), voire un syndrome démentiel ou une symptomatologie pseudo-psychiatrique [11]. Des signes d'atteinte cérébrale focale peuvent aussi être observés, avec des accidents vasculaires cérébraux ischémiques, définitifs (40%) ou transitoires (28%), ou hémorragiques (8%) ; de troubles visuels (42%) ; ou de crises épileptiques (16%), souvent à point de départ focal et secondairement généralisées. Une atteinte médullaire et/ou des paires crâniennes s'associe(nt) occasionnellement à l'atteinte cérébrale (moins de 5% des cas publiés [17]).

II – 4 –DIAGNOSTIC

II – 4 – 1 – PRINCIPES ACTUELS DE LA DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

Il n'existe pas de critères diagnostiques validés de VCP. En 1988, Calabrese et Malek [8] ont proposés de considérer ce diagnostic en cas de 1) déficit neurologique récent (>6 mois), restant inexpliqué après un bilan clinique et biologique, 2) avec mise en évidence de lésions artérielles cérébrales par artériographie et/ou histologiquement et 3) après exclusion des vascularites systémiques et autres causes. Le diagnostic de VCP repose ainsi sur la combinaison d'un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques et, si possible, histologiques.

Les symptômes cliniques neurologiques orientent facilement vers une atteinte centrale mais sont peu spécifiques (cf. chapitre II-1). La recherche de signes cliniques extra-neurologique évoquant une affection systémique est d'une grande importance et doit être minutieuse. Une attention particulière doit être accordée à l'examen ophtalmologique, car les petites artères rétiniennes visibles au fond d'œil et surtout à l'angiographie rétinienne peuvent être atteintes au même titre que les artères cérébrales au cours des vascularites mais aussi de certaines affections vasculaires cérébrales (SUSAC). L'examen ORL doit également être minutieux (SUSAC, Maladie de Wegener).

Il n'existe aucun test diagnostique de vascularite cérébrale primitive à ce jour. Le bilan biologique « type », minimal, n'est pas établi de manière consensuelle, celui-ci devant être adapté à chaque situation particulière. Certains examens biologiques, immunologiques et sérologiques doivent être systématiques (recherche de FAN, anti-ADN, ANCA, anticoagulants circulants, cryoglobuline, sérologies virales dont VIH, Lyme, dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, EPP sérique, NFS-plaquettes, ionogramme sanguin, CRP) tandis que les autres explorations sont orientées par l'anamnèse et les constatations de l'examen clinique, en particulier si une maladie systémique ou une autre cause de vascularite cérébrale secondaire est suspectée. On note dans quelques cas, une légère augmentation de la vitesse de sédimentation [11].

Les explorations neurologiques comportent avant tout une exploration IRM cérébrale (cf. chapitre II-3-2) et, en l'absence de contre-indication (liste usuelle), une ponction lombaire. L'analyse du liquide céphalo-rachidien peut être normale (22 à 50% des cas selon les séries) ou révéler des anomalies, qui restent non spécifiques (hyperprotéinorrhachie isolée ou avec hypoglycorrachie, hémorragie méningée, méningite lymphocytaire ou panachée, une augmentation des gammaglobulines avec parfois répartition oligoclonale) [11, 23]. L'exploration par IRM cérébrale est rarement normale en cas de vascularite cérébrale. L'association d'une ponction lombaire et d'une IRM cérébrale normales constitue un fort argument prédictif négatif contre le diagnostic de vascularite cérébrale, et a fortiori de VCP. L'électroencéphalogramme peut montrer (70% des cas) des troubles du rythme, des foyers épileptiques, des foyers d'onde delta, mais sans aucune spécificité [11].

Après synthèse des arguments neurologiques cliniques, des résultats de la ponction lombaire et de l'exploration IRM cérébrale, une angiographie cérébrale est souvent justifiée en complément d'imagerie, afin de préciser les lésions vasculaires, en particulier des plus petits vaisseaux cérébraux.

A ce terme, lorsque la majorité des causes de vascularite secondaire a été écartée, et que la situation semble peu évolutive à court terme, on peut parfois choisir de surveiller et de répéter les examens radiologiques (IRM et angiographie) à quelques semaines, surtout lorsqu'une angiopathie réversible vasoconstrictive est possible, d'évolution généralement bénigne et ne nécessitant pas de traitement immunosuppresseur. En cas d'évolution clinique rapide, pouvant imposer un traitement corticoïdes et immunosuppresseur lourd, et/ou persistance d'un doute diagnostique, en particulier avec des lésions lymphomateuses, tumorales ou infectieuses cérébrales, la biopsie cérébro-méningée doit être envisagée, après discussion multidisciplinaire impliquant internistes, neurologues, radiologues et neurochirurgiens. La confirmation de la vascularite cérébrale repose en effet sur la biopsie cérébrale, qui, sans être pour autant spécifique de VCP, représentera un élément majeur du diagnostic de vascularite cérébrale. Toutefois, la présence de vascularite cérébrale ne permet de conclure à son caractère primitif ou secondaire.

II – 4– 2 – IMAGERIE

Les explorations neuroradiologiques doivent comporter une étude des vaisseaux cervico-encéphaliques et du parenchyme cérébral. Les anomalies parenchymateuses qui peuvent être constatées dépendent du calibre des vaisseaux lésés : infarctus territoriaux en cas d'atteinte des artères de gros et de moyen calibre, petits infarctus corticaux ou profonds ou encore hémorragies cérébrales profondes en cas d'atteinte des artères de petit calibre. D'autres signes peuvent être évocateurs de vascularite cérébrale, mais il faut bien retenir qu'aucun signe d'imagerie n'est spécifique de VCP.

Le scanner n'a que peu d'intérêt tant sa sensibilité ($\leq 50\%$) et surtout sa spécificité sont faibles. L'angioscanner est resté pour le moment d'intérêt limité, et ne peut pas mettre en évidence les lésions situées sur les vaisseaux de petit calibre habituellement concerné par la vascularite. La présence de calcifications des parois artérielles au scanner cérébral évoquera toutefois l'existence de lésions athéromateuses, en particulier s'il existe des facteurs de risque vasculaire. Bien qu'avec les scanners multibarrettes (en particulier 64 barrettes) disponibles dans certains centres aujourd'hui, les possibilités d'analyse des artères de petit calibre aient très nettement progressé, les problèmes de la répétition d'examens irradiant et, probablement, de la superposition artères – veines demeurent un facteur limitant de cette technique.

L'exploration cérébrale IRM doit donc être effectuée chaque fois que possible, est représentée aujourd'hui l'examen de choix, mais ne retrouve pas toujours des anomalies (sensibilité de 90% environ) [11]. Des séquences classiques (pondérées en T1, T2, T1 après injection de Gadolinium) mais aussi particulières (T2*, FLAIR et diffusion, voire diffusion-perfusion) sont effectuées. Les lésions évocatrices de vascularite cérébrales sont :

- 1) des infarctus de taille variable, corticaux ou profonds, volontiers associés à des séquelles d'hémorragies cérébrales symptomatiques ou non ("microbleeds") ;
- 2) des prises de contraste corticales et surtout méningées, témoignant d'une inflammation diffuse. La mise en évidence d'une pachyméningite oriente toutefois vers une maladie systémique granulomateuse, et notamment une maladie de Wegener.

Des hypersignaux de la substance blanche en séquences T2 et FLAIR sont aussi fréquemment visibles. Leur ancienneté ne peut être précisée sur l'imagerie, et leur signification pronostique

n'est pas connue. Ils ne doivent pas être confondus avec de petits infarctus profonds, visibles en séquence T1. Leur interprétation doit rester très prudente car ils peuvent se voir au cours d'une maladie systémique et sont parfois interprétés à tort comme un signe d'atteinte microvasculaire récente. De tels hypersignaux sont en effet fréquents dans la population générale ($\geq 50\%$ après 60 ans) et d'origine variée (hypertension artérielle, démyélinisation...). Des aspects radiologiques de pseudo-tumeur sont également possibles au cours de VCP.

L'exploration parenchymateuse est complétée par une angio-RM (ARM, avec séquences 3D-TOF) intracrânienne étudiant le polygone de Willis et les premiers centimètres de ses branches de division. La sensibilité de l'ARM (sensibilité de 59% à 90% selon les séries) est cependant souvent prise en défaut car les anomalies vasculaires au cours des vascularites cérébrales touchent souvent des artères de petit calibre.

Finalement, l'angiographie cérébrale demeure un examen essentiel, de bonne sensibilité (90%) [11] devant explorer les 4 axes cervico-encéphaliques ou au moins ceux desservant les régions symptomatiques (cliniquement ou à l'IRM), selon plusieurs incidences, et avec agrandissements sur les petites artères. Les risques de l'angiographie sont plus importants que ceux d'une IRM et ARM (injection d'iode, risque cérébral vasculaire en cas de lésions d'athérosclérose extracrânienne...) [24].

