

MALADIE DE BEHCET

INTRODUCTION

- Vascularite des petits vaisseaux principalement mais peut toucher les vaisseaux de tout calibre
- Décrit historiquement par son atteinte oculaire, buccale et génitale
- Place prépondérante des manifestations dermatologiques

EPIDÉMIOLOGIE

- Plus fréquent chez l'homme que chez la femme, découverte entre 20 et 30 ans
- Prédomine sur les territoires de la route de la soie, de la méditerranée au Japon
- De 14 à 20 cas pour 100 000 habitants dans cette région
 - Fréquent en Turquie 80 à 420 cas pour 100 000 habitants
 - Rare dans les pays de l'ouest (Royaume-Unis 0,64 pour 100 000 habitants)
- Corrélation entre la distribution de l'HLA B51 et la prévalence de la maladie

PHYSIOPATHOLOGIE

- Rôle de l'immunité innée et adaptative et de facteurs environnementaux
- Rôle déclenchant d'un agent infectieux ou environnemental sur terrain génétique prédisposé ?
 - Rôle du microbiote intestinal ?
 - Rôle des antigènes streptococciques ? (qui augmentent la production d'IL6 et de IFN-gamma par les lymphocytes T)
 - Protéine de choc thermique comme antigène causal ? (car corrélation entre certaines protéines de choc humaines et microbiennes)
- Rôle d'une prédisposition génétique ?

PHYSIOPATHOLOGIE

- Association maladie de Behcet et HLA B5 de classe I en particulier B51
 - 20 à 25% d'HLAB51 parmi les habitants de la route de la soie
 - 50 à 80% d'HLA B51 parmi les patients atteints de maladie de Behcet
 - Chez les porteurs de HLA B51 : jusqu'à 1,6 fois plus de risque de développer la maladie par rapport aux non porteurs
 - Rôle du B51 dans l'activation des PNN mais pas suffisant pour déclencher seul la maladie
- D'autres gènes de découverte plus récente semblent impliqués dans la maladie
 - HLA-B35, HLA-B52, HLA-Bw4, HLA-B15, B27, B57 et A26
 - l'IL23R-IL12RB2, l'IL10, CCR1-CCR3, STAT4, KLCR4, l'IL12A, l'ERAPI
 - HLA-B49 et A03 semblent être protecteurs

3 en commun avec la SPA et le psoriasis (HLA B51, ERAPI et IL23R) et 2 avec les MICI (IL23R et IL10)

PHYSIOPATHOLOGIE

- De nombreux effecteurs immunitaires impliqués
 - LT $\gamma\delta$: participent au maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale et la défense immunitaire des muqueuses donc en plus grand nombre chez les patients symptomatiques produisant du TNF-alpha et de l'Interferon-gamma
 - LTCD4 activés qui produisent L'IL-21 et de L'IL-8
- Les IL 21 et IL 8 avec le TNF-Alpha et L'interféron gamma vont entrainer :
 - La diminution de l'expression des LT régulateurs
 - Orientation de la réponse immunitaire vers une réponse Th1
 - Activation des PNN, NK, LTCD8 56+

PHYSIOPATHOLOGIE

L'hypothèse la plus répandue fait intervenir certains antigènes d'origine virale (HSV = *human herpes virus*) ou bactérienne (*Streptococcus sanguis*, HSP = *heat shock proteins*), qui entraînent, après prise en charge par des cellules présentatrices d'antigène (APC), une réponse lymphocytaire de type Th1 (caractérisée par une *up-régulation* notamment d'IL-1, de TNF- α , d'interféron- γ , d'IL-8 et d'IL-17) engendrant en particulier une activation des neutrophiles et des cellules endothéliales.

Les neutrophiles activés sont en partie responsables des dégâts tissulaires observés. Cette réponse pathologique surviennnant chez un hôte génétiquement prédisposé.

