

MALADIE DE BEHCET

Pr M.Berrah

Service de médecine interne

CHU Beni Messous Alger

Année universitaire 2023-2024

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

- Reconnaître les signes cliniques de la MB
- Décrire les circonstances de découverte et les outils diagnostiques
- Identifier les situations d'urgence
- Préciser les principes du traitement et la stratégie du suivi

Plan

Introduction -définition

Physiopathologie

Diagnostic positif

Diagnostic différentiel

Pronostic

Traitement

Conclusion

Introduction-Définition

- La maladie de Behcet (MB) est une vascularite décrite en 1937 par Behcet, dermatologue turc. Elle comportait initialement une triade associant aphtose buccale, aphtose génitale et uvéite
- La MB est définie comme une vascularite avec un calibre variable des vaisseaux atteints dans la classification des vascularites systémiques primitives révisée (Classification de Chappel Hill)
- Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, selon des critères diagnostiques internationaux révisés en 2013 (Tableau)

Critères diagnostiques de la MB .2013

Critères internationaux de la maladie de Behçet de l'International Team for the Revision of the International Criteria of Behçet's Disease.

| Symptômes | Nombre de points |
|-----------------------|------------------|
| Aphtes buccaux | 2 |
| Aphtes génitaux | 2 |
| Atteinte oculaire | 2 |
| Atteinte cutanée | 1 |
| Atteinte vasculaire | 1 |
| Atteinte neurologique | 1 |
| Pathergy Test positif | 1 |

Epidémiologie

- MB est plus ou moins fréquente selon l'origine géographique
- Observée avec prédilection chez les patients venant du bassin méditerranéen ou du Japon (historiquement la « route de la soie »), alors qu'elle est nettement plus rare dans les pays nordiques
- Incidence de 7/100 000 en France
- MB touche principalement les personnes jeunes entre 18 et 40 ans. Les formes infantiles sont toutefois de plus en plus fréquentes. La survenue d'une première poussée après 50 ans est exceptionnelle
- Elle peut aussi bien toucher les hommes que les femmes même si les formes symptomatiques et sévères sont plus fréquentes chez l'homme
- La grossesse ne semble pas avoir d'influence sur la MB, c'est-à-dire ne semble pas augmenter le risque de poussée. Cependant, de très rares cas de Behcet néonataux ont été décrits avec des formes cutanées le plus souvent transitoires

Physiopathologie

- Comporte encore des zones d'ombres.
- Plusieurs agents infectieux y ont été incriminés, essentiellement les streptocoques et les virus herpès, en raison des ulcérations constatées.
- Il existe probablement une prédisposition génétique comme en témoigne l'association avec l'HLA-B-51 (risque augmenté de 1,5 à 16 fois). Plus récemment, des études turques et japonaises ont rapporté des loci de susceptibilité de l'interleukine (IL) 23R-IL-12RB2 et de l'IL-10
- De nombreux effecteurs immunitaires sont mis en jeu, comme des lymphocytes T Th1 et gamma/delta, les polynucléaires neutrophiles et les NK
- Au plan histologique, on retrouve un infiltrat de lymphocytes T et de polynucléaires neutrophiles
- Certaines études ont retrouvé une association entre les mutations des facteurs V et de la prothrombine dans les thromboses veineuses de la MB
- Certaines études ont retrouvé une corrélation entre les mutations du facteur V ou du facteur II avec les atteintes oculaires de la MB

