

La maladie de Behçet

I- Introduction-Définition :

La maladie de Behçet (MB) est une maladie inflammatoire chronique, multi-systémique, de cause inconnue, caractérisée par une évolution rémittente et associant principalement : une aphtose buccale et génitale, une uvéite, des manifestations cutanées et articulaires.

Plus rarement, elle peut être responsable de manifestations vasculaires (artérielle ou veineuse), neurologiques ou digestives.

Cette vasculite peut toucher les vaisseaux de toutes tailles (artères de petit, moyen et grand calibre, veinules, veines) dans de multiples organes.

En 1937 le dermatologue turc Hulusi Behçet a décrit la maladie qui porte désormais son nom.

II- Épidémiologie :

Prévalence :

La caractéristique la plus notable est la franche disparité géographique dans la prévalence de la MB. Les pays et régions à plus haut risque de MB sont la Turquie, les pays d'Asie (Japon, Chine, Corée), les pays du Moyen Orient et d'Afrique du Nord.

La prévalence est variable selon l'origine ethnique, plus fréquente au Japon et au Moyen-Orient (1/10 000 h), plus rare aux Etats-Unis et en Europe (1/50 000 h).

Cette distribution géographique particulière a valu le surnom de "*maladie de la route de la soie*" à la MB.

Facteurs génétiques :

Il y a plusieurs autres éléments qui soulignent le rôle important de la génétique dans la MB, dont en premier lieu, le lien bien établi entre la MB et l'allèle B*51 du HLA de classe 1. Cet allèle est retrouvé chez environ 30 à 60 % des patients alors qu'il n'est présent que chez 10 à 20 % des personnes en population générale.

La fréquence des formes familiales avec plusieurs membres souffrant de MB témoigne de l'influence de la génétique dans cette maladie.

Age :

Une autre caractéristique épidémiologique importante de la MB est l'âge de début de la maladie qui survient relativement tôt dans la vie.

L'âge moyen au diagnostic d'une MB est environ de 30 ans et la très grande majorité des diagnostics sont posés entre 15 et 45 ans.

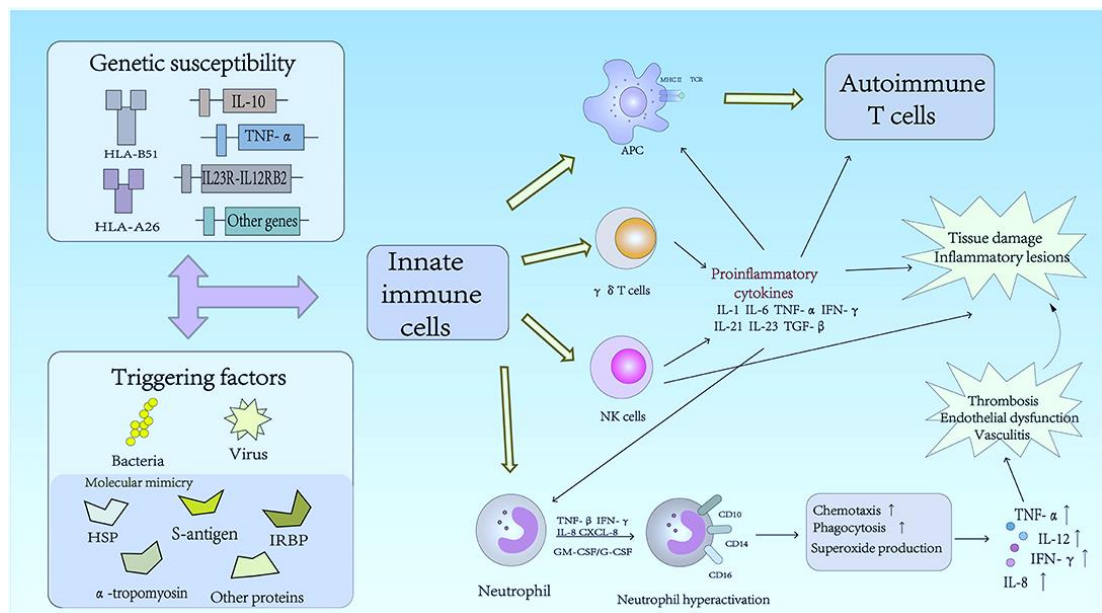
A l'inverse, il est exceptionnel de poser un nouveau diagnostic de MB avant l'âge de 15 ans et après l'âge de 50 ans.