CLINIQUE : ATTEINTE MUQUEUSE

- **Aphthose buccale** (90 à 100% des cas, inaugurale dans 25 à 75% des cas)
 - Aphtes récidivants (minimum 3 poussées par an dans les critères diagnostiques)
 - Pas de caractéristique clinique propre
 - Douloureux, pas d'adénopathie satellite
 - Localisation sur le palais, dos de la langue ou oropharynx statistiquement plus fréquente
 - Régression en plusieurs semaines sans cicatrice

CLINIQUE ATTEINTE MUQUEUSE

- **Aptose génitale** (60 à 80% des cas) : cicatrice scrotale possible chez l'homme mais pas de cicatrice chez la femme
- **Aptes péri anaux** rares : aptose tripolaire oriente plutôt vers une MICI
- Parfois **lésions purpuriques** ou hémorragiques ou nappes erythémateuses sur les muqueuses



Aphtes génitaux

Photos Pr Delaporte, dermatologie Hôpital Nord Marseille





Aphtes génitaux et buccaux

Photos Pr Delaporte, dermatologie Hôpital Nord Marseille



CLINIQUE : ATTEINTE CUTANÉE

- **Pseudofoliculite (39 à 60% des cas)**
 - Papule avec secondairement une pustule centrale non folliculaire
 - Evolution vers la croûte ou ulcération
 - Guérison sans cicatrice
 - Tronc, membres inférieurs, fesses, bourses surtout mais peut se voir partout
 - Pustule amicrobienne à l'écouvillon bactériologique
 - *En histologie* : foyer de nécrose suppurée non centrée par un poil, infiltrat lymphocytaire TCD4 TCD8, vasculite leucocytoclasique en regard, dépôt de C3

CLINIQUE : ATTEINTE CUTANÉE

- **Foliculite (lésions papulo-pustuleuses ou nodules acnéiformes)**
 - Eruption acnéiforme
 - Pustules stériles à l'écouvillon bactériologique
 - *Histologie* : infiltrat pilaire de PNN, vasculite leucocytoclasique en regard inconstante

➡ Non spécifique de la maladie de Behcet (peut se voir dans les MICI, PR...)

CLINIQUE : ATTEINTE CUTANÉE

- **Aphtes cutanées vrais (rare)**
 - Ulcérations par nécrose des cellules épithéliales
 - Fond jaunâtre avec halo érythémateux périphérique
 - Pas de pustule préalable (à la différence de la pseudo-folliculite d'évolution ulcéreuse)
 - Plutôt dans les zones des plis
- **Nodules dermo-hypodermiques (30 à 40% des cas)**
 - Nodules ou nouures douloureux parfois avec variation chromatique comme des érythèmes noueux et parfois associés à des arthralgies (histologie non spécifique si érythème noueux)
 - Nodules violacés oblongues, évolution plus chronique : thrombophlébite superficielle parfois associée à une vasculite

CLINIQUE : ATTEINTE CUTANÉE

- **Autres lésions cutanées**
 - Placards papuleux et œdémateux parfois avec fièvre sur le visage, le cou et le dos lors des poussées évolutives de la maladie (évoqueurs de Sweet)
 - Aspect de pyoderma gangrenosum décrit (mais se pose le diagnostic différentiel avec les MICI)
 - Purpura avec vasculite leucocytoclasique à la biopsie
 - Livedo, ecchymoses cutanées



Aphtes cutanées



Pseudofolliculite

CLINIQUE : PHÉNOMÈNE PATHERGIQUE CUTANÉ

- Hypersensibilité au point de piqure
- Lésion papuleuse ou papulo-pustuleuse reproduisant la lésion de pseudo-folliculite nécrotique
- Sensibilité du test de pathergie variable en fonction de l'origine géographique (influence de facteurs génétiques?)
 - Faible sensibilité chez les caucasiens
 - Forte sensibilité chez les patients du moyen-orient

CLINIQUE : TEST PATHERGIQUE CUTANÉ

Pas de vraie recommandation pour la méthode du test, diffère en fonction des articles

