

VASCULARITES INFECTIEUSES

INTRODUCTION

- Beaucoup d'agents infectieux dont les virus, les bactéries et les champignons ont été rapportés dans la littérature comme étant associés aux vascularites
- Recherche de cause infectieuse systématique devant un tableau de vascularite cutanée
- On distingue les agents infectieux responsables directement de vascularites des agents infectieux qui sont identifiés comme facteur déclenchant d'une vascularite systémique
- Relation causale de l'agent infectieux établie dans peu de vascularite (Hépatite B et PAN, Hépatite C et vascularites liées aux cryoglobulinémies par exemple)

INFECTIONS BACTÉRIENNES

- Diagnostic généralement facile au cours des infections aiguës notamment septicémiques
- Diagnostic plus difficile si infection subaiguë ou chronique car le syndrome infectieux n'est pas forcément au premier plan
- Dans le cas des infections chroniques, rechercher les infections graves et curables comme les endocardites et les méningococcies chroniques par exemple

INFECTIONS BACTÉRIENNES SEPTICÉMIE AIGUE : PURPURA FULMINANS

Purpura fulminans

- Syndrome infectieux avec état de choc
- Troubles de la conscience
- Purpura nécrotique extensif

Urgence thérapeutique !

- Traitement en pré hospitalier : *Ceftriaxone* IV ou IM à 1 ou 2 g ou *Céfotaxime* IV ou IM 1 g
- Ou après les différents prélèvements bactériologiques à l'hôpital (Hémocultures, PL, ECBU, prélèvements ORL) sans attendre les résultats
- Biopsie cutanée peut être réalisée retrouvant une vasculite leucocytoclasique avec mise en évidence possible du germe associé par PCR ou culture
- Le germe en cause est en général le méningocoque mais aussi l'*Haemophilus* (plus rarement le pneumocoque ou le staphylocoque)
- Attention au risque de CIVD associée

INFECTIONS BACTÉRIENNES : SEPTICÉMIE AIGUE

Parfois tableau moins sévère :

- Tout purpura fébrile impose de pratiquer systématiquement une ponction lombaire et des hémocultures et de traiter en urgences sans attendre les résultats
- La découverte lors d'un examen clinique de lésions purpuriques devant un syndrome méningé oriente vers une étiologie infectieuse, en particulier méningococcique

INFECTIONS BACTÉRIENNES : SEPTICÉMIE CHRONIQUE

- **Endocardites (atteinte cutanée)**

- Nodules d'Osler : nodules tendus indurés érythémateux douloureux des plantes ou des paumes (pulpes , éminences thénar et hypothénar, bords latéraux des doigts) traduisant le caractère plutôt aigu de l'infection car fugaces (de 1 mm à 1 cm)
- Erythème de Janeway : macules érythémateuses palmo-plantaires indolores à caractère irrégulier angulaire, non tendues, couleur rouge brun (infection aiguë)
- Purpura pétéchiol cutané prédominant au niveau des membres inférieurs parfois ulcéro-nécrotique, associé à des lésions pétéchiolales conjonctivales et muqueuses
- Hémorragies en flammèches sous unguéales fréquents (10 à 25%)

Lésions
d'embolies
septiques à
l'histologie

Lésions de
vasculite
leucocytoclasique
en histologie par
dépôt de
complexes
immuns

Diagnostic sur hémocultures et ETT +/- ETO et bilan d'extension pour recherche d'embolies septiques notamment au niveau cérébral (anévrismes mycotiques)

Traitement antibiotique adapté au germe identifié

INFECTIONS BACTÉRIENNES : SEPTICÉMIE CHRONIQUE

- **Meningococcémies chroniques**

- Lésions maculo papuleuses la plupart du temps non spécifiques
- Lésions nodulaires ou purpuriques possibles sur les membres inférieurs
- Contexte fébrile mais période d'apyrexie avec récurrence de la fièvre sur une évolution chronique de plus d'une semaine
- Association à des arthralgies ou des arthrites vraies migratrices des grosses articulations (genoux, chevilles)
- Peut se compliquer de méningites
- Cas rapporté d'associations avec manifestations neurologiques périphériques, uvéites, conjonctivites
- Diagnostic sur la mise en évidence de *Neisseria meningitidis* sur les hémocultures
- La biopsie cutanée retrouve une vascularite leucocytoclasique avec des micro-thrombi avec identification du germe possible par PCR ou culture