L'aspect caractéristique de vascularite cérébrale associe des rétrécissements artériels segmentaires et étagés avec parfois dilatations fusiformes interposées, des occlusions distales et des irrégularités pariétales. La prédominance des anomalies angiographiques sur la circulation cérébrale antérieure ou postérieure n'a pas de valeur étiologique particulière. Au niveau cervico-encéphalique, on distingue habituellement les artères de gros calibre (troncs d'apport cérébraux, dont l'atteinte est plus en réalité cervicale qu'intracrânienne), les artères de moyen calibre (polygone de Willis et les premiers centimètres des artères cérébrales antérieures, moyennes et postérieures) et celles de petit calibre, plus en aval. Certains auteurs distinguent pour cet examen les artères de gros et moyen calibres (carotide interne dans son trajet intracrânien, portion proximale de la cérébrale antérieure, moyenne et postérieure) et de petit calibre (artères intracrâniennes, branches de division secondaires et plus petites) [11].

La sensibilité de l'angiographie cérébrale ne dépasse toutefois pas 60 à 90% [25]. Les petites artères au diamètre inférieur à 500 μ ne sont pas visibles à l'angiographie. De plus, la présence de rétrécissements segmentaires étagés sur les artères intracrâniennes est loin d'être spécifique d'une vascularite. De nombreuses autres causes sont possibles, notamment une athérosclérose intracrânienne, des embols multiples (d'origine cardiaque ou artérielle) avec obstruction vasculaire partiellement reperméabilisée, mais aussi des spasmes en relation avec une angiopathie cérébrale réversible (liée à des fluctuations tensionnelles importantes ou à l'action de médicaments ou toxiques vasospastiques) [9, 26].

En cas de difficulté, c'est la répétition des angiographies dans le temps qui permettra parfois de trancher, en fonction de l'amélioration ou de l'aggravation des anomalies artérielles et de la mise en œuvre d'un traitement ou non. Les lésions d'angiopathie cérébrale réversible doivent ainsi avoir disparues, spontanément ou sous vasodilatateurs, en moins de 12 semaines [9]. A l'inverse, la progression de l'infiltration inflammatoire vers des artères de calibre supérieur peut confirmer un diagnostic de vascularite.

II – 4 –3– NEUROPATHOLOGIE

Seule la biopsie cérébrale, et de préférence lepto-méningée qui a une meilleure valeur prédictive positive (80%) et spécificité (87%) [27, 28], permet le diagnostic de certitude de vascularite cérébrale, avec démonstration de l'infiltration inflammatoire de la paroi artérielle. Le taux de première biopsie cérébrale contributive reste cependant limité, de l'ordre de 60% [11]. Toutefois,

elle ne permet pas de conclure sur le caractère primitif ou secondaire de la vascularite. Lorsqu'elle est pratiquée, la biopsie se fait le plus souvent de manière conventionnelle, c'est-à-dire à ciel ouvert, pour porter à la fois sur le parenchyme (si possible en zone anormale à l'IRM) et la leptoméninge où les anomalies vasculaires dominent généralement [1]. Plus rarement (lésion IRM unique et profonde), on aura recours à une biopsie stéréotaxique. Du fait du caractère volontiers segmentaire des lésions vasculaires, la biopsie peut elle-même être normale ou ne montrer que des anomalies cicatricielles. Dans ce contexte, des observations privilégiées ont montré qu'une seconde biopsie pouvait permettre le diagnostic.

Les anomalies histologiques caractéristiques associent une infiltration des parois vasculaires par des cellules mononuclées, une nécrose fibrinoïde et, parfois, des granulomes avec cellules géantes (d'où le terme ancien de l'affection : « angéite granulomateuse du système nerveux central »). Il n'est pas rare que seuls les vaisseaux méningés soient altérés sur le matériel biopsique.

Certains auteurs décrivent parfois l'association de ces aspects à des dépôts beta-amyloïdes, non typés plus précisément, et qui font discuter du diagnostic différentiel d'angiopathie amyloïde, mais aussi d'une association fortuite de 2 pathologies rares, ou de la conséquence d'altération ischémique liée à la vascularite du tissu neuronal avec dégénérescence et dépôts amyloïdes secondaires. La présence de ces dépôts amyloïdes serait associée à un meilleur pronostic [16].

II – 4 – 4– DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Le diagnostic différentiel d'une VCP se pose bien sûr avec les vascularites secondaires du SNC, mais aussi avec de nombreuses autres affections du SNC, telles que les méningo-encéphalites, les encéphalopathies métaboliques, les atteintes inflammatoires non vasculaires du SNC et notamment la sclérose en plaques, les tumeurs et abcès cérébraux, les AVC d'autre origine, voire même les démences d'origine dégénérative (Tableau 1). Quelques particularités radiologiques ont été décrites, mais ce sont surtout la clinique et des investigations ciblées qui vont permettre d'écarter ces diagnostics différentiels.

Tableau 1. Diagnostic différentiel des vascularites cérébrales primitives.

Vascularites systémiques : - Vaisseaux de gros calibre - Vaisseaux de moyen calibre - Vaisseaux de petit calibre	Artérite à cellules géantes Maladie de Takayasu Périartérite noueuse Maladie de Kawasaki Syndrome de Churg et Strauss Granulomatose de Wegener Polyangéite microscopique	Maladie de Cogan Maladie de Behçet Purpura de Henoch-Schönlein Syndrome de Goodpasture
Maladies systémiques :	Lupus érythémateux disséminé Syndrome de Gougerot-Sjögren Syndrome des antiphospholipides MCTD Sclérodermie	Polyarthrite rhumatoïde Dermato-polymyosites Sarcoïdose MICI Maladie coeliaque Histiocytoses
Affections carcinologiques :	Lymphomes hodgkiniens et LNH Syndrome myélodysplasique Lymphome angiocentrique endovasculaire	Leucémie à tricholeucocytes Vascularites paranéoplasiques
Vascularites iatrogènes ou par intoxication :	Amphétaminiques Stupéfiants (cocaïne et « crack »)	Sympathomimétiques Maladie chronique du greffon vs. hôte
Vascularites infectieuses : - Bactériennes - Virales - Parasitaires et fongiques	Méningite bactérienne purulente Tuberculose Brucellose Rickettsioses - Endocardites Syphilis - Maladie de Lyme Virus du groupe herpès (VZV) VIH - Hépatite C	Infection amibienne- Echinococcose Cysticercose Schistosomiasis - Cryptococcose Aspergillose – Mucormycose Coccidioidomycose, Paracoccidioidomycose
Angiopathie cérébrale réversible	« BACNS » - vasoconstrictive	

II – 5 – TRAITEMENT ET EVOLUTION

Aucun essai randomisé n'a été mené à ce jour dans le cadre des VCP. Dans la revue de la littérature de Calabrese et al. [8], 19 des 20 patients non traités ont évolué vers un décès rapide ou la persistance de séquelles importantes, alors que 4 des 13 patients traités par corticothérapie seule, et 10 des 13 traités par corticoïdes et cyclophosphamide ont évolué favorablement. Dans la série de 101 patients de Salvarani et al. [11], 81% des 42 patients traités par corticoïdes seuls se sont améliorés, et 81% des 47 patients traités par corticoïdes associés au cyclophosphamide se sont améliorés. On prescrit donc souvent aujourd'hui un traitement d'attaque combinant corticoïdes et cyclophosphamide, selon les modalités pratiques habituellement proposées pour les vascularites systémiques graves [29].

La durée du traitement combiné est habituellement de 6 à 12 mois après stabilisation des symptômes et des témoins d'activité de la maladie. Les paramètres de suivi, permettant de juger de la réponse au traitement, ne sont pas bien codifiés. En l'absence de preuve histologique de la disparition des lésions, on se guide sur des éléments cliniques (disparition des céphalées ; absence de symptôme neurologique focal nouveau), biologiques (normalisation du liquide céphalo-rachidien, s'il existait des anomalies initialement), radiologiques (disparition des prises de contraste parenchymateuses et/ou méningées ; absence de nouvelles lésions à l'IRM ; stabilisation des anomalies artérielles sur le contrôle angiographique).

Une fois la situation stabilisée ou améliorée avec ce traitement, il est parfois conseillé de prescrire un traitement immunosuppresseur d'entretien, par analogie avec le traitement des vascularites nécrosantes systémiques, par azathioprine ou méthotrexate pendant plusieurs mois.

L'indication des anticoagulants et des antiagrégants n'a pas été étudiée, et n'est donc pas codifiée, mais peut s'avérer très bénéfique, notamment chez l'enfant [12, 13]. S'il existe un accident vasculaire cérébral ischémique, il convient bien entendu de suivre les recommandations usuelles en pathologie cérébro-vasculaire. En cas de manifestations épileptiques inaugurales, le maintien au long cours d'un traitement protecteur antiépileptique est justifié dans tous les cas.

La mortalité est actuellement avec ces stratégies de traitement de 17% à 13 mois [11], directement ou indirectement liée à la vascularite dans au moins la moitié des cas. Même à un stade tardif, la surveillance clinique doit se poursuivre car le taux de rechute est de 26% à 13 mois [11].