Sexe :

Il y a une prédominance masculine (3H/1F) dans les formes symptomatiques, c'est ainsi que les hommes présentent des maladies plus sévères avec notamment une plus grande fréquence d'événements vasculaires ou oculaires majeurs.

III- Physiopathologie :

- L'étiopathogénie de la MB demeure inexpliquée ; il y a une activation des lymphocytes T au niveau du sang périphérique et des sites inflammatoires. Récemment, il a été démontré un déséquilibre des lymphocytes T consistant en l'expansion des Th1 et Th17 et une diminution des lymphocytes T régulateurs (Treg). Les cytokines de type IL-17, IL-23 et IL-21 jouent un rôle déterminant.
- Le gène ayant l'association génétique la plus forte avec la maladie de Behçet est le HLA-B 51 (risque augmenté de 1,5 à 16 fois), gène faisant partie des gènes du CMH ; En effet, jusqu'à 81% des patients d'origine asiatique avec une maladie de Behçet ont cet allèle.
- Différents agents infectieux ont été étudiés, et le Streptococcus sanguis est l'agent pathogène le plus souvent incriminé.
- Les principales cellules impliquées dans l'inflammation au cours de la MB sont les polynucléaires neutrophiles, les cellules NK, lymphocytes T CD4+ et les cellules T CD8+ cytotoxiques.
- Par ailleurs, une augmentation de la concentration du NO (oxyde nitrique) a été décrite dans différents tissus au cours de la MB, ce qui pourrait inhiber la migration des neutrophiles au sein des lésions inflammatoires liées à la maladie en entraînant la persistance in situ de ces cellules activées.
- Enfin, une dysfonction de la cellule endothéliale jouerait un rôle dans la MB.



The role of innate immune cells in the pathogenesis of Behçet's disease

*Sur le plan histologique :

Une vasculite touchant les artères de toutes tailles, les veinules et les veines ; les lésions sont caractérisées par une infiltration lymphocytaire et monocytaire périvasculaire, avec ou sans dépôt de fibrine dans la paroi vasculaire, et éventuellement associée à une nécrose tissulaire.

On peut aussi observer une infiltration significative par des neutrophiles, surtout dans les lésions précoces.

IV- Manifestations cliniques :

1- Signes généraux :

Beaucoup de patients présentent des symptômes non spécifiques, particulièrement une fatigue et un malaise généralisé, avec ou sans fièvre et perte pondérale.

La MB peut aussi se présenter initialement comme une fièvre périodique isolée.

2- Manifestations cutanéomuqueuses :

L'aphtose bipolaire, intéressant à la fois la muqueuse buccale et génitale est fortement évocatrice.

Une fréquence supérieure à 3 aphtes par an.

* **Les aphtes buccaux** présents dans 98 % des cas, c'est des d'ulcérations douloureuses, uniques ou multiples de quelques millimètres à plus d'1 cm de diamètre, à bords nets, arrondies à fond beurre (blanc ou jaune) avec une collerette inflammatoire érythémateuse, leur guérison est spontanée et sans cicatrices et sont localisés le plus souvent à la muqueuse jugale, aux gencives, à la langue et au pharynx.



* **Les aphtes génitaux** existent dans 60 à 65 % des cas et sont évocateurs de la MB quand ils sont objectivés, que ce soit à la phase aiguë ou à la phase secondaire cicatricielle. Ils ont le même aspect clinique que les aphtes buccaux, localisés au scrotum et au fourreau de la verge chez l'homme et à la vulve chez la femme. Leurs récurrences sont moins fréquentes que celles des aphtes buccaux mais laissent des cicatrices dépigmentées permettant un diagnostic rétrospectif.



* Les aphtes peuvent également sécher sur l'œsophage, l'estomac, l'intestin et la marge anale.

* **Les autres lésions cutanées** retrouvées au cours de la MB sont :

un érythème noueux, une pseudofolliculite, des lésions papulopustuleuses parfois acnéiformes.



* **Le test pathergique** correspond à la piqûre intradermique d'une zone avasculaire et non pileuse de la face de flexion d'un avant-bras avec une aiguille stérile de 20 à 26 G : le test est positif en cas d'apparition d'une papule ou d'une pustule dans les 24 à 48 heures suivant la piqûre intradermique



3- Manifestations ophtalmiques :

- Les manifestations ophtalmiques (oculo-Behçet) sont parmi les plus sévères de la MB et leur pronostic fonctionnel impose un diagnostic rapide et une prise en charge agressive. Plus fréquentes et plus sévères chez l'homme, se présentant le plus souvent sous la forme de "*panuvéites*".