INFECTION BACTÉRIENNES

- ***Gonococcémie***

Plusieurs atteintes cutanées décrites

- Atteintes cutanées secondaires à des embolies bactériens (abcès, cellulites)
- Atteintes liées à une vascularite (purpura parfois nécrotique, lésions érythémateuses maculo-papuleuses , lésions vésiculo-bulleuses)
- Traitement par 1g par jour de ceftriaxone à poursuivre jusqu'à amélioration des symptômes puis relais par cefixime au moins une semaine
- Traitement concomitant de l'infection à *Chlamydia trachomatis* (Zithromax 1g en dose unique ou Doxycycline 100mg 2 fois par jour pendant 7 jours)

INFECTIONS BACTÉRIENNES : RICKETTSIOSES

2 groupes de bactéries :

- Groupe « boutonneux » (*R. Conorii*, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia africae*, *Rickettsia akari*, *R. japonica*, *Rickettsia felis*...) : fièvres boutonneuses classiquement transmises par les tiques (dures= *ixodidae*)
- Groupe « Typhus » (*R. prowazekii*, *Rickettsia typhi*) responsable du Typhus épidémique transmis par les poux de corps

Fièvre boutonneuse méditerranéenne

- *Rickettsia conorii subsp. conorii*.
- Maladie urbaine et péri-urbaine, endémique dans le pourtour méditerranéen, l'Europe centrale et en Afrique centrale.
- Toutes les tranches d'âge sont touchées.
- Maladie saisonnière estivale.
- Tiques vectrices et réservoir

INFECTIONS BACTÉRIENNES RICKETTSIOSES

Manifestations dermatologiques

- Incubation de 6 à 7 jours
- En regard de la piqûre de la tique : escarre cutané d'inoculation
- Fièvre, céphalées, myalgies.
- A J3 éruption maculeuse puis maculo-papuleuse : tronc, membres, puis sur tout le corps (évolution centrifuge)
- Atteinte des paumes des mains et les plantes des pieds
- Extension sur l à 3 jours
- Aspect parfois purpurique, témoin d'une forme sévère
- Durée d'évolution de 10 à 20 jours, puis fine desquamation
- Biopsie cutanée retrouvant un aspect de vascularite, PCR pouvant identifier l'agent infectieux en cause



Photo de collection personnelle, service dermatologie hôpital Nord



Photo : collection personnelle, service dermatologie Hôpital Nord

INFECTIONS BACTÉRIENNES : RICKETTSIOSES

- **Manifestations extra dermatologiques**
 - Hépto-splénomégalie (surtout chez l'enfant) avec perturbation du bilan hépatique
 - Atteinte neurologique : stupeur ou syndrome confusionnel, convulsions (nourrisson, formes graves), atteinte méningée
 - Atteinte cardiovasculaire : collapsus initial, bradycardie (formes graves), modifications ECG
 - Atteinte pulmonaire avec images réticulo-nodulaires, voire un oedème pulmonaire (formes graves) avec hypoxémie-hypercapnie
 - Atteinte rénale aiguë : insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, nécrose tubulaire aiguë, glomérulonéphrite extra-capillaire
 - Syndrome inflammatoire, thrombopénie, augmentation des LDH

INFECTIONS BACTÉRIENNES: RICKETTSIOSES

Diagnostic sur sérologie

Mise en évidence directe du germe dans le sang, sur biopsie ou écouvillon de l'escarre d'inoculation plus difficile

Traitements

- Doxycycline 200 mg par jour pendant 7 jours
- Alternative : Josamycine ou autres macrolides



Rhipicephalus sanguineus

INFECTIONS BACTÉRIENNES

- **Ehrlichiose** (zoonose rare transmise par les tiques, bactérie = *Ehrlichia*)
 - Se rapproche des rickettsioses
 - Syndrome grippal 1 à 3 semaines après pique parfois atteinte systémique grave
 - Peut donner des lésions purpuriques avec vascularite à la biopsie
 - Souvent asymptomatique
 - Diagnostic sérologique, culture ou PCR sur LCR ou sang ou biopsie cutanée
 - Traitement par Doxycycline