Diagnostic positif

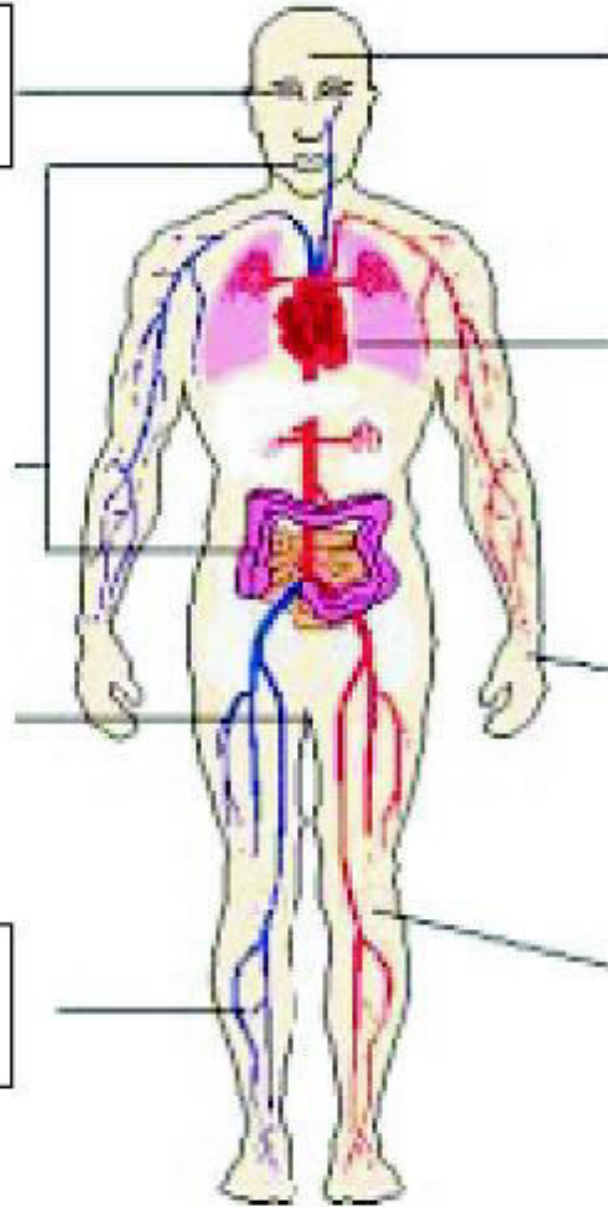
- Le diagnostic est actuellement défini par un score supérieur ou égal à 4 sachant que la présence d'aphtes buccaux et génitaux ou d'une atteinte oculaire « rapporte » 2 points et la présence d'une atteinte cutanée (pseudofolliculite, érythème noueux ou Pathergy Test), vasculaire ou neurologique « rapporte » 1 point (tableau ci dessus)
- Il faut éliminer auparavant les diagnostics différentiels
- Dc + repose sur la clinique
- MB évolue par poussées, sans parallélisme strict entre les lésions cutanéomuqueuses et viscérales
- Fièvre est rare dans les formes non compliquées , sa présence doit faire rechercher une complication vasculaire

Maladie oculaire : uvéites,
vascularite rétinienne

Aphthose : pouvant
affecter l'ensemble
du tube digestif

Atteinte génito-urinaire :
aphtes, orchi-épidydymite

Thromboses veineuses
superficielles et profondes



Neuro-Behçet : thrombophlébite
cérébrale, atteinte parenchymateuse

Angio-Behçet : anévrysmes artériels
pulmonaires et périphériques,
ischémie et thromboses

Lésions cutanées : pseudo-folliculite,
érythème noueux, pathergie

Arthrites

Atteintes cutanéomuqueuses

- peuvent précéder ou survenir concomitamment aux autres manifestations systémiques
- à rechercher systématiquement à l'interrogatoire du patient
- peuvent parfois survenir plusieurs mois voire plusieurs années après les autres manifestations

Aphtes buccaux

- dans 98% des cas, éléments majeurs du diagnostic, mais pas obligatoires
- souvent volumineux et douloureux
- de quelques millimètres à 1 cm, à bords nets, l'ulcération est tapissée d'un « enduit beurre frais », son pourtour étant inflammatoire et douloureux
- siègent sur la face interne des lèvres, joues, le sillon gingivo-labial, le pourtour de la langue, le frein, le plancher buccal, le palais, les amygdales et le pharynx
- évoluent par poussées

Aphtes génitaux

- 50-70% des cas , très évocateurs du Dc
- siègent chez l'homme sur le scrotum, plus rarement sur la verge ou l'urètre
- chez la femme la vulve, le vagin et le col peuvent être atteints
- laissent en général une cicatrice pouvant permettre un diagnostic rétrospectif

Les aphtes peuvent également siéger au niveau digestif (œsophage, l'estomac, l'intestin)

Autres atteintes cutanées (70%)

- pseudofolliculites (pustule non centrée par un follicule pileux)
- érythèmes noueux
- papules, vésicules, pustules
- thrombophlébites superficielles
- purpura et lésions nécrotiques

L'hypersensibilité cutanée - Pathergy Test

- L'hyperréactivité cutanée aspécifique aux agressions de l'épithélium (site d'injection, de perfusion, éraflure superficielle ou d'intradermoréaction à des antigènes variés) est la plus caractéristique
- L'hyperréactivité est à l'origine du test de pathergie
- Ce test est considéré comme positif lorsqu'une papule ou une pustule est obtenue 24 à 48 heures après une piqûre intradermique (Sérum salé isotonique) à 45° de la face antérieure de l'avant-bras par une aiguille de 20 à 26 G
- La sensibilité de ce test est diminuée par l'usage de matériel jetable et par la désinfection cutanée