- Piqure à la face antérieure de l'avant bras
- Aiguille stérile (modèle G20-26)
- Parfois une seule et jusqu'à 4 à 6 piqures
- 45 ou 90° par rapport à la surface cutané
- Intradermique, sous cutanée ? Rotation de l'aiguille à 360° ?
- Pas d'injection de sérum physiologique nécessaire
- Lecture entre la 24^{ème} et la 48^{ème} heures
- La sensibilité augmente avec le diamètre de l'aiguille et le caractère émoussé de son extrémité

CLINIQUE : TEST PATHERGIQUE

Interprétation du test de pathergie cutané	
Test négatif	Erythème ou lésion cicatricielle
Test faiblement positif	Papule
Test moyennement positif	Papule avec discrète lésion vésiculo-pustuleuse (< 2mm)
Test fortement positif	Lésion vésiculo-pustuleuse > 5 mm

- Spécificité élevée (mais peut être positif en cas de pyoderma gangrenosum ou LMC sous interféron alpha)
- Plus fréquemment positif au cours d'une poussée évolutive de la maladie
- Se négative sous traitement immunosuppresseur ou corticothérapie systémique

CLINIQUE : TEST PATHERGIQUE CUTANÉ

- Utilisation possible de la dermoscopie pour la lecture du test
- Parfois utilisation de l'histologie avec :
 - Dépôts vasculaires d'immunoglobulines ou de C3 : réaction immunologique locale en l'absence de réaction clinique franche
 - Dans les premières 48h : infiltrat de polynucléaires avec leucocytoclasie, rarement vascularite, majorité de Lymphocyte TCD4

Pas de consensus quant à la pratique systématique de biopsie ou non

CLINIQUE : MANIFESTATIONS ARTICULAIRES ET MUSCULAIRES

Atteinte articulaire précoce (40 à 60% des cas) parfois inaugurale

- Arthralgies et/ou oligoarthrites inflammatoire fixes
- Genoux, chevilles, coudes, poignets le plus souvent
- Rarement les petites articulations
- Exceptionnellement atteinte temporo-maxillaire, sterno-claviculaire, manubrio-sternale, atloïdo-axoïdienne, hanche
- Formes poly-articulaires rares
- Radiologies standards normales (tout au plus minimes pincements articulaires)
- IRM : épaissement synovial avec épanchement et hyper signaux musculaires en séquence T2 dans certains cas
- Ponction articulaire : liquide visqueux, inflammatoire, riche en polynucléaires.

CLINIQUE : MANIFESTATIONS ARTICULAIRES ET MUSCULAIRES

- Kyste poplitée avec rupture de kyste possible
- Quelques observations d'association avec atteinte sacro iliaque ou SPA
- Ostéonécrose chez des patients sous corticothérapie orale

Atteinte musculaire rare

- Myalgies diffuses ou prédominantes aux muscles proximaux
- Myosite vraie possible
- CPK rarement augmentés (discuter si élevés des myopathies en diagnostic différentiel)

CLINIQUE : MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES

Atteinte ophtalmologique dans 40 à 70% des cas

- Chambre antérieure et/ou postérieure peuvent être touchées
- Uvéite à hypopion non granulomateuse
- Hyalites fréquentes (85 à 90% des cas)
- Vasculite rétinienne occlusive et œdémateuse qui conditionne le pronostic visuel (atteinte des vaisseaux de tout calibre et surtout les veines périphériques)
- *Angiographie à la fluorescéine* : foyers de rétinite ou lésions de rétinites nécrosantes possibles
- Atteinte neurologique avec retentissement oculaire : paralysies oculomotrices, oedème papillaire avec HTIC sur thrombophlébite, papillite.