INFECTIONS BACTÉRIENNES

- ***Mycoplasme pneumoniae***
 - Associé à des vasculites leucocytoclasiques et des vasculites urticariennes
 - Aspect cliniques variés : maculo-papules, vésiculo-bulles, lésions purpuriques
 - Associée à la vascularite à IgA et à la maladie de Kawasaki
- ***Chlamydia pneumoniae***
 - Cas décrit d'association avec des vascularites nodulaires dans contexte de pneumopathie
 - Nodules violacés des extrémités
 - Vascularite leucocytoclasique à la biopsie

MYCOBACTÉRIES

- ***Mycobacterium tuberculosis***
 - Cas rapportés d'association avec des vascularites leucocytoclasiques et présence de la mycobactérie dans la paroi des vaisseaux de petits calibre
 - Atteinte cutanée sous forme de purpura vasculaire

INFECTIONS VIRALES

- **EBV**

- Infection aiguë ou réactivation associées à des vascularites impliquant les petits vaisseaux se rapprochant d'un tableau de vascularite à IgA
- Atteinte rénale glomérulaire avec hématurie
- Atteinte cutanée purpurique
- Arthralgies
- Chez des sujets immunodéprimés mais aussi immunocompétents
- Association avec la vasculite à IgA, Periartérite noueuse, Kawasaki, Wegener, cryoglobulinémie mixtes

INFECTIONS VIRALES

- **CMV**

- Infection des cellules endothéliales des vaisseaux de petit à moyen calibre
- Atteinte cutanée, rétinienne, digestive, parfois neurologique centrale ou périphérique
- Surtout chez les patients immunodéprimés lors de récurrence ou primo infection (peut mimer une récurrence chez les patients traités par immunosupresseur pour une autre vascularite !)
- Vasculite leucocytoclasique à la biopsie
- Diagnostic sérologique ou PCR CMV sang ou sur biopsie (cutanée, digestive...)
- Traitement antiviral (Ganciclovir ou Foscarnet en cas de résistance) voire corticothérapie en fonction de la sévérité du tableau
- Immunoglobuline CMV intraveineuse (Cytogam) à discuter si tableau très sévère
- Associé aux cryoglobulinémies mixtes, PAN

INFECTIONS VIRALES

- **VIH**

- Associé à des vascularites de vaisseaux de différentes tailles
- Histologie variables mimant des artérites à cellules géantes ou des vascularites nécrosantes
- De plus favorise les vascularites secondaires aux autres infections en raison de l'immuno-dépression et notamment au CMV
- Associé aux cryoglobulinémies mixtes, vasculite à IgA, PAN,

INFECTIONS VIRALES

- **Parvovirus B19**
 - Infection aiguë associée à des lésions papuleuses et purpuriques en gants et chaussettes
 - Association possible avec une mononeuropathie multiple, atteinte digestive avec ischémie, atteinte rénale avec glomérulonéphrites
 - Tropisme du virus pour les cellules endothéliales et les progéniteurs érythrocytaires
 - Associé à la PAN, maladie de Kawasaki, Horton, Wegener, vascularite à IgA, Behcet et aux cryoglobulinémies mixtes
- **Hépatite B et PAN (voir suite)**
- **Hépatites C et cryoglobulinémies mixtes de type II et III (voir suite)**
- **Autres virus et agents infectieux associés aux cryoglobulinémies mixtes (voir suite)**

HÉPATITE C ET CRYOGLOBULINÉMIES

- ***Cryoglobulinémies mixtes de type II ou III*** étaient associées dans 70 à 90% des cas à l'infection au VHC
- Incidence des Cryoglobulinémies mixtes liées au VHC en baisse ces dernières années grâce à l'arrivée des **AAD** (Anti-viraux à Action Direct) : représente actuellement moins de 40% des cryoglobulinémies mixtes
- La production d'une cryoglobulinémie mixte est la plus fréquente des manifestation extra hépatiques associées au virus de l'hépatite C (environ 50% des patients) même si elle est souvent asymptomatique