- **L'atteinte du segment antérieur** : est souvent symptomatique, sous la forme d'un œil rouge et douloureux avec photophobie, et baisse d'acuité visuelle.

L'examen à la lampe à fente : présence d'un hypopyon : "un niveau de pus dans la chambre antérieure" qui est caractéristique de l'uvéite antérieure de la MB, sans en être pathognomonique.



Les poussées d'uvéites antérieures aiguës peuvent se compliquer de synéchies antérieures ou postérieures voire d'une atrophie irienne.

La présence de ces séquelles de poussées antérieures est un élément clé du diagnostic positif.

- **L'atteinte du segment postérieur** : est caractérisée par des foyers de rétinite et une vascularite rétinienne occlusive dont la gravité fait tout le pronostic de l'uvéite au cours de la MB.

La vascularite concerne à la fois les veines et les artères et c'est l'angiographie à la fluorescéine qui établit le retentissement de l'uvéite.



- L'atteinte oculaire par "**lésions neurologiques**" : neuropathie optique, paralysies des nerfs moteurs de l'œil, œdème papillaire avec hypertension intracrânienne par thrombose veineuse cérébrale.

4- Manifestations vasculaires :

L'atteinte vasculaire de la MB (angio-Behçet) peut se manifester par des *thromboses veineuses profondes* (TVP), des *thrombophlébites superficielles* (TVS), des *anévrismes artériels* et des *thromboses artérielles*.

- **L'atteinte veineuse** :

La TVP est surtout proximale ou atypique : ilio-fémorale, veine cave, veines sus-hépatiques et veines cérébrales.

- Les thromboses veineuses cérébrales peuvent se compliquer de cécité, du fait de l'œdème papillaire qui est à rechercher systématiquement.

- La MB doit être évoquée devant une thrombose inexplicée de l'adulte jeune, sans autre facteur de risque vasculaire et avec un bilan de thrombophilie négatif.

- **L'atteinte artérielle** :

Ce sont des occlusions ou anévrismes artériels (véritables "aphtes artériels") avec un risque de rupture, souvent multiples, siégeant sur les vaisseaux pulmonaires, l'aorte et les artères périphériques.

- Des anévrismes peuvent survenir aux points de ponction artérielle, ce qui incite à privilégier des techniques non traumatiques.



- Les anévrysmes des artères pulmonaires sont très caractéristiques de la MB, et sont graves, marquées par des hémoptysies parfois massives avec un pronostic extrêmement sévère (mortalité estimée à 60 %).



- L'association d'anévrysmes des artères pulmonaires et de TVP est connue sous le nom de "*syndrome de Hugues-Stovin*" qui est à haut risque d'hémoptysies.

- Le pronostic des atteintes artérielles reste sévère puisqu'elles représentent la principale cause de décès (environ 30-40 %).

5- Manifestations neurologiques :

Les manifestations neurologiques de la MB (neuro-Behçet) sont liées à atteinte du système nerveux central de type " parenchymateuses " (atteinte de la substance blanche, préférentiellement de la jonction méso-diencephalique) ou " extra-parenchymateuses " (atteintes vasculaires veineuses ou artérielles).

Les manifestations neurologiques surviennent chez environ 25-30 % des patients. Leur particularité est qu'elles peuvent être inaugurales de la MB, avant que les manifestations cutanéomuqueuses n'apparaissent ou soient diagnostiquées.

• Atteinte neurologique parenchymateuse :

- Les symptômes les plus représentatifs sont : les céphalées (> 50 % des cas), associées à un syndrome pyramidal uni ou bilatéral (50-90 %), une ataxie cérébelleuse et des troubles sphinctériens (25-40 %).

- L'atteinte diffuse du parenchyme cérébral peut prendre la forme d'une encéphalite avec crises convulsives (5 à 10 %).

- Des atteintes des paires crâniennes, un syndrome cérébelleux, des troubles sensitifs, des mouvements anormaux ou un syndrome extra-pyramidal peuvent également être observés.

- Une méningite lymphocytaire ou puriforme aseptique isolée peut survenir.