Des sous-groupes de patients qui répondent plus ou moins bien au traitement et/ou rechutent plus ou moins fréquemment ont été identifiés. Ainsi, chez les patients fortement suspects de VCP mais dont la biopsie cérébro-méningée s'est avérée négative, aucun bénéfice ne fut observé à 1 an chez ceux traités par l'association corticoïdes-cyclophosphamide par rapport à ceux simplement surveillés [30]. Chez les enfants atteints de VCP [12, 13], l'existence d'altération des fonctions cognitives, d'atteintes parenchymateuses multifocales et bilatérales à l'IRM, et/ou la mise en évidence de sténoses artérielles distales, bilatérales, à l'angiographie sont associées à une évolution péjorative. Dans la série de la Mayo Clinic [11], c'est la présence de déficit neurologique focal, d'altération cognitive, d'infarctus cérébraux, et une atteinte des gros vaisseaux à l'angiographie qui est associé à un taux plus important de mortalité et de séquelles invalidantes. A l'inverse, les patients ayant un réhaussement des lésions après injections de gadolinium à l'IRM ont un meilleur pronostic [18], de même que ceux avec dépôts amyloïdes [16], une angiographie normale [15], ou une forme pseudo-tumorale [31]. MacLaren et al. [14] proposent eux de distinguer les patients ayant une atteinte

des vaisseaux de moyen calibre, objectivée à l'angiographie, qui répondent moins bien au traitement mais récidivent peu, et les patients ayant une atteinte des vaisseaux de petit calibre, à angiographie normale, qui répondent mieux aux immunosuppresseurs, mais rechutent davantage.

III – PROTOCOLE D'ETUDE

Les VCP sont rares et de diagnostic difficile. Nous souhaitons définir une démarche diagnostique systématisée, élaborée à partir de l'analyse par un groupe d'expertise multidisciplinaire d'un nombre conséquent d'observations. La cause et les mécanismes physiopathologiques de cette affection sont totalement inconnus et aucune étude n'a été conduite dans ce domaine jusqu'à présent. Nous souhaitons donc profiter de la constitution d'une cohorte de patients atteints de VCP pour effectuer une étude histologique centralisée des biopsies cérébrales et une étude de la fonction des cellules endothéliales cérébrales en présence du sérum de patients, à l'aide d'un modèle humain in vitro de barrière hémato-encéphalique. L'identification d'anomalies pourrait constituer une aide diagnostique importante ou avoir une valeur pronostique utile pour les décisions thérapeutiques.

III – 1 – OBJECTIFS

Les objectifs de cette étude seront donc d'étudier les caractéristiques cliniques, radiologiques, histologiques et évolutives des patients, vivant ou ayant vécu en France, chez qui un diagnostic de vascularite cérébrale primitive a été retenu.

Les dossiers de tous les cas recensés rétrospectivement et de tous les nouveaux cas inclus prospectivement dans la cohorte seront analysés par un groupe d'expertise multidisciplinaire (internistes, neurologues, neuroradiologues, neuropathologistes, neurochirurgiens) spécialement constitué pour cette étude.

L'analyse des données qui seront recueillies et l'analyse comparative des cas pour lesquels le diagnostic de VCP sera confirmé ou non par le groupe d'expertise multidisciplinaire permettra de proposer une démarche systématisée et consensuelle de prise en charge diagnostique des vascularites cérébrales primitives.

L'analyse de l'évolution des patients et de l'influence des traitements prescrits sera également réalisée, en particulier l'impact de la corticothérapie, des immunosuppresseurs et des antiagrégants plaquettaires.

Une collecte d'échantillons de sérum et d'ADN des patients inclus prospectivement et une analyse histologique centralisée (Pr Gray - Service de neuro-anatomie et anatomopathologie - Hôpital Lariboisière) des prélèvements biopsiques méningés et cérébraux de ceux ayant eu une biopsie seront réalisées, lorsque cela est possible, avec le consentement des patients. Cette sérothèque permettra d'analyser et/ou de vérifier de manière centralisée certains paramètres d'auto-immunité qui se révéleraient pertinents et/ou nécessaires en cours d'étude pour éliminer une cause secondaire de vascularite cérébrale, mais aussi de rechercher d'éventuel(s) facteur(s) sérique(s) pouvant témoigner d'une anomalie biologique associée plus générale. Une étude de la fonction des cellules endothéliales cérébrales en présence du sérum de patients, à l'aide d'un modèle humain in vitro de barrière hémato-encéphalique au sein l'unité INSERM U1016 / CNRS UMR 8104 de l'Institut Cochin (Dr P.-O. Couraud). L'objectif du versant fondamental de notre projet est ainsi d'identifier un éventuel facteur intra-tissulaire et/ou sérique capable d'altérer les fonctions endothéliales et la perméabilité de la barrière

hémato-encéphalique, qui représenterait une importante avancée, dans la compréhension physiopathologique mais aussi dans la démarche diagnostique des VCP.

III – 2 – METHODE

III– 2 – 1 – DESCRIPTION DE L’ETUDE

Il s’agit d’une étude non interventionnelle de cohorte, longitudinale, comportant des inclusions :

- rétrospectives des patients chez qui le diagnostic de VCP a été retenu durant les 20 années ;
- prospectives des nouveaux patients chez qui le diagnostic de VCP vient d’être retenu.

Des campagnes d’information seront effectuées à travers les différents réseaux des centres de référence pour les vascularites nécrosantes (Hôpital Cochin, Paris) et pour les pathologies des petits vaisseaux cérébraux (Hôpital Lariboisière, Paris), ainsi que des sociétés savantes (Groupe Français d’Etude des Vascularites, Société Française Neuro-Vasculaire, Société Française de Neuroradiologie, Société Nationale Française de Médecine Interne, Société Française de Neuropathologie). Les cas seront signalés directement aux médecins du centre coordonnateur de l’étude par simple appel, courrier ou signalement par la base de données électronique CleanWEB® mise en place par le groupe français d’étude des vascularites (GFEV).

Tous les cas de VCP signalés seront étudiés en détail (déplacement sur site d’un Médecin d’Etudes Cliniques pour recueil des données) par une consultation et une collecte des données du dossier médical, y compris des documents radiologiques et neuropathologiques.

Les données recueillies seront ensuite étudiées par le groupe d’expertise multidisciplinaire, créé spécifiquement pour cette étude. Ce groupe se réunira sur une base semestrielle, afin de vérifier si le diagnostic de VCP pour chaque cas peut être retenu ou non, de manière consensuelle.

Les caractéristiques des patients dont le diagnostic de VCP est retenu seront analysées plus en détail, en particulier en termes d’évolution et de traitement, et comparées à celles des patients signalés mais chez qui le diagnostic n’aura finalement pas été retenu de manière consensuelle par le groupe d’expertise multidisciplinaire. En se basant sur un taux d’incidence de 2 par million d’habitants par an, 60 à 150 patients devraient pouvoir être inclus dans cette étude pendant les 3 ans de l’étude, avant analyse des résultats.

Parallèlement à la constitution de cette cohorte, une sérothèque, une DNAtèque et une tissuthèque, pour les patients inclus de manière prospective, à qui une biopsie cérébrale aura été proposée, indépendamment de notre étude cohorte (aucun examen n’est imposé, ni demandé) et avec leur accord, seront réalisées, de manière facultative. Une étude des caractéristiques histologiques (relecture centralisée des biopsies) et de la fonction des cellules endothéliales cérébrales en présence du sérum de ces patients sera également effectuée, afin de préciser les caractéristiques des patients chez qui le diagnostic de VCP aura été retenu par le groupe d’expertise multidisciplinaire et d’identifier des anomalies impliquées dans la physiopathogénie des VCP, potentiellement utiles au diagnostic ou à valeur pronostique. Un modèle *in vitro* de barrière hémato-encéphalique, existant et déjà validé [21], sera utilisé pour étudier la fonction des cellules endothéliales cérébrales en présence du sérum de 20 patients atteints de VCP, de diagnostic récent, encore non traités, et bien sur avec leur consentement. Des tests ont été effectués au préalable avec des sérums de sujets témoins sains ou atteints de

pathologies cérébrales variées. L'identification d'une altération de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique dans ce modèle in vitro suggèrerait l'existence d'un facteur sérique au cours des VCP, potentiel marqueur diagnostique, d'activité et/ou pronostique.

II- 2 – 2 – CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION

Les critères d'inclusion sont :

1/ / Patients chez lesquels un diagnostic de vascularite cérébrale primitive (VCP) est fortement suspect et/ou confirmé (recueil prospectif) ou a été retenu initialement et/ou confirmé durant les 20 dernières années (recueil rétrospectif)

2/ Patient de sexe masculin ou féminin

3/ Age \geq 18ans

4/ Patient hospitalisé ou suivi en ambulatoire

5/ Données médicales suffisantes pour l'étude (les dossiers dont les données sont insuffisantes pour permettre une analyse seront toutefois comptabilisés – dossiers éligibles, mais non inclus)

6/ Pour l'étude de la fonction des cellules endothéliales cérébrales en présence du sérum de patients à l'aide d'un modèle in vitro de barrière hémato-encéphalique : seuls les patients dont le diagnostic est récent et qui ne reçoivent pas encore de traitement pourront être inclus (objectif = 20 patients prélevés).

Les prélèvements de sérum, cellules et ADN sont en revanche possible pour tous les patients, traités ou non, avec leur consentement.

7/ Pour la sérothèque, la cellulothèque, la DNATHèque et l'étude de la fonction endothéliale cérébrale in vitro : patient informé, ayant donné son accord de participation et ayant signé le formulaire de consentement spécifique

Dans le cadre du recueil de données, une information orale et une note d'information écrite seront données aux patients rétrospectifs dans toute la mesure du possible (réglementation en vigueur).

Pour les patients perdus de vue ou décédés, les données seront recueillies à condition qu'il n'y ait pas eu d'opposition explicite préalable et/ou lors du vivant de la part du patient ou de son entourage.

