

LA MALADIE DE BEHÇET (MB)

Pr FZ Mekideche

Service de Médecine Interne/Pr R Malek

Faculté de médecine/UFAS -1

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

- Connaitre les principales manifestations évocatrices de la maladie de Behçet
- Savoir établir le diagnostic de maladie de Behçet
- Connaitre les principales complications
- Connaitre les principes thérapeutiques et savoir organiser un suivi des patients.

INTRODUCTION

- **Maladie inflammatoire systémique de cause inconnue: VASCULARITE**
 - Touche les **vaisseaux de tout calibre** (artères de petit, moyen et grand calibre, veinules, veines)
- **Triade clinique** associant:
 - aphtose buccale
 - aphtose génitale
 - uvéite.

} **Aphthose bipolaire**
- **Autres localisations viscérales: possibles.**
- Évolution: **poussées inflammatoires aiguës** récurrentes.
- Affection **rare** mais redoutable: **complications.**
- Pas de traitement spécifique

EPIDEMIOLOGIE

« Maladie de la Route de la soie »

- Franche **disparité géographique** dans la prévalence de la MB.
- Pays et régions à plus haut risque de MB: Turquie, les pays d'Asie (Japon, Chine, Corée), les pays du Moyen Orient et d'Afrique du Nord).
 - **Turquie: 19,6 - 420/100 000 habitants**
 - Égypte : 7,6/100 000 habitants ;
 - Israël : 15,2 - 120/100 000 habitants
 - Iran : 16,7 - 68/100 000 habitants ;
 - Japon : 7,0 - 13,5/100 000 habitants.

En Europe, la MB est plus fréquente au sud qu'au nord: gradient S-N:

- France (7,1/100 000 habitants) , Italie (3,8–15,9/100 000 habitants), Espagne (7,5/100 000 habitants)
- Suède (2,3–4,9/100 000), UK (0,27–0,64/100 000 habitants).

EPIDEMIOLOGIE

« maladie de la Route de la soie »