Atteintes oculaires

- Extrêmement fréquentes et caractéristiques de par leur sévérité de la MB
- Conditionnent le pronostic fonctionnel avec un risque élevé de cécité (10–15 % sous couvert d'un traitement immunosuppresseur adapté et 50 % sans traitement) d'autant que les formes oculaires sont volontiers bilatérales (70 % à 2 ans)
- L'inflammation intraoculaire concerne les chambres antérieure et/ou postérieure
- Les atteintes le plus fréquentes sont les uvéites postérieures ou les pan-uvéites
- Les atteintes isolées du segment antérieur sont plus rares et ne concernent que 10 % des cas
- les uvéites antérieures peuvent se compliquer d'hypopion
- Les uvéites antérieures sont non granulomateuses, et exposent particulièrement aux synéchies cristalliniennes et à l'hypertonie oculaire par défaut de résorption de l'humeur aqueuse
- Les uvéites postérieures sont volontiers sévères avec un œdème maculaire responsable d'une baisse de l'acuité visuelle sévère
- On retrouve aussi souvent des vascularites rétinienne occlusives et nécrosantes

Atteintes articulaires et musculaires

- **atteinte articulaire** est précoce, parfois inaugurale, pouvant précéder de plusieurs années les autres manifestations
 - arthralgies le plus souvent, voire d'oligoarthrites généralement fixes, siégeant sur les articulations porteuses (genoux, chevilles)
 - évolution récidivante, asymétrique
 - formes polyarticulaires rares
 - radiographies sont normales et les destructions sont exceptionnelles
 - ponction articulaire met en évidence en général un liquide inflammatoire riche en polynucléaires neutrophiles
- **atteinte musculaire** est rare et s'associe volontiers aux atteintes articulaires.
 - myosite vraie est possible
 - myosites focales volontiers localisées aux membres inférieurs et plus rarement orbitaire
 - s'expriment essentiellement par des myalgies
 - à explorer par les créatine phosphokinase et l'IRM musculaire
 - biopsie musculaire peut objectiver une vascularite focale
 - rhabdomyolyse secondaire à la colchicine est possible

Atteintes neurologiques

-dans 4 à 42 % , graves du fait des séquelles fonctionnelles

-leur diagnostic a fait l'objet d'un consensus international en 2014

1. Neuro-Behçet défini :

A. Patients répondant aux critères internationaux de diagnostic de la MB

R. Syndrome neurologique clinique objectif en lien avec IMBet associé à des anomalies de neuro-imagerie et/ou de l'analyse du LCR

C. Pas d'alternative étiologique aux troubles présentés

2. Neuro-Behçet probable :

A. Syndrome neurologique objectif comme défini en 1, mais chez un patient ne répondant pas à l'ensemble des critères diagnostiques de MB

B. Syndrome neurologique non caractéristique chez un patient avec une MB définie

-les manifestations cliniques du NeuroBehcet, parfois précédées de fièvre et céphalées, sont dominées par les méningoencéphalites, les paralysies des nerfs crâniens et les signes pyramidaux

La ponction lombaire met en évidence une méningite lymphocytaire le plus souvent, parfois puriforme. L'IRM peut montrer des hypersignaux diffus, très évocateurs de la MB quand ils atteignent le tronc cérébral

-rares formes neurologiques pseudotumorales devant faire éliminer les diagnostics différentiels

-pronostic encore sévère est amélioré par l'emploi de corticoïdes et immunosuppresseurs, surtout quand ils sont instaurés précocement

-dans certaines séries, 20 % des patients présentent un handicap à 4 ans et la mortalité est en grande partie liée aux complications de décubitus

Atteintes veineuses

- TV superficielles et profondes des membres inférieurs sont les plus fréquentes
- atteintes plus graves des gros troncs veineux (30 %) font la particularité de cette maladie
- TV cérébrales (10 %) , 2 à 27 % d'embolies pulmonaires, plus de 7 % de thromboses de la veine cave inférieure et 3 % de thromboses de la veine cave supérieure
- syndrome de Budd-Chiari (3 %)
- plus rarement: thrombose cardiaque (oreillette et ventricule droit) ou thrombose rénale, portale ou rétinienne
- atteinte veineuse survient en général au début de la maladie ou précède le diagnostic MB
- fièvre et syndrome inflammatoire biologique sont souvent présents au diagnostic de l'atteinte vasculaire