8/ Pour la tissuthèque: patient pour qui une biopsie cérébrale est envisagée, indépendamment de l'étude de cohorte, après avoir été informé, avoir donné son accord de participation, lu le formulaire d'information et signé le formulaire de consentement spécifique. La réalisation d'une biopsie cérébrale ne sera en aucun cas rendue nécessaire par la participation à cette étude. Son indication reste à l'entière discrétion du médecin ayant en charge le patient.

Les critères de non-inclusion comportent :

1/ Patients chez lesquels un diagnostic de vascularite cérébrale secondaire a déjà été retenu (liée à des maladies systémiques, des infections...)

2/ Patients chez lesquels un diagnostic de pathologie cérébrale non inflammatoire des vaisseaux cérébraux a été retenu (CADASIL, SUSAC, angiopathie amyloïde isolée...)

3/ Pour la sérothèque et l'étude de la fonction endothéliale cérébrale in vitro : refus de consentement ou incapacité d'obtention du consentement pour les patients au moment de l'étude ou de leur ayant-droit.

4/ Patient participant à un essai thérapeutique au moment de l'inclusion

5/ Non-affiliation à un régime de sécurité sociale (bénéficiaire ou ayant droit)

6/ Pour la tissuthèque : infection virale à tropisme cérébral concomitante (en particulier infection à prion ou à virus JC). La lecture centralisée du prélèvement sera par contre possible.

Les patients participants déjà à une recherche biomédicale avec médicament pourront participer à cette étude, sauf si c'est un critère d'exclusion pour la recherche biomédicale elle-même.

Les patients participants déjà à une recherche non-interventionnelle peuvent être inclus dans COVAC'.

Les patients inclus dans COVAC' pourront participer à une autre recherche (biomédicale avec médicament ou non-interventionnelle) après leur inclusion dans l'étude.

III- 2 – 3 – RECUEIL DES DONNEES, VALIDATION ET ANALYSE DES CAS : GROUPE D'EXPERTISE MULTIDISCIPLINAIRE

Les cas de VCP seront signalés par le médecin investigateur déclarant directement au Dr Hubert de Boysson (Médecin d'Etudes Cliniques) par appel (tél 06 17 18 82 73), par mail à l'adresse mail suivante : etudecovac@gmail.com, ou par courrier (secrétariat du Pr Guillevin – Hôpital Cochin).

Les cas pourront également être signalés par le système de recueil Internet (CleanWEB®) mis en place par le Groupe Français d'Etude de Vascularites et actif depuis mi-décembre 2007.

Chaque dossier sera étudié en détail par une consultation par le Dr de Boysson (déplacement sur site pour recueil des données) du dossier médical, y compris des documents radiologiques et neuropathologiques qui seront copiés (support mobile (DDE), puis sauvegardés sur un support fixe unique) et/ou dupliqués afin de permettre ensuite une analyse complète du dossier par le groupe d'expertise multidisciplinaire, créé spécifiquement pour cette étude, composé de neurologues (Dr Crassard, Pr Zuber, Pr Neau, Dr Godenèche, Pr Touzé), internistes (Dr Pagnoux, Pr Guillevin, Pr Mouthon), neuroradiologues (Pr Oppenheim, Dr Naggara, Pr Meder, Dr Silveira), neurochirurgien (Dr Jean-Baptiste Thiebaut) et neuropathologistes (Pr Gray). Ce groupe se réunira sur une base semestrielle, afin de vérifier si le diagnostic de VCP peut être retenu ou non, de manière consensuelle, et en cherchant à établir une démarche systématisée au fur et à mesure de l'avancée de l'étude, notamment par

comparaison aux cas non retenus. La description des manifestations cliniques et des constatations radiologiques ainsi histologiques, si une biopsie a été effectuée, sera également validée afin de permettre une étude descriptive finale homogène.

L'actualisation des données de suivi pour chaque patient sera réalisée sur un rythme semestriel.

III – 2 – 4 – SEROTHEQUE, CELLULOTHEQUE ET DNATHEQUE

Les prélèvements de sérum, de cellules et d'ADN correspondent à une quantité supplémentaire de sang, qui sera prélevée en même temps qu'une prise de sang, qui sera faite dans le cadre du diagnostic ou du suivi de la maladie.

Les patients auront une quantité supplémentaire de sang prélevée (pour sérothèque, cellulothèque et/ou DNAtèque (facultatifs)) sous réserve de l'obtention de leur consentement et après information, pour pouvoir mener des études fondamentales et/ou génétiques, conduites de façon ancillaires et/ou ultérieure à l'étude descriptive et de cohorte.

Les prélèvements de sérum et de cellules seront proposés lors de l'inclusion des patients dans l'étude, puis, si possible en phase de rémission durable et en cas de rechute éventuelle. Le prélèvement d'ADN peut être effectué à tout moment au cours de l'étude, s'il n'a pas pu être fait à l'inclusion du patient.

Constitution, conservation et transport des sérothèques, cellulothèques et DNAtèques :

Sérothèque : 7 ml de sang seront prélevés sur un tube sec, avec ou sans gélose, (bouchon rouge) et immédiatement placé dans de la glace à + 4°C avant le passage d'un transporteur, qui acheminera le prélèvement au laboratoire INSERM U1016 du Pr Mouthon, au pavillon Gustave Roussy, à l'hôpital Cochin.

Cellulothèque : 10 ml de sang seront prélevés sur un ou deux tubes ACD (jaune pâle), conservés à température ambiante et acheminés immédiatement après le prélèvement et au plus tard dans les 24 heures qui suivent, à température ambiante vers la banque de cellules, Pavillon Cassini à l'hôpital Cochin, pour établissement de lignées lymphoblastoïdes.

DNAtèque : 10 ml de sang seront prélevés sur un ou deux tubes ACD (jaune pâle), conservés à température ambiante et acheminés immédiatement après le prélèvement et au plus tard dans les 24 heures qui suivent, à température ambiante au laboratoire INSERM U1016, au pavillon Gustave Roussy, à l'hôpital Cochin.

Le transporteur sera identifié spécifiquement pour l'étude.

Devenir des collections à la fin de la recherche après la fin de la recherche :

Les prélèvements de sérum et d'ADN seront conservés dans un congélateur à -80°C, dans une collection, qui existe déjà et qui est déjà déclarée, à l'Hôpital Cochin, au sein du Centre de référence Maladies Rares, Pavillon St Jacques, sous la responsabilité du Pr Luc Mouthon.

Les prélèvements de cellules seront conservés dans de l'azote liquide, au sein d'une collection, qui existe déjà et qui est déclarée, à l'Hôpital Cochin, dans le laboratoire d'Hématologie, Pavillon Jean Dausset, sous la responsabilité du Pr Luc Mouthon.

Les lignées lymphoblastoïdes seront conservées dans l'azote liquide, dans une collection, qui existe déjà et qui est déclarée, à l'Hôpital Cochin, au sein de la banque de Cellules, située au pavillon Cassini, sous la responsabilité du Pr Jamel Chelly.

III – 2 – 5 – ETUDES DES MECANISMES PHYSIOPATHOGENIQUES

III-2-5-1. ETUDE DES FONCTIONS ENDOTHELIALES CEREBRALES DANS UN MODELE IN VITRO DE BARRIERE HEMATO-ENCEPHALIQUE

Dans le cadre de l'étude de la fonction des cellules endothéliales cérébrales en présence du sérum de patients à l'aide d'un modèle in vitro de barrière hémato-encéphalique, un prélèvement sanguin sera proposé et effectué chez les patients non traités et dont le diagnostic est récent (inclus prospectivement), avec leur consentement. Vingt patients seront étudiés.

Le modèle de barrière hémato-encéphalique in vitro humain développé dans le laboratoire de Pierre-Olivier Couraud [21] est une lignée de cellules endothéliales de microvaisseaux cérébraux humains appelée hCMEC/D3.

La caractérisation de ces cellules en fait un outil de choix pour l'étude du complexe neuro-vasculaire et la régulation de l'homéostasie cérébrale. En effet, ces dernières expriment aussi bien des marqueurs endothéliaux tels que le CD31, VE-Cadhérine (VE pour Vascular Endothelial), le facteur von Willebrand mais aussi des marqueurs de barrière hémato-encéphalique tels que la claudine-5, ZO-1 (ZO-1 pour Zonula occludens type 1), JAM-A (JAM-A pour Junctional Adhesion Molecule type A) au niveau des jonctions entre les cellules. Il est également retrouvé au niveau de ces cellules certains transporteurs comme la P-gp (pour P-glycoprotéine) responsable de la résistance aux médicaments ou Glut-1 le transporteur du glucose, et des récepteurs membranaires tels que les récepteurs à la transferrine, à l'insuline, aux lipides, tous impliqués dans l'entrée et/ou la sortie de molécules plasmatiques dans le parenchyme cérébral. Cette lignée exprime également de nombreux récepteurs aux chimiokines et des molécules d'adhésion qui peuvent être régulées en conditions inflammatoires.

L'utilisation de ce nouveau modèle humain a déjà fait l'objet de plusieurs publications par des laboratoires français et étrangers, notamment sur la migration trans-endothéliale de leucocytes [32, 33] mais aussi sur l'effet de radicaux libres sur l'endothélium cérébral [34]. Il est à noter que lorsqu'un flux est appliqué aux cellules endothéliales dans un système en 3-dimensions (système DIV-BBB, développé par le laboratoire du Dr. Janigro, Cleveland Clinic, USA), ces dernières présentent un phénotype de barrière hémato-encéphalique davantage différencié et une perméabilité paracellulaire extrêmement faible [35].