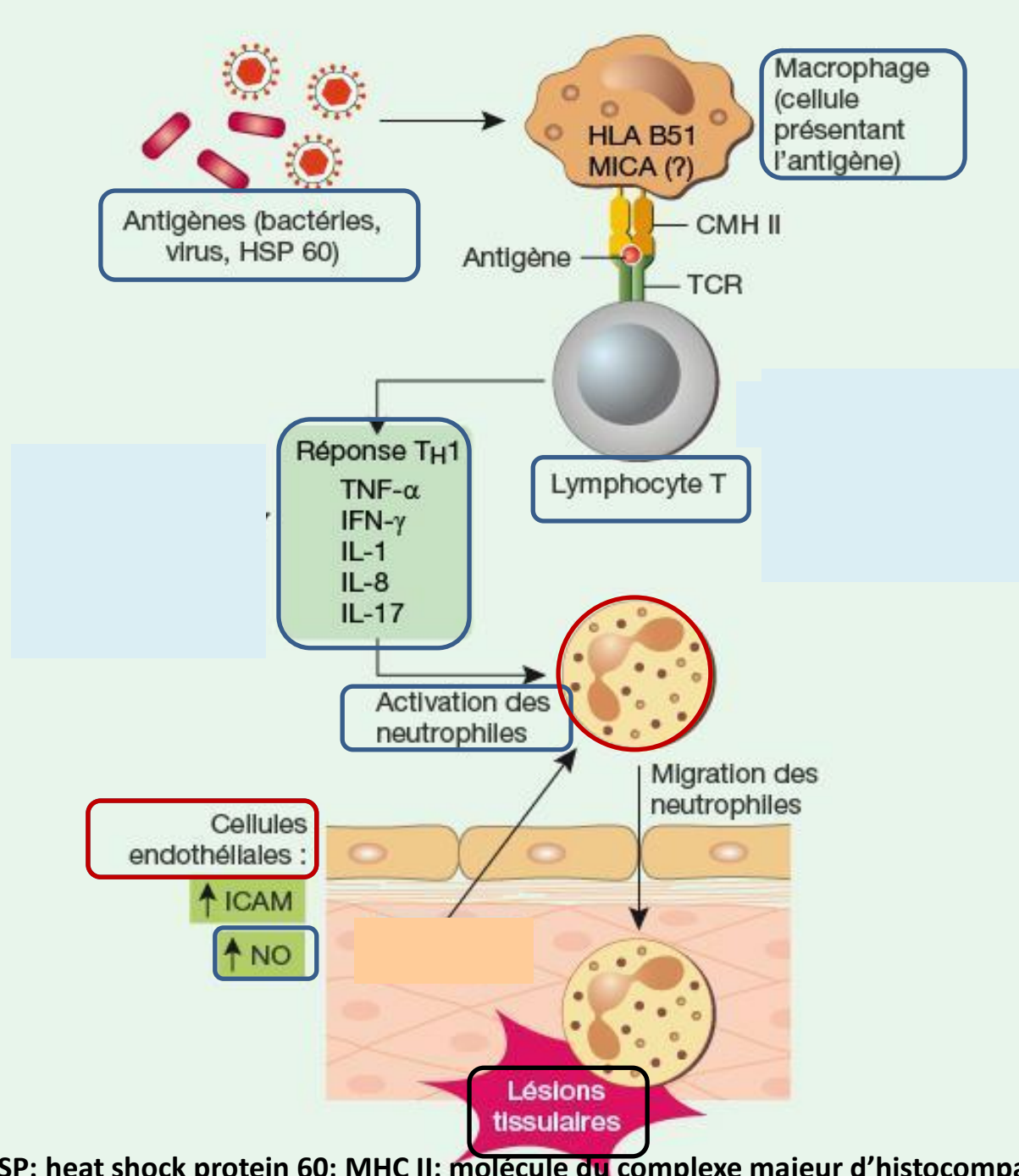
- Facteur génétique vraisemblable: fréquence accrue de **l'antigène HLA-B51** (30 à 60 % des patients vs 10 à 20 %).
- Age de survenue: entre **18 et 40 ans**.
 - cas à début infantile de plus en plus fréquents \approx 8 ans.
 - après 50 ans, survenue d'une première poussée exceptionnelle
 - formes des sujets jeunes (< 25 ans) sont plus sévères
- **Sex-ratio** proche de 1 à l'échelle internationale
- Maladie plus sévère chez les Hommes.
- **Grossesse**:
 - pas d'influence réelle sur la maladie ;
 - MB n'a pas d'influence sur la grossesse.

PATHOGENIE

- **Etiologie inconnue**
- **Plusieurs facteurs** semblent incriminés:
 - **génétiques** : forte association entre les allèles human leukocyte antigen (HLA) B51/B5 et la MB (dissémination géographique superposable à celle de la maladie)
 - **Immunologiques**: hypothèse d'une réponse inflammatoire importante en rapport avec un déséquilibre entre **lymphocytes T régulateurs** (Ltreg) et **lymphocytes pro-inflammatoires** (Th1 et Th17)
 - **excès de cytokines Th1** (interféron, IL-12, TNF, IL-18) et **Th17** (IL-17, IL-23) dans le **sérum** et de **lymphocytes Th1** et **Th17** dans les **infiltrats tissulaires** chez des patients atteints de MB

PATHOGENIE

- **Plusieurs facteurs** semblent incriminés:
 - **infectieux** ou **environnementaux**: facteur déclenchant de la réponse inflammatoire
 - De nombreux **agents microbiens**: virus herpès simplex de type 1 et Streptococcus sanguis
 - Possibilité de **réactions immunitaires croisées**: mimétisme moléculaire entre les protéines de choc thermique (HSP) bactériennes et HSP humaines, retrouvées en excès au cours de la MB.