Vascularite des petits vaisseaux

anomalies à la capillaroscopie (50 à 75 %) à type de dystrophies capillaires, d'anomalies du nombre de capillaires, de pétéchies, ou d'œdème péricapillaire

Atteintes artérielles

- dans 4 à 17 % des cas

- atteinte artérielle de la MB a la particularité de pouvoir toucher les vaisseaux de différents calibres. -survient généralement précocement

- « traumatisme artériel » est retrouvé chez environ 20 % des patients (chirurgie, artériographie, gaz du sang, etc.).

- comme dans les autres atteintes vasculaires, l'atteinte artérielle est plus fréquente chez les sujets jeunes et de sexe masculin

- principales atteintes artérielles : anévrismes (45–70 %), occlusions (36–80 %), sténoses artérielles (13 %), aortites (3 %)

- principales localisations sont aortiques (abdominales [11 %] ou thoraciques [5 %]), fémorales (15 %), pulmonaires (14 %) et iliaques (14 %).

- autres localisations plus rares : digestives, coronariennes et cérébrales

- parfois: thromboses artérielles cérébrales, d'anévrismes cérébraux

- localisations multiples (30 %)

- syndrome inflammatoire biologique (85 %)

L'anévrisme pulmonaire est une **complication artérielle particulièrement grave** pouvant parfois être mortelle, qui est le plus souvent associé à des thromboses veineuses (membres inférieurs [80 %], de la veine cave inférieure [15 %] ou intracardiaque [12 %]).

Manifestations cardiaques

- Rares
- Peuvent toucher les trois tuniques :
 - péricardites , endocarde (insuffisance aortique surtout) , thromboses intracardiaques , atteintes myocardiques (infarctus du myocarde), myocardites, fibrose endomyocardique , et anévrismes du ventricule gauche ,anévrismes coronariens

Atteintes gastro-intestinales

- 5 % à 30 %
- ressemblent aux lésions de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn, pouvant poser des problèmes de diagnostic différentiel
- symptomatologie est aspécifique ainsi que l'aspect endoscopique et histologique
- mais à la différence de la maladie de Crohn, il n'y a jamais de granulome sur les biopsies

Autres atteintes

pulmonaire très rare, à type d'infiltrats avec ou sans pleurésie

Il faut cependant éliminer une cause vasculaire pulmonaire/embolique ou une infection à germes opportunistes chez ces patients immunodéprimés

rénales exceptionnelles et dominées par l'**atteinte amyloïde**, survenant chez des patients non contrôlés après des années d'évolution.

testiculaire est rapportée par divers auteurs

serait de mauvais pronostic

Examens complémentaires

Les examens de laboratoire ne sont pas spécifiques.

FNS

montre fréquemment une anémie inflammatoire modérée et une neutrophilie

VS, CRP

Marqueurs non spécifiques de l'inflammation, sont souvent augmentés dans la phase aiguë de la maladie, mais peuvent être tout à fait normaux en présence même d'une aphtose bi-polaire, d'une atteinte oculaire ou d'une atteinte neurologique actives

Auto-anticorps (anticorps anti-nucléaires,...), facteur rhumatoïde, ANCA sont en général négatifs

Typage HLA B51

n'est en général pas utile pour le diagnostic au vu de son manque de sensibilité et de spécificité

Diagnostic différentiel

Se fait selon les différentes atteintes

| Type d'atteinte | Diagnostics différentiels |
|----------------------------|--|
| Ulcérations muqueuses | Herpès, neutropénie, pemphigus, MICI, médicaments, carences vitaminiques. |
| Aptose bipolaire | MICI, MAGIC syndrome, déficit en mévalonate kinase, haplo-insuffisance A20 |
| Atteinte articulaire | Spondylo-arthropathies |
| Atteinte gastrointestinale | MICI, toxicité des AINS, colites infectieuses |
| Thrombose veineuse | Situations de thrombophilie, génétique ou acquise |
| Atteinte artérielle | Anévrysmes septiques, polychondrite atrophiante, Takayasu |
| Atteinte neurologique | SEP, sarcoïdose, pathologies tumorales, lymphomes ou méningo-encéphalite infectieuse |