- Les atteintes médullaires isolées sont rares et plutôt de type myélite transverse.

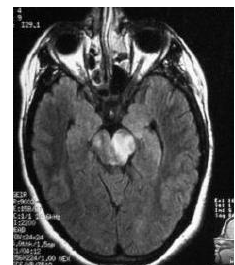
• Atteinte neurologique extra-parenchymateuse :

Représentée par les "*thrombophlébites cérébrales*" ; les signes cliniques sont surtout des symptômes d'hypertension intracrânienne (céphalées et œdème papillaire), une fièvre, plus rarement un déficit focal ou une crise comitiale.

Les thromboses du sinus sagittal supérieur et des sinus transverses sont les plus fréquentes. Le mode de révélation peut être brutal (< 48 heures) ou progressif (< 1 mois).

*L'imagerie cérébrale :

- Les lésions inflammatoires touchent préférentiellement le "*tronc cérébral*", en particulier la "*jonction méso-diencephalique*" et le pont. Parfois des lésions supratentorielles s'associent à l'atteinte de la fosse postérieure, beaucoup plus rarement il s'agit d'une atteinte supra-tentorielle isolée. (IRM)



- signes de thrombophlébites cérébrales. (TDM + IRM)



***L'analyse du LCR :**

Le LCR est anormal dans la majorité des cas (environ 60 %) :

Pléïocytose à prédominance lymphocytaire, hyperprotéinorachie, hypertension.

6- Autres atteintes :

- Atteinte digestive (5-30%) :

Simulant une maladie de Crohn, atteinte surtout iléo-cæcale, on ne note jamais de granulome sur les biopsies.

- Atteinte cardiaque :

- Péricardite, valvulopathie,

- Atteinte coronaire sous forme de thrombose (IDM) ou d'anévrysme

- Atteinte articulaire et musculaire :

Parfois mono (genou) ou oligoarthrite et rares myalgies diffuses

V- Biologie :

- Le bilan biologique peut être normal au cours de la MB et il n'y a aucun test biologique pathognomonique de la MB
- La présence d'un syndrome inflammatoire au cours de la MB doit faire rechercher une atteinte vasculaire artérielle ou veineuse.
- La détermination du HLA B-51 a un intérêt épidémiologique et non pas diagnostique.

VI- Diagnostic positif :

Le diagnostic de MB est clinique et repose sur un faisceau d'arguments.

L'aphtose buccale, autrefois indispensable au diagnostic, n'est cependant plus

obligatoire pour poser le diagnostic dans les nouveaux critères révisés en 2013 de

« *l'International Team for the Revision of the International Criteria of Behçet's Disease* ».

En effet, même si elles sont rares (2-5 %), il existe des formes sans aphtes buccaux ou des cas où l'aphtose survient plus tard dans l'évolution de la maladie.

Il n'y a pas d'explorations paracliniques standard de MB, mais le bilan doit comporter :

- un examen ophtalmologique systématique méthodique complet
- un doppler veineux et/ou artériel en cas de signes faisant évoquer une atteinte vasculaire.
- Une IRM cérébrale et/ou une PL seront systématiques devant des céphalées persistantes et/ou l'apparition de symptômes neurologiques.

Critères diagnostiques de la MB de 2013

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

Il faut 4 points pour classer le patient comme ayant une maladie de Behçet

VII- Prise en charge :

1. Atteinte cutanéomuqueuse :

- La « *colchicine* » est le traitement de première intention en l'absence de contre-indication afin de prévenir la récurrence des lésions cutanéomuqueuses en particulier les aphtes buccaux, génitaux ou les lésions d'érythème noueux, à une posologie comprise entre 1 et 2 mg/jour. L'hygiène bucco-dentaire est essentielle.
- En cas d'aphtose buccale invalidante et résistante, les bains de bouche avec des corticoïdes peuvent être utiles.
- La xylocaïne en gel peut s'avérer utile en cas d'ulcères génitaux très douloureux.

2- Atteinte ophtalmologique :

- La prise en charge initiale et le suivi des patients atteints de la MB ayant une uvéite nécessite une collaboration étroite avec l'ophtalmologiste.
- Atteinte sévère, menaçant l'acuité visuelle : fortes doses de corticoïdes associées à un anti-TNF α ou l'IFN- α .
- Atteinte du segment postérieur : intérêt d'un immunosuppresseur (azathioprine, cyclosporine A) ou une biothérapie (interféron- α ou anti-TNF α).