TCR: T cell receptor; HSP: heat shock protein 60; MHC II: molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II; ICAM-1: intercellular adhesion molecule-1; NO: oxyde nitrique

Physiopathologie

- La physiopathologie de la MB est caractérisée par:
 - **Vascularite: lésions vasculaires et périvasculaires.**
 - **Hyperactivité neutrophilique avec afflux de neutrophiles dans les tissus: lésions tissulaires**
- L'afflux de neutrophiles dans les tissus est sous la dépendance de:
 - Lymphocytes Th17 et de leur production de **cytokines pro-inflammatoires et chimio-attractantes.**
 - Le rôle des lymphocytes T dans l'immunité muqueuse, assure le lien entre activation neutrophilique et agents infectieux.

HISTO-PATHOLOGIE

- Lésion: **vasculite, touchant les artères de toutes tailles, les veinules et les veines**

Exception:

aphtose bipolaire et certaines manifestations cutanées
(érythème noueux, pseudofolliculite)

- **Infiltration lymphocytaire et monocytaire péri vasculaire,**
- Avec ou sans dépôt de fibrine dans la paroi vasculaire,
- Éventuellement une **nécrose tissulaire.**
- Possible **infiltration significative par des neutrophiles,** surtout dans les **lésions précoces.**

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le tableau clinique peut associer :

- **Signes généraux:**
 - fièvre, amaigrissement, fatigue importante.
 - fièvre périodique isolée

MANIFESTATIONS CLINIQUES

- **Manifestations cutané – muqueuses**
 - *aphtes buccaux* récidivants (98 % des cas)
 - ulcérations douloureuses, isolées ou multiples, parfois précédées d'une vésicule éphémère ; de quelques millimètres à 1 centimètre de diamètre, à bords nets ; tapissées d'un enduit « beurre frais » avec un pourtour inflammatoire et douloureux
 - siègent sur la face interne des lèvres, des joues, le sillon gingivo-labial, le pourtour et le frein de la langue, le plancher buccal, le palais, les amygdales et le pharynx.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

- **Manifestations cutané – muqueuses**
 - *ulcères génitaux* (60 à 65 % des cas) très évocateurs
 - chez l'homme, sur le scrotum, la verge ou dans l'urètre
 - chez la femme sur la vulve, le vagin et le col.
 - douloureux, en général plus étendus et plus profonds que les ulcères buccaux.
 - **laissent en général des cicatrices:** diagnostic rétrospectif.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

- **Manifestations cutané – muqueuses**
 - *autres manifestations cutanées*: érythème noueux, papules, vésicules, pustules, purpura, nodules acnéiformes, **pseudofolliculite** et **hyperréactivité cutanée aspécifique** aux agressions de l'épithélium (site d'injection, de perfusion) à l'origine du pathergy test

Pathergy test

- **Piqûre de la face antérieure de l'avant-bras** par une **aiguille de taille 21G** (8/10 mm)
- Si **24-48 heures** après
 - apparition d'une **papule** ou une **pustule** au site de ponction.

Test positif





MANIFESTATIONS CLINIQUES

- **Atteinte articulaire** (50% des cas).
 - arthralgies et/ou d'arthrite inflammatoires généralement fixes : mono arthrite, oligoarthrite ou polyarthrite touchant surtout les grosses articulations (genoux, poignets, chevilles, coudes).
 - RX: souvent normales, rarement des érosions ostéo-cartilagineuses ou minimales pincements.
 - sacro-iléite peut survenir: 1 à 34 %),
 - association à une authentique spondylarthrite ankylosante chez des sujets HLA-B27 (2 %).

MANIFESTATIONS CLINIQUES

- **Manifestations oculaires:** 50 à 70% des cas de MB, révélatrices (10%)
- Tous les segments de l'œil (antérieur, intermédiaire, postérieur) peuvent être atteints
- **Pronostic fonctionnel:** lié à l'atteinte du segment postérieur.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

- Symptômes variables: vision trouble, douleurs oculaires, photophobie, larmimation exagérée, rougeur oculaire
- ***Uvéite antérieure à hypopion***: fugace et cliniquement quiescente, nécessitant un examen à la lampe à fente.
- ***Uvéite postérieure***: pratiquement **constante**, se manifeste par une **diminution de l'acuité visuelle**.