Par conséquent, ce modèle sera utilisé au sein du projet pour étudier la fonction des cellules endothéliales au cours de vascularites cérébrales primitives. Ces cellules sont habituellement cultivées pendant 12 jours dans un milieu de culture EBM-2 (pour Endothelial Basal Medium type 2, Lonza, CC-3156) supplémenté de 5% de sérum de veau fœtal, 5µg.mL⁻¹ d'acide ascorbique, 1,4µM d'hydrocortisone, 10mM d'HEPES, 1ng.mL⁻¹ bFGF humain (basal Fibroblast Growth Factor) et 1% de Penicillin-Streptomycin sur des inserts de culture cellulaires préalablement recouverts de collagène de type I de queue de rat [36]. Dans ces conditions de culture, la perméabilité des cellules endothéliales est faible et peut être mesurée grâce au jaune de Lucifer (petite molécule hydrophile de masse moléculaire 435 Da) qui est un marqueur de l'intégrité de l'endothélium cérébral c'est-à-dire de l'étanchéité des jonctions entre ces cellules endothéliales.

Dans le cadre de ce projet, les cellules endothéliales seront cultivées comme décrit précédemment pendant 11 jours et 24 heures avant l'étude de perméabilité au jaune de Lucifer, elles seront mises en contact avec 1% de sérum de 20 patients atteints de VCP (diagnostic récent, encore non traités) à la place des 5% de sérum de veau fœtal.

Des tests préliminaires ont déjà montré que la perméabilité des cellules au jaune de Lucifer reste inchangée lorsque les 5% de sérum de veau fœtal sont remplacés par 1% de sérum humain commercial (Tests sur 2 lots différents issus d'un groupe de 100 personnes de groupe AB, J.Boy) 24 heures avant l'étude.

Ainsi, 2 cas de figures sont envisageables :

1) La perméabilité au jaune de Lucifer n'est pas augmentée lorsque les cellules sont mises en contact de sérums de patients pendant 24 heures, ce qui signifie que la perméabilité paracellulaire n'est pas affectée par ce sérum. Dans ce cas, nous suivrons l'expression d'autres marqueurs, liés à la perméabilité transcellulaire. Nous évaluerons ainsi les conséquences d'un traitement des cellules par sérums de patients malades sur le transport transcellulaire de transferrine (plus précisément d'holotransferrine, saturée en ions fer) par son récepteur. Cette transcytose a déjà été décrite comme pouvant être augmentée en conditions inflammatoires [37].

2) La perméabilité au jaune de Lucifer est augmentée lorsque les cellules sont mises en contact de sérums de patients pendant 24 heures c'est-à-dire que ces malades présentent dans leur sérum un ou plusieurs composants capables de déstructurer les complexes jonctionnels normalement présents en condition physiologique. Afin de déterminer le ou les facteur(s) sérique(s) responsable(s), les différentes fractions sériques indiquées ci-dessous seront mises au contact des cellules endothéliales pendant 24 heures et leur perméabilité sera ensuite étudiée :

- Le sérum en entier
- Les IgG purifiées issues du sérum
- Le sérum sans les IgG
- Un groupe d'IgG contrôle

Afin de confirmer la spécificité des effets observés, des tests avec du sérum de personnes saines et de patients atteints d'autres affections, comme par exemple des neurolypus, seront également menés en parallèle.

L'étude de la perméabilité 24 heures après le contact avec les cellules endothéliales permet d'apprécier un effet plutôt tardif d'un ou des composants du sérum sur la perméabilité. Par conséquent, cette étude pourra être complétée par une étude des effets plus précoces en étudiant la perméabilité des cellules endothéliales après une incubation de 4 heures en présence de sérums de patients.

Chaque expérience étant réalisée en triplicat, un minimum de 1mL de sérum par patient sera nécessaire, soit un prélèvement de 4-5 mL de sang sur tube sec.

En 2 ans et demi, cette étude pourra être effectuée avec 20 patients atteints de vascularite cérébrale primitive, mais aussi sur les sujets contrôles (confirmation des tests préliminaires avec les sérums commerciaux, sérums issus de personnes saines et autres malades).

En conclusion, l'objectif de cette étude est l'identification d'un facteur sérique responsable d'effets délétères au niveau de la barrière hémato-encéphalique chez des patients atteints de vascularite cérébrale primitive. Les résultats attendus pourraient conduire à proposer un test diagnostique d'activité et/ou pronostique de cette pathologie.

Constitution, conservation et transport des prélèvements pour l'étude de fonction des cellules endothéliales :

Le prélèvement est facultatif. Seuls les patients dont le diagnostic est récent et qui ne reçoivent pas encore de traitement pourront être inclus.

20 patients seront prélevés.

Un prélèvement de 5 ml de sang sur un tube sec (avec ou sans gélose) sera réalisé au moment du diagnostic de la maladie, donc au moment de l'inclusion du patient dans l'étude. Le prélèvement pourra être également être réalisé plus tard, s'il n'a pas pu être fait à l'inclusion.

Le prélèvement sera congelé à -80°C sur le centre investigateur puis acheminé à l'unité INSERM U1016 / CNRS UMR 8104 - Institut Cochin à Paris, au Pr Pierre-Olivier Couraud par un transporteur identifié pour l'étude.

L'étude sera réalisée en cours d'étude, sur du sang congelé.

Devenir des prélèvements pour l'étude de fonction des cellules endothéliales à la fin de la recherche :

A la fin de l'étude, les prélèvements restants seront détruits.

Les prélèvements de sérum (7ml + 5ml), de cellule (10ml) et d'ADN (10ml) correspondent à une quantité supplémentaire de sang prélevée en même temps qu'une prise de sang, qui sera faite dans le cadre du diagnostic ou du suivi de la maladie.

III - 2 - 5 - 2 RELECTURE CENTRALISEE DES BIOPSIES CEREBRALES ET COLLECTION D'ECHANTILLONS DE TISSU CEREBRAL (TISSUTHEQUE)

Pour les patients ayant eu une biopsie cérébrale ou chez qui une biopsie est prévue, une relecture centralisée des lames sera effectuée (Pr Gray – Hôpital Lariboisière). Pour les patients chez qui une biopsie cérébrale est prévue, il sera proposé (facultatif) de conserver un échantillon de tissu cérébral frais et congelé qui sera adressé dans le service de cytologie et anatomopathologie du Pr Gray, afin de permettre d'autres marquages immuno-histochimiques éventuels et de constituer une banque de tissu cérébral.

L'objectif sera de permettre l'identification d'anomalies cellulaires et/ou tissulaires nouvelles ou de valeur pronostique. La présence de dépôts amyloïde sera étudiée en particulier, mais aussi d'autres marqueurs, éventuellement identifiés à partir de l'étude de la fonction des cellules endothéliales cérébrales en présence du sérum de patients à l'aide d'un modèle in vitro de barrière hémato-encéphalique, décrite ci-dessus.

Relecture centralisée des biopsies cérébrales :

La relecture des biopsies cérébrales est facultative et subordonnée à la réalisation d'une biopsie cérébrale, dont l'indication ne sera en aucun cas influencée par la participation des patients à cette étude.

Lorsqu'elles seront faites, les biopsies seront envoyées au fur et à mesure au laboratoire du Pr Gray pour un relecture de toutes les lames en une fois, en fin d'étude. Les lames seront renvoyées aux hôpitaux après la relecture.

Constitution, conservation et transport des échantillons de tissu cérébral (tissuthèque)

Lieu de la biopsie : au choix des cliniciens : en général dans une région présentant des anomalies en imagerie ou sinon dans une région riche en vaisseaux comme le pôle temporal. Les prélèvements congelés seront transportés à sec, dans un tube de préférence, stérile.

Transport : les biopsies effectuées à Paris, un jour ouvrable, seront transportées le jour même au laboratoire de cytologie et anatomopathologie du Pr Gray à l'hôpital Lariboisière à Paris et elles seront congelées par le laboratoire.

Si cela est impossible (biopsies effectuées trop loin ou un jour non ouvrable), elles seront congelées sur le centre investigateur et seront transportées ensuite vers le laboratoire dans de la carboglace.

Idéalement, les biopsies seront envoyées au laboratoire au fur et à mesure de leur réalisation. Si plusieurs biopsies étaient effectuées dans un même centre, des envois groupés de plusieurs biopsies congelées sur place pourraient être réalisés.

Devenir des échantillons de tissu cérébral (tissuthèque) à la fin de la recherche :

Les échantillons de tissu cérébral seront conservés, sous la responsabilité du Pr Françoise Gray, dans une collection biologique de tissu cérébral, qui existe déjà au sein du laboratoire d'Anatomie et Cytologie pathologiques, à l'hôpital Lariboisière et qui est déjà déclarée.

Ces échantillons pourront être utilisés pour effectuer certaines recherches (immunohistochimiques, biochimiques ou génétiques) qui ne peuvent être réalisées sur du tissu fixé ou inclus en paraffine.