3- Atteinte vasculaire :

Le traitement immunosuppresseur est la pierre angulaire de la stratégie thérapeutique dans ces formes sévères vu que l'inflammation de la paroi vasculaire joue un rôle prépondérant dans la survenue des lésions thrombotiques vasculaires.

- L'anticoagulation curative est recommandée dans la MVTE après avoir évalué le risque hémorragique et écarter un anévrysme artériel surtout pulmonaire : HBPM puis relai AVK au long cours.
- Dans les atteintes cardio-vasculaires sévères :
Corticoïdes en bolus IV de méthylprednisolone (500 mg/j pendant 3 jours) suivis d'une corticothérapie orale à 1 mg/kg/j (sans dépasser 80 mg/j) durant 3 semaines puis décroissance progressive : 15 à 20 mg/j à 3 mois et $\leq 0,1$ mg/kg/j à 6 mois.
- Un immunosuppresseur : cyclophosphamide IV (Endoxan)[®] (0,7 g/m² sans dépasser 1,2 g) en bolus toutes les 4 semaines durant 6 mois, relayé par l'azathioprine (Imurel[®]) oral (2 mg/kg/j) ou un anti-TNF α comme l'infliximab (5 mg/kg S0, S2, S6 puis toutes les 6 semaines).
- La prise en charge chirurgicale ou endovasculaire pourrait être discutée après maîtrise de la poussée inflammatoire.

4- Atteinte neurologique :

a. Forme parenchymateuse :

Est traitée comme l'atteinte vasculaire sévère à base de corticoïde sous forme de bolus IV puis par voie orale, immunosuppresseurs et/ou biothérapie.

b. Forme extra-parenchymateuse (thrombophlébite cérébrale)

- Bolus intraveineux de méthylprednisolone suivis d'une corticothérapie orale
- Immunosuppresseur (comme l'azathioprine) en cas de rechute sous corticoïdes.
- La prescription d'anticoagulants à dose curative est recommandée : HBPM puis relais AVK pour une durée de 12 à 18 mois.

Le risque hémorragique doit toujours être évalué, notamment vérifier l'absence d'atteintes anévrysmales artérielles.

5- Grossesse et Contraception :

- La grossesse n'est pas contre-indiquée si la maladie est en rémission depuis au moins 12 mois.
- L'azathioprine, la ciclosporine et les anti-TNF α sont autorisés pendant la grossesse.
- Les œstrogènes sont à éviter chez les patientes présentant une MB avec atteinte vasculaire, les progestatifs et les contraceptions mécaniques sont à privilégier.

Conclusion :

La maladie de Behçet est une maladie inflammatoire systémique caractérisée par une vascularite associant des aphtes, une uvéite, des atteintes articulaires, digestives, vasculaires ou neurologiques.

Les formes masculines sont les plus graves, présentant fréquemment une uvéite postérieure, des thromboses ou anévrysmes artériels, des thromboses veineuses ou une atteinte neurologique centrale.

Un diagnostic précoce et la détection rapide d'éventuelles complications de la maladie permettent d'améliorer le pronostic fonctionnel et la survie.

Comme dans d'autres maladies systémiques, le traitement doit être adapté aux manifestations cliniques. La colchicine est utilisée pour les atteintes bénignes tandis que le traitement des formes plus sévères repose sur la corticothérapie systémique, les immunosuppresseurs et les biothérapies.

La mortalité est principalement liée aux atteintes vasculaires artérielles ou veineuses.

Références :

- Hié.M, Amoura.Z. Maladie de Behçet. *EMC Appareil locomoteur* 2017 ; 14-206-B-10: 1-8
- Saadoun.D. Maladie de Behçet. *EMC Angéiologie* 2022 ; 27-19-1820 : 1-5
- Kone-Paut.I, Saadoun.D et al. Maladie de Behçet. *Protocole National de Diagnostic et de Soins PNDS* 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3147954/fr/maladie-de-behçet-pnds
- Hatemi.G et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018. 77(6):808-818.
- Tong B, Liu X, Xiao J and Su G. Immunopathogenesis of Behçet's Disease . *Front. Immunol* 2019 ; 10:665
- Mahr A, Maldini C. Epidemiology of Behçet's disease. *Rev Med Interne* 2014; 35:81–9