La lésion principale est une vasculite artérielle et veineuse occlusive avec des périphlébites

MANIFESTATIONS CLINIQUES

- *Pronostic sévère.*

- **Régression incomplète** des lésions sous traitement.

- **Complications** : cataracte, hypertonie

oculaire et **cécité** par atteinte du segment postérieur.



MANIFESTATIONS CLINIQUES

- **Atteinte neurologique:** 10-20% des cas.
 - **Méningite aseptique** ou **méningo-encéphalite**: céphalées fébriles et syndrome inflammatoire biologique.
 - **Atteinte du parenchyme cérébral** surtout du tronc cérébral: syndrome cortico-spinal uni ou bilatéral, une ataxie, troubles du comportement, démence.
 - **Thromboses veineuses cérébrales**: tableau d'hypertension intracrânienne avec céphalée et œdème papillaire.
 - **Atteinte de la moelle: myélite transverse**



MANIFESTATIONS CLINIQUES

- **Morbidité importante**
- Risque de **mortalité** estimé à **5-10%**.
- **Pronostic**, encore **sévère**, amélioré par les corticoïdes et les immunosuppresseurs

MANIFESTATIONS CLINIQUES

- **Atteinte vasculaire : très évocatrice**
 - **Atteinte veineuse**: la plus fréquente (30 % des cas):
 - **TV superficielles**, fugaces et migratoires
 - **Thromboses veineuses profondes (TVP)** récidivantes, parfois révélatrices
 - Ces thromboses s'accompagnent volontiers d'un **syndrome inflammatoire biologique**.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

La MB doit être évoquée devant une **thrombose inexpliquée de l'adulte jeune, sans autre facteur de risque vasculaire, avec un bilan de thrombophilie négatif et un syndrome inflammatoire biologique.**

MANIFESTATIONS CLINIQUES

- **Atteinte vasculaire : très évocatrice**
 - ***Atteintes artérielles*** (3 à 5 % des cas):
 - **Thromboses** artérielles,
 - **Anévrismes**, véritables « aphtes artériels » avec un risque de rupture.
 - **atteinte simultanée** de plusieurs artères
 - **association concomitante d'anévrismes et de thromboses**,
 - **Pronostic sévère**: principale cause de décès.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