HÉPATITE C ET CRYOGLOBULINÉMES : CLINIQUES ET BIOLOGIES

Clinique, anomalies biologiques et histologie similaires aux autres cryoglobulinémie mixtes de type II et III

Rappel : CRYOGLOBULINEMIE MIXTE (types II et III)

(Vascularite ++)

- Purpura vasculaire +++
- Neuropathie périphérique
- Arthralgies, arthrites
- Atteinte rénale

	Type II	Type III
Causes	Infections (VHC+++), maladies auto immunes, lymphomes B, idiopathiques	
Cryoglobuline, g/l	0,5-2	0,05-0,5
Immunofixation	IgM kappa	-
Facteur rhumatoïde	+	+ ou -
Fraction C4	ou	Normale ou

HÉPATITE C ET CRYOGLOBULINÉMIE : EVOLUTION ET PRONOSTIC

- Survie globale à 1, 2, 5 et 10 ans de 96%, 89%, 75% et 63% respectivement
- Causes de décès principales liées à l'atteinte hépatique et les infections sévères
- Facteurs pronostiques péjoratifs : existence d'une fibrose hépatique sévère et d'une vascularite sévère

HÉPATITE C ET CRYOGLOBULINÉMIE : TRAITEMENTS

- Traitement anti-viral type AAD (anti-viraux à action directe) (association de NS3-NS4A inhibiteurs, NS5A inhibiteurs et NS5B inhibiteurs) comme par exemple Epclusa ® (sofosbuvir/velpatasvir) ou Maviret® (glécaprévir/pibrentasvir)
- Choix de l'association de molécule en fonction de la fonction rénale
- Durée du traitement anti virale variable en fonction du génotype du VHC, du degrés de fibrose hépatique, de la charge virale dans certains cas et de la tolérance au traitement
- Si forme mineure : traitement anti-viral seul
- Si forme modérée à sévère : ajout d'un immunosuppresseur avec corticothérapie orale de courte durée associée au Rituximab en première intention ou au Cyclophosphamide en 2ème intention
- Si forme très sévère avec mise en jeu du pronostic vital : (Glomérulonéprite rapidement progressive, neuropathie périphérique sévère, atteinte du système nerveux central, hémorragie alvéolaire, ischémie digestive, ulcères cutanées extensifs) : ajout de bolus de Methylprednisone dans le traitement d'induction
- Intérêt des échanges plasmatiques dans les formes avec atteinte rénale sévère ?