Pronostic

- Le pronostic vital peut être engagé en cas de lésions artérielles et/ou cardiaques et fonctionnel en cas d'atteinte oculaire et/ou neurologique
- Il s'agit d'urgences thérapeutiques

Traitement

Buts

- Eviter la survenue de lésions irréversibles notamment oculaires ou neurologiques
- Réduire ou supprimer le nombre de poussées
- Contrôler les lésions cutanéomuqueuses et articulaires

Armes

- corticoïdes : voie locale et générale
- colchicine : agit par inhibition du chimiotactisme des neutrophiles
- immunosuppresseurs : azathioprine, méthotrexate, ciclosporine
- thalidomide : immunomodulateur par diminution de la synthèse de TNF- par les monocytes
- biothérapie : anti TNF alpha (infliximab, etanercept, adalimumab), interféron alpha
- aspirine à dose antiagrégant
- anticoagulants : héparines, AVK
- chirurgie
- radiologie interventionnelle (embolisation,...)

Conduite du traitement selon les indications

Manifestations CM

Aphtes :

traitements locaux (bains de bouche à l'aspirine ou aux corticoïdes)

colchicine : 1-2mg/j

Manifestations articulaires

Colchicine, corticoïdes, AINS

formes réfractaires et/ou récidivantes: traitement de fond est nécessaire(anti-TNF α , azathioprine , méthotrexate)

Atteinte oculaire

Uvéite antérieure : corticothérapie par voie locale en collyre

Uvéite à hypopion: CT générale

Uvéite récidivante: CT+IS (azathioprine)

Uvéite postérieure : corticoïdes voie générale et IS, si atteinte sévère : anti TNF alpha

Atteintes neurologiques

Parenchymateuses

corticoïdes, à fortes doses en traitement d'attaque (bolus IV de méthylprednisolone) suivis d'une corticothérapie per os

Formes sévères: ajouter bolus de cyclophosphamide (IS) mensuels pendant 6 mois avec relai par azathioprine (IS) pendant au mois 2 ans

Anti TNF alpha peuvent être prescrits aussi (biothérapie)

Formes moins sévères: IS (AZA, methotrexate, mycophénolate mophetil)

Méningites

Corticoïdes + AZA si rechutes

Thrombose veineuse cérébrale

CT en bolus puis relai per os + anticoagulants + AZA si rechute

Atteintes vasculaires

ATC plus:

TV non sévères: CT per os

TV sévères: CT bolus suivi par pers os+ bolus cyclophosphamide en bolus mensuels puis AZA ou anti TNF alpha

Traitement chirurgical ou endoscopique selon indications, en général après TT médical

Atteintes digestives

Corticoïdes per os + IS(AZA) ou 5-ASA

Formes sévères réfractaires: anti TNF alpha

Atteinte articulaire

Colchicine

CT infiltration ou cures courtes per os

Formes réfractaires: TT fond (anti TNF alpha, AZA, methotrexate)

Grossesse et contraception

- Colchicine n'est pas CI et doit être poursuivie à la même posologie
- Formes graves (vasculaires, neurologiques...) grossesse n'est pas CI si la maladie est en rémission depuis au moins 12 mois
- Azathioprine, ciclosporine, anti-TNF α sont autorisés pendant la grossesse si leur poursuite est justifiée par la MB
- Œstrogènes sont à éviter

Progestatifs et contraceptions mécaniques sont à privilégier

Suivi et surveillance du traitement

- Assurer l'éducation thérapeutique du patient
- S'assurer du bon contrôle de l'activité de la maladie et dépister et traiter les éventuelles rechutes et complications de la MB
- S'assurer de l'observance et de la décroissance du traitement chez les patients dont l'activité de la maladie est contrôlée
- Vérifier la tolérance du traitement
- Dépister les complications précoces et tardives de la maladie ou de ses traitements
- Accompagner l'enfant, l'adolescent et leurs familles au quotidien

Conclusion

- La MB est une vascularite d'étiologie encore inconnue, touchant les veines et artères de tous calibres , retrouvée généralement chez des hommes jeunes du bassin méditerranéen, du moyen orient et de l'Asie dont le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments .
- Des critères internationaux de classification aident au diagnostic.
- C'est une affection chronique dont la prise en charge doit être multidisciplinaire pour éviter les complications.
- Son traitement diffère selon les localisations mais repose sur les corticoïdes, la colchicine, les immunosuppresseurs et les anticoagulants .
- Le pronostic vital et/ou fonctionnel pouvant être engagé.