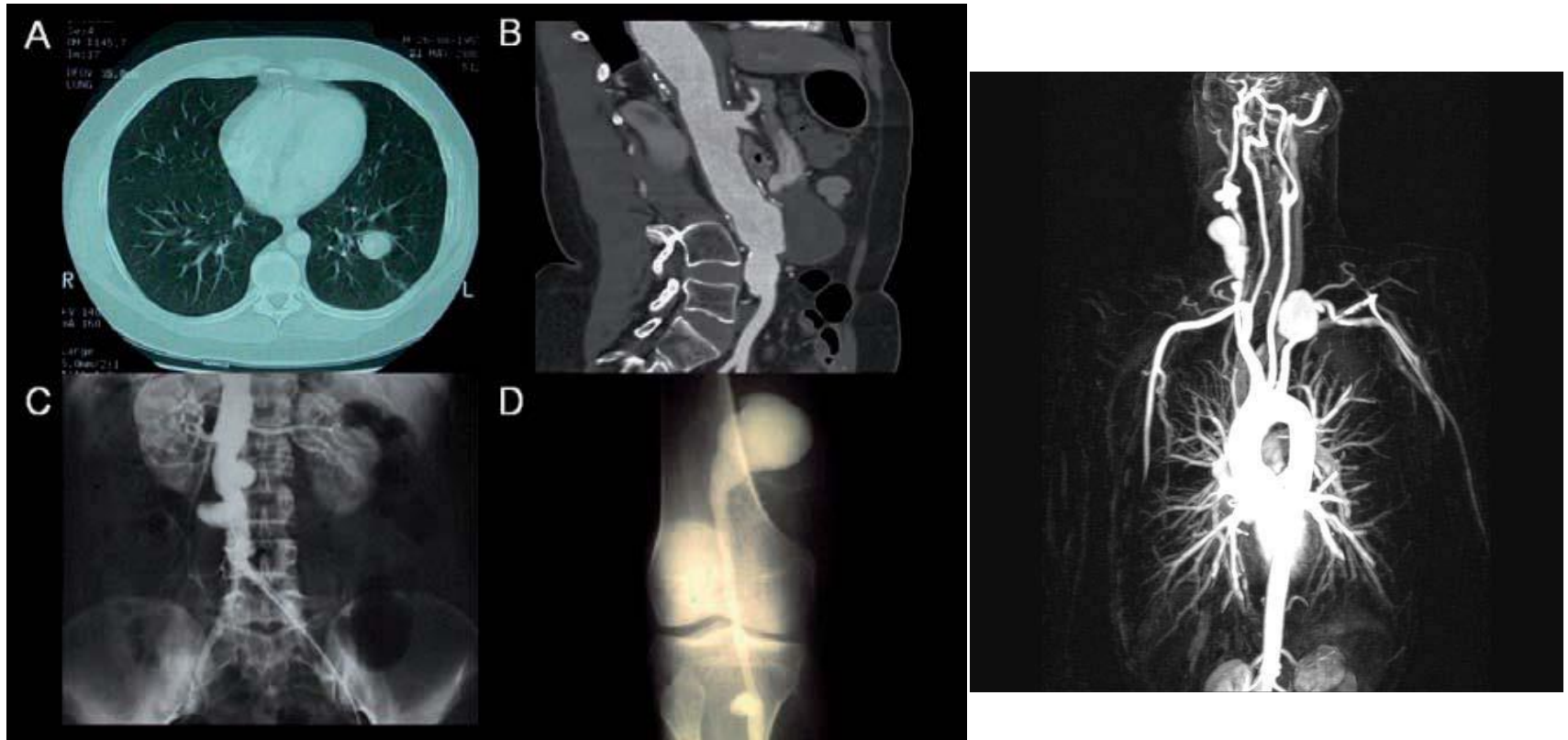


Image d'anévrysmes

MANIFESTATIONS CLINIQUES

- **Atteinte vasculaire : très évocatrice**

Le syndrome de Hughes-Stovin
(association d'une thrombose veineuse
profonde à des anévrysmes artériels
pulmonaires) est à haut risque
d'hémoptysies.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

- **Atteinte cardiaque rare**
 - péricardite, myocardite, endocardite fibroblastique, troubles du rythme cardiaque ou atteinte valvulaire aortique ou mitrale.
 - atteinte coronaire avec anévrismes et thromboses (IDM).
- **Atteinte digestive**
 - beaucoup de similarités avec les MICI
- **Manifestations pulmonaires**
 - Infiltrats, pleurésie, hémoptysies.
- **Lésions plus rares**
 - atteinte rénale exceptionnelle: néphropathie amyloïde
 - atteinte testiculaire ou épididymaire (orchi-épidymite)

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

- **Non spécifiques:**
 - NFS: anémie inflammatoire modérée et une neutrophilie
 - VS, CRP sont souvent augmentées
 - Auto anticorps: anticorps antinucléaires, ANCA négatifs.
 - Typisation HLA n'est pas utile pour le diagnostic
- Autres examens effectués en fonction des symptômes présents
 - IRM cérébrale
 - Angiographie
 - Écho-doppler veineux et artériels
 - Endoscopie digestive

DIAGNOSTIC POSITIF

**Nouveaux critères diagnostiques de la maladie de Behçet selon
International Team for the Revision of the International Criteria for
Behçet's Disease (ITR-ICBD). 2014**

Symptômes	Points
Aphtes buccaux	2
Aphtes génitaux	2
Atteinte oculaire	2
Atteinte cutanée	1
Atteinte vasculaire	1
Atteinte neurologique	1
Pathergy test positif	1

Un score ≥ 4 permet de retenir le diagnostic de MB.