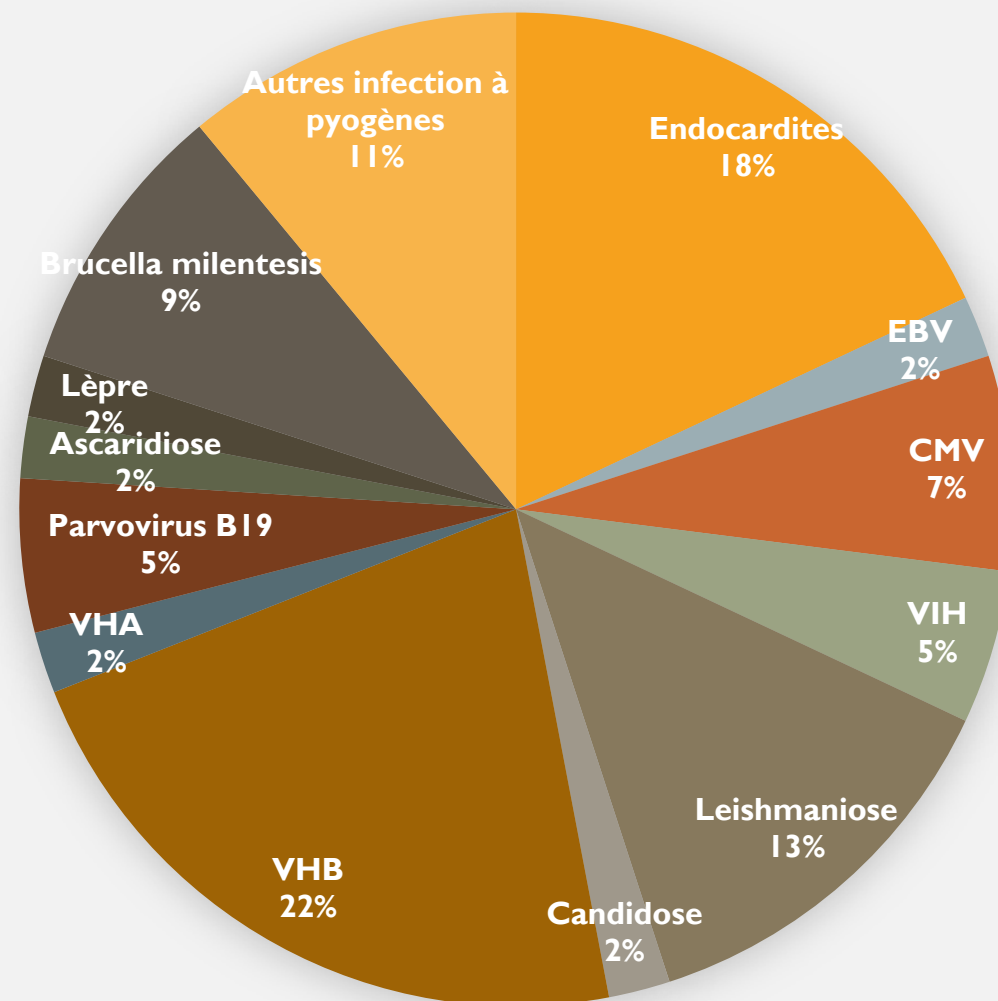
VASCULARITES CRYOGLOBULINÉMIQUES MIXTES INFECTIEUSES NON ASSOCIÉES AU VHC

< de 5% des vascularites cryoglobulinémiques mixtes

- **Manifestations cliniques**

- Atteinte cutanée avec purpura
- Atteinte rénale
- Atteinte articulaire
- Moins de neuropathie périphérique que pour les autres causes de cryoglobulinémies

Dépistage indispensable des agents infectieux en cas de vascularite cryoglobulinémique mixte étiquetée idiopathique ou essentielle !



VASCULARITES CRYOGLOBULINÉMIQUES MIXTES INFECTIEUSES NON ASSOCIÉES AU VHC

- Survie globale à 1, 2, 5 et 10 ans de 91, 89, 79 et 65%, respectivement
- Infections sévères principales causes de décès
- Les facteurs pronostiques péjoratifs : âge supérieur à 65 ans, présence d'une atteinte digestive, d'une atteinte pulmonaire, sexe masculin et DFG inférieur à 60 ml/min
- Encore une fois clinique, anomalies biologiques et histologie similaires aux autres cryoglobulinémies de type II et III

TRAITEMENTS VASCULARITES CRYOGLOBULINÉMIQUES MIXTES INFECTIEUSES NON ASSOCIÉES AU VHC

- Traitement anti-infectieux spécifique en 1^{ère} intention
- Corticoïdes et immunosuppresseurs en association chez les patients réfractaires ou en cas de forme sévère et notamment en cas de mise en jeu du pronostic vital
- Maladies réfractaires ou en rechute souvent liées à une infection par le VHB...

HÉPATITE B ET PAN : GÉNÉRALITÉS

- Forte diminution de l'incidence de la PAN associée au VHB grâce à la vaccination et à la sécurité transfusionnelle (moins de 10 par an en France depuis 1997)
- Physiopathologie liée aux complexes immuns dans le cas de l'association au virus de l'hépatite B
- Présentation clinique anomalies biologiques et histologie similaires aux PANs non associée au VHB (*Cf cours sur la PAN*) avec quelques particularités ! (voir suite)
- Critères diagnostics et pronostic (calculé avec le Five Factor Score) similaires aux PAN non associées au VHB (*Cf cours sur la PAN*)