Cette étude n'est pas une étude interventionnelle. Elle ne comporte pas d'évaluation de stratégie thérapeutique dirigée. Les patients sont traités suivant les règles de bonnes pratiques cliniques, ou éventuellement dans le cadre de protocoles. Il en est de même pour l'indication de la biopsie cérébrale, qui ne sera en aucun cas proposée ni demandée dans le cadre de cette étude (indication laissée à l'appréciation du médecin ayant en charge le patient, avec possibilité de demande d'avis sur l'indication de la biopsie au groupe d'experts, bien entendu). Aucun examen spécifique ne sera demandé dans le cadre de cette étude.

III – 2 – 6 – EXPLOITATION DES DONNEES

A l'issue des 3 ans de l'étude, une analyse synthétique des données recueillies et validées par le groupe d'expertise multidisciplinaire au cours des réunions semestrielles sera réalisée.

L'analyse descriptive des données recueillies portera sur :

- les caractéristiques cliniques (symptômes neurologiques et extra-neurologiques, en particulier ORL et ophtalmologiques) ;
- les caractéristiques cérébro-vasculaires : 1/ imagerie parenchymateuse (au mieux imagerie par résonance magnétique), 2/ imagerie vasculaire (au mieux angiographie numérisée) ;
- les caractéristiques histologiques neuropathologiques (en cas de biopsie cérébrale et/ou méningée, mais aussi en cas d'autre biopsie, notamment d'artère temporale) ;
- les caractéristiques biologiques (en particulier auto-anticorps, dont FAN, ANCA, et anticoagulants circulants) ;
- les traitements reçus ;
- les caractéristiques évolutives.

Une analyse et une comparaison des caractéristiques des dossiers retenus (diagnostic de VCP) et des dossiers non retenus après expertise par le comité des investigateurs sera effectuée afin de proposer une systématisation de la démarche diagnostique (objectif principal).

Une analyse de survie des cas de VCP retenus sera effectuée, ajustée en fonction :

- du sexe,
- de l'âge au diagnostic,
- des caractéristiques de l'atteinte neurologique (troubles cognitifs/hémorragie/ischémie/autre, de la présence de symptômes extra-neurologiques, de la présence d'anomalies radiologiques, d'anomalies histologiques),
- des traitements reçus.

III- 3 – EFFECTIF ET STATISTIQUES

S'agissant d'une étude non-interventionnelle de cohorte, aucun calcul d'effectif n'est à envisager. Toutefois, en se basant sur un taux d'incidence de 2 cas / an / million en Amérique du Nord (population adulte), le nombre supposé de patients adultes qui seront inclus de manière prospective durant les 3 ans de l'étude et avant la première analyse est de l'ordre de 80 (entre 60 et 150).

Pour l'étude de la fonction des cellules endothéliales cérébrales en présence du sérum de patients à l'aide d'un modèle in vitro de barrière hémato-encéphalique, l'objectif est de 20 patients dont le diagnostic est récent et qui ne reçoivent pas encore de traitement.

III- 4 – FAISABILITE

III – 4 – 1 – RECRUTEMENT DES PATIENTS ET GROUPE D'EXPERTISE MULTIDISCIPLINAIRE

Avec l'aide logistique qui est demandée dans le cadre du PHRC, et en mobilisant l'ensemble des centres participant depuis de nombreuses années au GFEV, des centres de référence et de compétences pour les Vascularites nécrosantes (Hôpital Cochin, Paris) et pour les pathologies des petits vaisseaux cérébraux (Hôpital Lariboisière, Paris), ainsi que les sociétés savantes (Groupe Français d'Etude des Vascularites, Société Française Neuro-Vasculaire, Société Française de Neuroradiologie, Société Nationale Française de Médecine Interne, Société Française de Neuropathologie), l'inclusion de 60 à 150 patients, ou plus devraient être possible.

Le groupe d'expertise multidisciplinaire est d'ores et déjà défini, et approuvé par le conseil scientifique du GFEV et de la SFNV. Le projet a été présenté pour la première fois aux congrès annuel de la SFNV le 30 Novembre 2007, puis à celui de la SNFMI le 5 Décembre 2007. Plusieurs campagnes d'information pour signalement des cas seront effectuées par le biais des listes des membres des centres de référence et de ces sociétés savantes. La constitution de la banque de prélèvements biologiques (sérothèque, cellulothèque, DNAtèque, tissuthèque) permettra de façon dynamique de développer de nouvelles études au sein du centre ou par le biais de coopérations nationales et/ou internationales.

III – 4 – 2 – CALENDRIER PREVISIONNEL

- Constitution du groupe d'expertise = août 2007
- Finalisation en septembre 2009 (implication d'un neurochirurgien – Dr Thiebaut, Fondation Rothschild; d'un neuroradiologue supplémentaire – Dr Silveira, Hôpital Cochin; d'un neurologue supplémentaire – Pr Touzé).
- Activation des réseaux et campagne d'information pour le signalement des cas = début de la procédure effectuée novembre 2007.
- Campagne de mailing via plusieurs sources (sociétés savantes, réseaux des centres de référence) = 1 première campagne de mailing au sein du GFEV en août 2008 (lettre d'information du GFEV).
- Premiers déplacements sur sites pour recueil des données des cas signalés = décembre 2010 pour les cas signalés en régions parisienne et limitrophes. Actualisation des données des patients vivants et/ou inclus prospectivement par mailing ou courrier sur un rythme semestriel (déplacement éventuels pour récupération de données, en particulier radiologiques).
- Première réunion de validation des dossiers par le groupe d'experts (incluant alors un neurochirurgien) = avril 2011, puis sur un rythme semestriel.
- Analyse des données en vue des recommandations de prise en charge diagnostique et de l'analyse descriptive = novembre 2011.
- Communication des résultats (congrès, publications) = Années 2012-2013.

IV - CONSIDERATIONS REGLEMENTAIRES

IV - 1 - TEXTES EN VIGUEUR

L'étude est non interventionnelle, avec une constitution de collections biologiques et recueil de données cliniques et biologiques. Elle sera conduite conformément :

- à la loi n°2004-800 du 06 août 2004 relative à la bioéthique
- à la loi n°2004-801 du 06 août 2004 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés
- au décret n°2007-1220 du 10 août 2007 relatif au prélèvement, à la conservation et à la préparation à des fins scientifiques d'éléments du corps humain et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires).

IV - 2 - DEMANDE D'AVIS AUPRES DU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES

L'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris est le gestionnaire de cette recherche conformément au 1^o alinéa de l'article L.1121-1 du Code de la Santé Publique. Le DRCD en est le représentant. En accord avec l'article L.1123-6 du Code de la Santé, le protocole de recherche et la déclaration de la collection biologique sera soumis au Comité de Protection des Personnes d'Ile de France III par le gestionnaire de l'étude. L'avis de ce comité sera notifié dans le formulaire adressé au gestionnaire de l'étude avant le démarrage de la recherche. L'avis de ce comité sera ensuite notifié lors de la déclaration de ces collections biologiques par le gestionnaire au Ministère de la Recherche.

IV - 3 - DECLARATION AU MINISTERE DE LA RECHERCHE ET A L'AGENCE REGIONALE DE L'HOSPITALISATION (ARH)

Le dossier de Collection pour l'hôpital Cochin a été soumis au Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche et à l'ARH sous la référence DC-2009-944.

Le dossier de Collection pour l'hôpital Lariboisière a été soumis au Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche et à l'ARH sous la référence DC-2009-953.

IV - 4 - MODIFICATIONS

Le gestionnaire de la recherche doit être informé de tout projet de modification du protocole par l'investigateur coordonnateur.

Après le commencement de la recherche, toute modification substantielle de celle-ci à l'initiative du gestionnaire doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et doit être notifiée au Ministère de la Recherche, à l'ARH et à la CNIL.

IV - 5 - DEMANDE D'AUTORISATION AUPRES DE LA CNIL

La loi prévoit que la déclaration du fichier informatisé des données personnelles collectées pour la recherche doit être faite avant le début effectif de la recherche. Cette recherche fera l'objet d'une demande d'autorisation unitaire, conformément à la loi n°2004-801 du 06 août 2004.

Un dossier sera complété et envoyé au Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS). Après autorisation de leur part, un dossier sera complété et envoyé à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

IV - 6 - NOTE D'INFORMATION ET CONSENTEMENT ECLAIRE

Une information écrite de la participation à cette étude sera fournie à tous les patients et un consentement sera recueilli pour les patients inclus de manière prospective pour l'utilisation et la conservation de leurs prélèvements :

- Pour les patients prospectifs :

Il est prévu une note d'information et un formulaire de consentement pour les études biologiques. Les patients seront informés oralement et à l'aide de la note d'information et devront signer le formulaire de consentement, s'ils acceptent d'y participer.

La note d'information et le formulaire de consentement seront imprimés en quadruple exemplaires :

- l'exemplaire original sera conservé par l'investigateur
- une copie sera remise au patient
- une autre récupérée par le gestionnaire de la recherche.
- le quatrième exemplaire sera envoyé à la banque de cellules, à l'hôpital Cochin, en même temps que les prélèvements, pour l'établissement des lignées lymphoblastoïdes.

Pour l'étude des fonctions endothéliales, seuls les patients non traités peuvent être inclus. Le traitement ne sera bien sûr pas retardé dans le but de permettre l'inclusion dans cette étude si le patient désire un délai de réflexion. Les patients conservent la possibilité de sortir de ces études à tout moment sur simple demande de leur part ou de leur médecin traitant, investigateur.