Ces nouveaux critères autorisent le diagnostic d'une MB en présence de lésions caractéristiques malgré l'absence d'aphtose buccale ou génitale.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

- **Aptose buccale:**
 - aptose buccale bénigne récidivante
 - lésions buccales induites par le virus herpès, les MICI, la maladie coéliquue, le LES, les maladies bulleuses (biopsie en cas de maladie bulleuse, frottis viral et analyse par PCR)
- **Autres affections :**
 - Sarcoïdose (EN, uvéite et arthralgies): RX thoracique, ECV
 - Syndrome de Reiter (ulcérations orales et génitales, mais arthrite érosive et urétrite et sacro-iléite).
 - MICI: grande similitude
 - Fièvre périodique peut se voir au cours d'autres affections.
 - Atteinte neurologique prédominante: sclérose en plaques.

PRONOSTIC

- Mortalité accrue en cas d'atteinte artérielle
- Morbidity importante: séquelles des atteintes oculaires et/ou neurologiques.
- Pronostic à long terme sévère, mais meilleur chez la femme.

TRAITEMENT

- **Buts**
 - Limiter les séquelles
 - Prévenir les rechutes

TRAITEMENT

- **Moyens**

- **Traitements dirigés contre un agent exogène
présumé causal ou amplificateur**

- Aciclovir : s'est avéré inefficace
 - Pénicilline G: effet semble positif dans de rares séries publiées.
- 

TRAITEMENT

- **Moyens**
 - Traitements destinés à corriger les perturbations fonctionnelles des lymphocytes, PNN et le complexe endothélio-plaquettaire
 - Médicaments à action anti-inflammatoire
 - Corticoïdes.
 - AINS
 - Groupe de médicament qui corrige l'hyperréactivité des PNN
 - La colchicine (1-2 mg/j)
 - La dapsone (100 mg/j)
 - Les immunosuppresseurs (cyclophosphamide, azathioprine, méthotrexate..)
 - Les antiagrégants plaquettaires
 - Les anticoagulants en cas de thrombose
 - Autres
 - Ciclosporine et interféron alpha
 - Les anti TNF alpha
 - La thalidomide à dose progressive (50-200 mg/j)

TRAITEMENT

- **Comme pour les autres
vascularites, le traitement
repose sur la corticothérapie
et les immunosuppresseurs
dans les formes sévères**

– La tralidomide à dose progressive (50-200 mg/j)

TRAITEMENT

Indications

– Manifestations cutanéomuqueuses

Colchicine: traitement de première ligne des atteintes cutanéomuqueuses de la MB

- **Aphtes oraux rares: stéroïde topique: BB cortisonés** (prednisolone effervescent 20 mg trois fois/j).
- **Aptose buccale ou génitale résistant** au traitement corticoïde topique et à la colchicine: **prednisone per os (15 mg/j)** avec dégression sur deux à trois semaines.
- **Si résistance:** thalidomide, azathioprine, interféron- α , anti-TNF, ou aprémilast (inhibiteur de la phosphodiesterase 4, modulateur de médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires en intracellulaire).

TRAITEMENT

Indications

- **Indications**
 - **Atteinte articulaire:**
 - **Colchicine**
 - **AINS** ou **stéroïdes** (prednisone 10 mg/j).
 - **Anti-TNF α** , **azathioprine** (2 mg/kg/j) ou **méthotrexate** (0,3 mg/m²/semaine) dans les formes réfractaires.