HÉPATITE B ET PAN : CLINIQUE

- **Manifestations cliniques spécifiques de la PAN associé à l'Hépatite B**
 - Se développe souvent au cours du premier semestre après la contamination
 - Hépatite rarement diagnostiquée à ce stade et les signes cliniques de PAN peuvent révéler l'infection
 - Signes cliniques comparables avec une PAN non associée au VHB **mais** hypertension artérielle maligne, infarctus rénaux et orchi-épididimite plus fréquemment associés
 - Maladie peut débuter brutalement et est souvent d'emblée sévère
 - Cytolyse modérée dans la plupart des cas et cholestase mineure ou absente
 - Lorsqu'une biopsie hépatique est réalisée, elle montre fréquemment des signes d'hépatite chronique même lorsque la PAN survient seulement quelques mois après l'infection par le VHB

TRAITEMENT HEPATITE B ET PAN

- Traitement conventionnel (corticothérapie et cyclophosphamide) délétère car favorise le développement du virus et donc l'évolution vers l'hépatite chronique et la cirrhose
- Donc utilisation d'une corticothérapie brève sur quelques semaines pour contrôler les manifestations mettant en jeu le pronostic vital
- + échange plasmatiques
- + antiviraux (ex lamivudine)

➡ La séroconversion conduit souvent à la guérison

AUTRES AGENTS ASSOCIÉS À DES VASCULARITES SANS ATTEINTE CUTANÉE

- **VZV et HSV** : associés à des vascularites cérébrales granulomateuses chez des patients immunocompétents ou immunodéprimés
- **HTLV I** : vascularite rétinienne, uvéite antérieure, myélopathie
- **Toxoplasmose** : vascularite rétinienne surtout chez les immunodéprimés
- **West Nile Virus** : vascularites cérébrales et rétiniennes
- **Champignons** (Aspergillus, Mucormycose, Coccidioïdomycose, Cryptococcose, Candidose) : vascularites cérébrales

CONCLUSION

- De nombreux agents infectieux associés à des vascularites
- La recherche d'infection est systématique devant un tableau de vascularite dans le cadre du bilan
- Peut être facile dans un contexte d'infection aigue avec syndrome infectieux au premier plan
- Plus difficile en cas d'infections chroniques évoluant à bas bruit
- Relation causale entre agents infectieux et vascularite pas toujours évidente certains germes étant décrits comme facteur déclenchants de vascularites systémiques spécifiques

BIBLIOGRAPHIE

Loïc Guillevin : Infections in vasculitis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2013 ; 27 : 19–31

Fátima Tous-Romero, Ana María Delgado-Márquez, Vanessa Gargallo-Moneva, et al : Cutaneous vasculitis : a presentation with endocarditis to keep in mind. Anais Brasileiros de Dermatologia 2017 ; 92(4) : 584-595

D. Bessis : Endocardite infectieuse. Images en dermatologie 2008 ; 1(3) : 85-87

Beatriz Prista-Leão, Francisco Almeida, Ana Cláudia Carvalho, et al : Chronic meningococemia. IDCases 2018 ;15 : xx-xx

Pick N, Potasman I, Strenger C, et al. : Ehrlichiosis associated vasculitis. Journal of Internal Medicine 2000 ; 247: 674-678

Mariame Meziane, Nisrine Amraoui, Harmouch Taoufik, et al : Cutaneous leukocytoclastic vasculitis revealing multifocal tuberculosis. International Journal of Mycobacteriology 2013 ; 2 : 230-232

BIBLIOGRAPHIE

Surget V. Beatrous, Stratton B. Grisoli, Ryan R. Riahi et al : Cutaneous manifestations of disseminated gonococemia. Dermatology online 2016 ; 23(1) : 1-6

Groupe Français d'étude des vascularites : Vascularites cryoglobulinémique. <https://www.vascularites.org/vascularites-des-petits-vaisseaux/vascularite-cryoglobulinemique/>

Goncalo Boleto, Pascale Ghillani-Dalbin, Lucile Musset et al : Cryoglobulinemia after the era of chronic hepatitis C infection. Seminars in Arthritis and Rheumatism 2020 ; 50 : 695-700

Dario Roccatello, David Saadoun, Manuel Ramos, et al : Cryoglobulinemia. Nature Reviews Disease Primers 2018 ; 4(1) : 11

Loïc Guillevin, Christian Pagnoux, Xavier Puechal : Periartérite noueuse. Société française d'étude des vascularites, <https://www.vascularites.org/vascularites-de-moyens-vaisseaux/periarterite-noueuse/>