- pour les patients rétrospectifs

Une note d'information écrite sera envoyée au patient, qui devra faire-part de sa non-opposition au médecin investigateur, s'il ne souhaite pas que ses données soient recueillies pour cette étude.

Pour les patients perdus de vue ou décédés, les données seront recueillies à condition qu'il n'y ait pas eu d'opposition explicite préalable et/ou lors du vivant de la part du patient ou de son entourage.

Un faible nombre de patient peut, en raison de troubles cognitifs imputables à la VCP, être en curatelle, tutelle ou institutionnalisé. Ces patients ne pourront pas être inclus dans les études biologiques (nécessitant une information et un consentement), mais pourront être inclus dans l'étude de cohorte, purement observationnelle. Leurs ayants-droits seront alors aussi, dans la mesure du possible, informés oralement de l'étude, dans le cadre de la réglementation des études non interventionnelles, n'entrant pas dans le champ de la recherche biomédicale au sens de l'article L. 1121-1 du code de santé publique.

Pour les patients sous tutelle, inclus de manière prospective, le consentement sera donné et signé par représentant légal (tuteur, conseil de famille, juge des tutelles).

Pour les patients sous tutelle, inclus de manière rétrospective, la note d'information sera envoyée au tuteur, qui devra faire-part de sa non-opposition au médecin investigateur, s'il ne souhaite pas que les données de la personne soient recueillies pour cette étude.

Pour les patients sous curatelle, inclus de manière prospective ou rétrospective le consentement ou la non-opposition seront donnés par le patient et le curateur, le cas échéant.

Une dérogation à l'obligation individuelle d'information (dans le cas des proches d'un(e) patient(e) décédé(e) a été demandée auprès de la CNIL, sous la raison que les données initialement recueillies dans le dossier médical de ces patients l'ont été pour la prise en charge habituelle du/de la patiente et qu'il sera difficile de retrouver ou de contacter les proches de la personne concernée, décédée parfois 20 ans plus tôt. La note d'information pour les patients inclus de manière rétrospective ne s'appliquera qu'aux patients vivants.

V QUALITE DES DONNEES

V - 1 - DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

Les personnes ayant un accès direct conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment les articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique (par exemple, les investigateurs, les personnes chargées du contrôle de qualité, les moniteurs, les assistants de recherche clinique, les auditeurs et toutes personnes appelées à collaborer aux essais) prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Les données collectées par ces personnes au cours des contrôles de qualité ou des audits sont alors rendues anonymes.

V - 2 - CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

Le déroulement de la recherche sera encadré selon les procédures opératoires standards du gestionnaire AP-HP représenté par le DRCO. La prise en charge des personnes dans les centres participants sera faite conformément à la déontologie, aux recommandations médicales et conformément à la déclaration d'Helsinki.

Les investigateurs de chaque centre s'engagent à recevoir les représentants nommés par l'AP-HP pour le contrôle de qualité et les visites de conformité, le cas échéant.

V - 3 - TRANSCRIPTION DES DONNEES DANS LE CAHIER D'OBSERVATION

Toutes les informations requises par le protocole seront saisies dans une base de données ACCESS par le Médecin d'Etudes Cliniques, lors d'un déplacement sur le site investigateur. La base comportera des données cliniques, biologiques et évolutives.

Ce cahier de recueil comportera des données cliniques et biologique standard, qui correspondent en fait à ce qui est fait de façon courante lors de la prise en charge de ces patients, selon les bonnes pratiques cliniques. Les données concernant les malades inclus seront étudiées pour déterminer les éventuelles circonstances favorisant de survenue de la maladie, en particulier les facteurs d'environnements, les antécédents d'allergie et/ou les prises médicamenteuses associées.

V - 4 – JUSTIFICATIF DU RECUEIL DE L'ETHNIE DES PATIENTS

Le recueil de l'ethnie (sujet blanc/caucasien, noir, asiatique ou autre) et l'origine géographique (pays de domiciliation) est indispensable pour cette étude.

Aucune donnée épidémiologique n'existe à ce jour concernant les vascularites cérébrales primitives, dans le monde. La recherche d'une cause secondaire, notamment infectieuse, ou d'une prédisposition familiale ou génétique pour cette pathologie rare est de ce fait indispensable. De plus, un recueil d'ADN (optionnel) est prévu dans cette étude, qui nécessite de recueillir certains paramètres démographiques, comme l'âge, le sexe et l'ethnie. Enfin, nous envisageons d'étudier l'évolution et l'effet des traitements chez ces patients et il est connu, dans d'autres pathologies comme l'hypertension artérielle ou le lupus, que la pharmacodynamique de certains traitements varie en fonction de l'ethnie. Les facteurs de risques cardio-vasculaires peuvent influencer la vascularisation cérébrale, et donc modifier le pronostic des patients atteints de vascularite cérébrale.

Le critère racial ou ethnique est utile en recherche clinique et épidémiologique puisqu'il s'y associe des facteurs de risques génétiques ou environnementaux (EG Burchard et al, NEJM, 2003). Par ailleurs, l'ethnie est très fortement corrélée au statut socio-économique qui est un puissant marqueur de l'accès aux soins et à l'éducation, qui peut être associé à des différences dans l'incidence de maladies ou leur évolution et pronostic (Smedley and al, National Academy Press, 2002).

Dans le domaine des vascularites, les données ethniques sont importantes à prendre en compte et sont le reflet d'un polymorphisme génétique sous-jacent, qui peut influencer le phénotype de la maladie et son pronostic. Par exemple, la mutation du facteur V de Leyden, entraînant un risque accru de maladie thrombo-embolique veineuse, est présente chez 5% des populations caucasiennes, contre <1% dans les populations noires ou asiatiques (Ridker et al, JAMA, 1997). Dans la maladie de Kawasaki, Yanagawa et al. (Arch Ped Ado Med, 1995) ont montré que la maladie était dix fois plus fréquente chez les asiatiques.

Des réponses différentes aux traitements sont également retrouvées selon l'ethnie dans de nombreuses pathologies, notamment le lupus ou, plus communément, l'HTA. Taherzadeh et al (J Clin hypertens, 2010) ont montré que chez les sujets à peau noire, les résistances périphériques vasculaires étaient augmentées, la réactivité vasculaire à la stimulation sympathique était augmentée, la réponse aux vasodilatateurs était diminuée ainsi que la biodisponibilité endothéliale du NO. Derek et al (NEJM, 2001) ont montré que les patients noirs avaient une moins bonne réponse aux IEC comparativement aux patients blancs.

La prise en compte de ces différences est importante afin d'améliorer notre compréhension de nombreuses maladies. Les vascularites cérébrales sont très rares et aucune donnée concernant leur fréquence selon l'ethnie n'est disponible à ce jour. Il convient donc d'étudier ce point et de déterminer si la présentation clinique et/ou le pronostic varie en fonction de l'ethnie. S'agissant d'une maladie vasculaire, on peut, comme au cours de certaines vascularites (Takayasu ou Kawasaki) supposer de telles différences, ainsi qu'au cours de l'HTA.

Par ailleurs, l'un des diagnostics différentiels des anomalies de signal en IRM du cerveau est la vasculopathie hypertensive, dont on sait qu'elle est plus précoce et prononcée chez les sujets hypertendus à peau noire, Américano-africain. Il est donc capital pour pouvoir analyser correctement les caractéristiques des patients de cette étude sur les vascularites cérébrales de connaître leurs antécédents (HTA etc...) mais aussi leur ethnie.

VI - ARCHIVAGE DANS LES CENTRES INVESTIGATEURS

Les documents de la recherche doivent être archivés par l'investigateur pendant une durée de 15 ans après la fin de la recherche.

Cet archivage indexé comporte :

- les versions successives du protocole (identifiées par le n° de version et la date de la version),
- chez l'investigateur coordonnateur : le dossier et courriers de correspondance avec le CPP (y compris les amendements),
- les courriers de correspondance avec le gestionnaire,
- les consentements signés des sujets sous pli cacheté avec la liste ou registre d'inclusion en correspondance,
- le cahier d'observation complété et validé de chaque sujet inclus,
- toutes les annexes spécifiques à l'étude,
- le rapport final de l'étude provenant de l'analyse statistique et du contrôle qualité de l'étude (double transmis au gestionnaire).
- les certificats d'audit éventuels réalisés au cours de la recherche

VII - RAPPORTS ET PUBLICATIONS

VII - 1 - RAPPORT FINAL DE LA RECHERCHE

Le rapport final de la recherche sera écrit par le coordonnateur et le responsable scientifique de l'étude. Ce rapport sera soumis à chacun des investigateurs pour avis. Une fois qu'un consensus aura été obtenu, la version finale devra être avalisée par la signature de chacun des investigateurs après la fin effective de la recherche.

Un rapport rédigé doit être transmis au Comité de Protection des Personnes et à l'autorité compétente dans un délai de un an, après la fin de la recherche, s'entendant comme la dernière visite de suivi du dernier sujet inclus. Ce délai est rapporté à 90 jours en cas d'arrêt prématuré de la recherche.

VII - 2 - PUBLICATIONS ET PROPRIETES DES DONNEES

Seront premiers signataires des publications, les personnes ayant réellement participé à l'élaboration du protocole et son déroulement ainsi qu'à la rédaction des résultats.

L'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable.