TRAITEMENT

Indications

Atteinte oculaire

- **uvéite antérieure isolée**: **corticothérapie orale** en 1ère intention.
- **atteinte du segment postérieur** (uvéite postérieure, vasculite rétinienne): **corticoïdes bolus IV (1 g /jour) pendant 3 à 5 j**, puis relais per os 1 mg/kg/j
 - + **associés systématiquement** à l'**azathioprine** 2,5 mg/kg/j.
 - Si formes sévères, avec atteinte rétinienne ou baisse d'AV > à deux lignes, associer aux corticoïdes et à l'azathioprine un traitement par
 - » **Ciclosporine** (3 mg/kg/j)
 - » **Infliximab** 5 mg/kg en perfusion.
 - **Alternativement: IFN** (Roferon : 3 M d'unités 3 X /sem) **et corticoïdes et arrêt de l'azathioprine.** *Rheumatology 2014;53:2223–31.*

TRAITEMENT

Indications

- **Atteinte vasculaire:** justifie un traitement immunosuppresseur
 - **TVP sans critères de gravité:**
 - **CTC** (0,5 mg/j en dose d'attaque) **+**
 - **Anticoagulation** efficace pour une durée de 3 à 6 mois.
 - **Atteintes sévères** (thrombose des veines sus hépatiques, thrombose de la veine cave, anévrismes artériels, ...)
 - **Bolus IV de méthylprednisolone**, 500 mg/j pendant 3 jours, relais CTC 1 mg/kg/j (3 semaines) **+**
 - **Cyclophosphamide IV** (0,7 g/m²/ 4 semaines) **ou**
 - **Anti-TNF α** , infliximab (5 mg/kg S0, S2, S6 puis / 6 semaines).
 - **Atteintes vasculaires récidivantes**
 - **azathioprine oral** (2 mg/kg/j) **ou anti-TNF α** (adalimumab ou infliximab)

TRAITEMENT

Indications

- **Atteinte vasculaire:** justifie un traitement immunosuppresseur
 - **Anévrismes des artères pulmonaires:**
 - Association de **fortes doses de stéroïdes** et bolus i.v. de **cyclophosphamide** relayés par l'**azathioprine** pour **2 ans consécutifs**,
 - Chirurgie: lourde mortalité
 - Embolisation en alternative.

TRAITEMENT

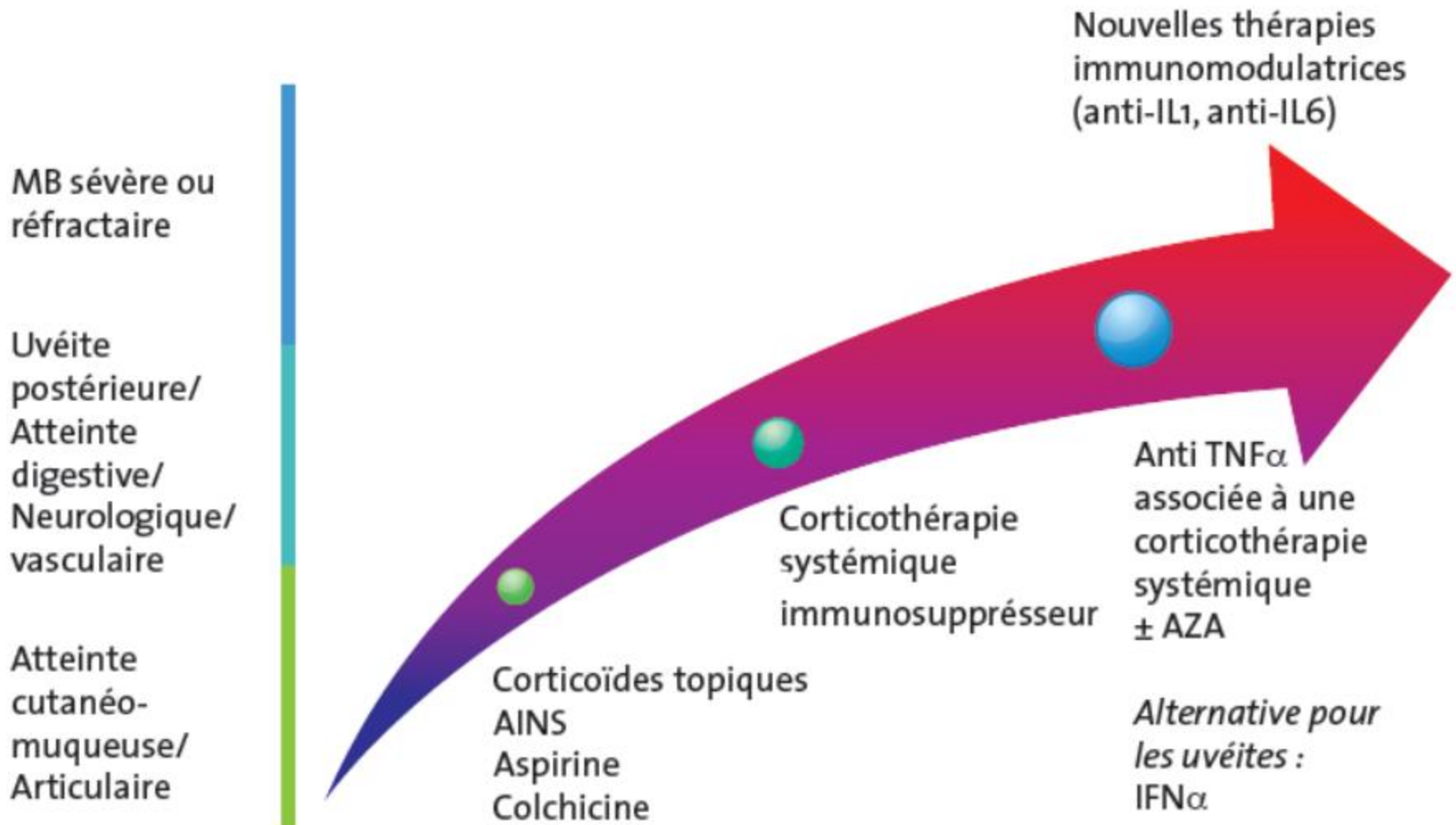
Indications

- **Atteinte du SNC:** traitement agressif associant corticothérapie à forte dose - immunosuppresseur
 - **Atteinte parenchymateuse:**
 - **bolus de méthylprednisolone IV (1 g /jour) pendant 3 à 5 j**, puis relais per os 1 mg/kg/j
 - **avec immunosuppresseurs (cyclophosphamide 0,7 g/m² / 4 semaines pour 6 mois avec relais par azathioprine oral (2 mg/kg/j).**
 - Si résistance: **anti-TNF**, type **infliximab** (5 mg/kg) .
 - **Méningites isolées : CTC à fortes doses**
 - **Thrombophlébites cérébrales :** traitement idem aux autres manifestations vasculaires

TRAITEMENT

- **Indications**
 - **Atteinte gastro-intestinale**
 - corticothérapie, l'azathioprine et anti-TNF dans les formes graves ou réfractaires.

TRAITEMENT RECAPITULATIF



Traitement préventif

- **Prescription continue de colchicine aux doses de 1 à 2 mg/24 heures.**

MESSAGES CLES

- **Maladie de Behçet: vasculite rare touchant les vaisseaux de calibre variable.**
- **Diagnostic évoqué devant des manifestations cliniques protéiformes et notamment l'aphtose unipolaire ou bipolaire récidivante, l'uvéite antérieure et/ou postérieure, une atteinte articulaire inflammatoire et manifestations dermatologiques non spécifiques.**
- **Recherche d'une atteinte ophtalmologique systématique chez un patient suspect de maladie de Behçet.**
- **Pas de test de laboratoire spécifique: diagnostic clinique.**
- **Traitement dépend des manifestations cliniques .**