L'AP-HP doit être mentionnée comme étant le gestionnaire de la recherche et comme soutien financier, le cas échéant. Les termes « Assistance Publique- Hôpitaux de Paris » doivent apparaître dans l'adresse des auteurs. L'Unité de Recherche Clinique sera citée dans les remerciements.

VIII - IMPACT CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE

Les difficultés diagnostiques et thérapeutiques posées par les VCP sont multiples et complexes. Il paraît peu raisonnable aujourd'hui de continuer à se reposer sur son expérience personnelle, qui est habituellement limitée, pour prendre des décisions souvent lourdes de conséquences, en particulier thérapeutiques, chez ces patients. L'établissement de recommandations de prise en charge diagnostique paraît nécessaire et utile. La formalisation au-delà de cette étude du groupe d'expertise multidisciplinaire constituera un recours possible pour tous les médecins désirant discuter d'un nouveau cas suspect de VCP.

La découverte éventuelle d'altérations des fonctions endothéliales cérébrales induites par le sérum des patients pourrait conduire à l'identification d'un marqueur sérique diagnostique, de même que l'identification d'anomalies histologiques spécifiques, ayant peut-être une valeur pronostique.

L'analyse de la cohorte qui sera initiée permettra aussi d'étudier l'évolution des patients sous traitement. Quelques recommandations thérapeutiques pourront peut-être être formulées. La possibilité de conduire des études prospectives thérapeutiques paraît limitée. L'existence de cette cohorte prospective et l'initiation d'un réseau permettra toutefois d'en évaluer plus clairement la faisabilité, et d'être prêt pour des coopérations internationales.

Enfin, la pérennisation de cette cohorte et de la base de données est prévue, et nous envisageons ensuite d'étendre la cohorte et le champ du groupe d'expertise aux vascularites cérébrales secondaires.

IX - REFERENCES

1. Parisi JE, Moore PM. The role of biopsy in vasculitis of the central nervous system. *Semin Neurol* 1994;14: 341-8.
2. Chu CT, Gray L, Goldstein LB, Hulette CM. Diagnosis of intracranial vasculitis: a multi-disciplinary approach. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57: 30-8.
3. Moore PM. Diagnosis and management of isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1989;39: 167-73.
4. Zuber M, Blustajn J, Arquizan C, Trystram D, Mas JL, Meder JF. Angiitis of the central nervous system. *J Neuroradiol* 1999;26: 101-17.
5. Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L. Vasculitides secondary to infections. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24: S71-81.
6. Pagnoux C, Guillevin L, ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa, in *The neurologic involvement in systemic autoimmune diseases*, D. Erkan and S. Levine, Editors. 2004, Elsevier science.
7. Calabrese LH, Furlan AJ, Gragg LA, Ropos TJ. Primary angiitis of the central nervous system: diagnostic criteria and clinical approach. *Cleve Clin J Med* 1992;59: 293-306.
8. Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)* 1988;67: 20-39.
9. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med* 2007;146: 34-44.
10. Calabrese L. Primary angiitis of the central nervous system: the penumbra of vasculitis. *J Rheumatol* 2001;28: 465-6.
11. Salvarani C, Brown RD, Jr., Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007;62: 442-451.
12. Benseler SM, Silverman E, Aviv RI, et al. Primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis Rheum* 2006;54: 1291-7.

13. Benseler SM, deVeber G, Hawkins C, et al. Angiography-negative primary central nervous system vasculitis in children: a newly recognized inflammatory central nervous system disease. *Arthritis Rheum* 2005;52: 2159-67.
14. MacLaren K, Gillespie J, Shrestha S, Neary D, Ballardie FW. Primary angiitis of the central nervous system: emerging variants. *Qjm* 2005;98: 643-54.
15. Salvarani C, Brown RD, Jr., Calamia KT, et al. Angiography-negative primary central nervous system vasculitis: a syndrome involving small cerebral vessels. *Medicine (Baltimore)* 2008;87: 264-71.
16. Salvarani C, Brown RD, Jr., Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis: comparison of patients with and without cerebral amyloid angiopathy. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47: 1671-7.
17. Salvarani C, Brown RD, Jr., Calamia KT, et al. Primary CNS vasculitis with spinal cord involvement. *Neurology* 2008;70: 2394-400.
18. Salvarani C, Brown RD, Jr., Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis with prominent leptomeningeal enhancement: a subset with a benign outcome. *Arthritis Rheum* 2008;58: 595-603.
19. Salvarani C, Brown RD, Jr., Huston J, 3rd, Hunder GG. Prominent perivascular enhancement in primary central nervous system vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26: S111.
20. Salvarani C, Brown RD, Jr., Calamia KT, et al. Efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in primary central nervous system vasculitis resistant to immunosuppressive treatment. *Arthritis Rheum* 2008;59: 291-6.
21. Weksler BB, Subileau EA, Perriere N, et al. Blood-brain barrier-specific properties of a human adult brain endothelial cell line. *Faseb J* 2005;19: 1872-4.
22. Campi A, Benndorf G, Filippi M, Reganati P, Martinelli V, Terreni MR. Primary angiitis of the central nervous system: serial MRI of brain and spinal cord. *Neuroradiology* 2001;43: 599-607.
23. Hajj-Ali RA, Furlan A, Abou-Chebel A, Calabrese LH. Benign angiopathy of the central nervous system: cohort of 16 patients with clinical course and long-term followup. *Arthritis Rheum* 2002;47: 662-9.
24. Hellmann DB, Roubenoff R, Healy RA, Wang H. Central nervous system angiography: safety and predictors of a positive result in 125 consecutive patients evaluated for possible vasculitis. *J Rheumatol* 1992;19: 568-72.
25. Siva A. Vasculitis of the nervous system. *J Neurol* 2001;248: 451-68.
26. Call GK, Fleming MC, Sealfon S, Levine H, Kistler JP, Fisher CM. Reversible cerebral segmental vasoconstriction. *Stroke* 1988;19: 1159-70.
27. Stone JH, Pomper MG, Roubenoff R, Miller TJ, Hellmann DB. Sensitivities of noninvasive tests for central nervous system vasculitis: a comparison of lumbar puncture, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1994;21: 1277-82.
28. Duna GF, Calabrese LH. Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system. *J Rheumatol* 1995;22: 662-7.
29. Protocole national de diagnostic et de soins HAS (coordonné par le Dr Pagnoux). 2007.
30. Alreshaid AA, Powers WJ. Prognosis of patients with suspected primary CNS angiitis and negative brain biopsy. *Neurology* 2003;61: 831-3.
31. Molloy ES, Singhal AB, Calabrese LH. Tumor-like mass lesion - an under-recognized presentation of primary angiitis of the central nervous system. *Ann Rheum Dis* 2008.
32. Viegas P, Chaverot N, Enslin H, Perriere N, Couraud PO, Cazaubon S. Junctional expression of the prion protein PrPC by brain endothelial cells: a role in trans-endothelial migration of human monocytes. *J Cell Sci* 2006;119: 4634-43.

33. Afonso PV, Ozden S, Prevost MC, et al. Human blood-brain barrier disruption by retroviral-infected lymphocytes: role of myosin light chain kinase in endothelial tight-junction disorganization. *J Immunol* 2007;179: 2576-83.
34. Schreibelt G, Kooij G, Reijkerk A, et al. Reactive oxygen species alter brain endothelial tight junction dynamics via RhoA, PI3 kinase, and PKB signaling. *Faseb J* 2007;21: 3666-76.
35. Cucullo L, Couraud PO, Weksler B, et al. Immortalized human brain endothelial cells and flow-based vascular modeling: a marriage of convenience for rational neurovascular studies. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007.
36. Bornstein MB. Reconstituted rattail collagen used as substrate for tissue cultures on coverslips in Maximow slides and roller tubes. *Lab Invest* 1958;7: 134-7.
37. Miller F, Fenart L, Landry V, et al. The MAP kinase pathway mediates transcytosis induced by TNF-alpha in an in vitro blood-brain barrier model. *Eur J Neurosci* 2005;22: 835-44.

Références bibliographiques additionnelles :

Flack JM, Sica DA, Bakris G, Brown AL, Ferdinand KC, Grimm RH Jr, Hall WD, Jones WE, Kountz DS, Lea JP, Nasser S, Nesbitt SD, Saunders E, Scisney-Matlock M, Jamerson KA; International Society on Hypertension in Blacks. Management of high blood pressure in Blacks: an update of the International Society on Hypertension in Blacks consensus statement. *Hypertension*. 2010 Nov;56(5):780-800.

Dwivedi G, Beevers DG. Hypertension in ethnic groups: epidemiological and clinical perspectives. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009 Aug;7(8):955-63.

Kochi Y, Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K. Ethnogenetic heterogeneity of rheumatoid arthritis-implications for pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 May;6(5):290-5.

Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2010 Mar;9(5):A277-87.

Poggesi I, Benedetti MS, Whomsley R, Le Lamer S, Molimard M, Watelet JB. Pharmacokinetics in special populations. *Drug Metab Rev*. 2009;41(3):422-54.

Chen ML. Ethnic or racial differences revisited: impact of dosage regimen and dosage form on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(10):957-64.

Schaefer BM, Caracciolo V, Frishman WH, Charney P. Gender, ethnicity and genetics in cardiovascular disease: part 1: Basic principles. *Heart Dis*. 2003 Mar-Apr;5(2):129-43.