- ➡ Poussées récidivantes endo-oculaire avec destruction progressive de la rétine pouvant conduire à : cécité, cataracte, hypertonie oculaire
- ➡ Régression des lésions incomplète sous traitement

CLINIQUE : MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

Atteintes neurologiques dans 5 à 10 % des cas

- Plus fréquent chez l'homme, vers la quatrième décennie ou 10 ans après le début des symptômes
- Lésions inflammatoires : méningo-encéphalite aseptique et vasculite cérébrale
- Lésions nécrotiques secondaires à des thromboses vasculaires
- Altérations neuronales : chromatolyse, gliose, démyélinisation modérée
- *PL* : méningite lymphocytaire et hyperprotéinorapchie possibles
- *IRM cérébrale* : hypersignaux diffus très évocateur s'ils siègent au niveau de tronc cérébral

CLINIQUE : MANIFESTATIONS VASCULAIRES

- **Thromboses veineuses (30% des cas)**
 - Thromboses veineuses superficielles
 - Thromboses veineuses profondes : veines de gros calibres souvent (veine cave, ilio fémorales, Budd Chiari, cérébrales)
 - Pas d'anomalie authentique de l'hémostase
 - Potentiel emboligène certain mais moindre qu'une thrombophlébite idiopathique
- **Atteintes artérielles (3 à 5% des cas) :**
 - Anévrisme : vaisseaux pulmonaire, aorte, artères périphériques (membres inférieurs surtout) avec risque de rupture
 - Risque d'anévrisme au point de ponction en cas d'artériographie ! (nécessité d'exploration non traumatique : angio IRM, PET scanner ?)
 - Thromboses artérielles

CLINIQUE : MANIFESTATIONS CARDIAQUES

- **Atteinte des 3 tuniques cardiaques possible**
 - Endocardite avec valvulopathie aortique ou mitrale, endocardite fibroblastique avec parfois thrombus intra cavitaire
 - Péricardites inaugurales parfois et souvent récidivantes
 - Atteinte coronaire avec anévrysme et thrombose (complicquée d'infarctus du myocarde, hémopéricarde, mort subite)

CLINIQUES : MANIFESTATIONS GASTRO-INTESTINALES

- **Atteinte gastro intestinale dans 5 à 30 % selon les séries**
 - Ressemble aux lésions de rectocolite hémorragique ou de maladie de Crohn
 - Signes fonctionnels aspécifiques (diarrhées, rectorragies, ballonnement, ...)
 - *Radiologiquement* : Epaissement des plis muqueux, dilatation segmentaire du grêle avec stase
 - *Coloscopie* : pas d'aspect endoscopique ou radiologique propre : ulcérations aphtoïdes souvent peu nombreuses, étendues en profondeur et de localisation iléo caecale
 - *Histologie* : lésions inflammatoires non spécifique sans granulome

CLINIQUE : AUTRES MANIFESTATIONS

- **Atteinte pulmonaire**
 - Infiltrats avec ou sans pleurésie ou hémoptysie
 - Embolie pulmonaire
 - Atteinte vasculaire pulmonaire (anévrisme, thromboses, vasculite)
 - Infections opportunistes liées aux traitements
- **Atteinte rénale (exceptionnelle)**
 - Néphropathie amyloïde
 - Complications liées à thromboses des artères ou veines rénales

DIAGNOSTIC

- Groupage HLA : intérêt académique mais pas diagnostic (tous les patients atteints de la maladie ne seront pas porteurs et tous les porteurs ne seront pas malades)
- Anomalies biologiques aspécifiques au bilan : syndrome inflammatoire avec élévation de la CRP, cryoglobulinémie associée possible
- Evaluation ophtalmologique et cardiaque systématique pour recherche atteinte infra clinique
- Restes des examens orientés selon la clinique
- Intérêt du PET scanner dans l'évaluation d'une atteinte artérielle diffuse ?

Diagnostic sur un faisceau d'arguments cliniques avec l'aide du test de pathergie cutanée et de l'histologie

DIAGNOSTIC

Critères diagnostiques du groupe international d'étude sur la maladie de Behçet 2013

Aphtes buccaux	2 points
Aphtes génitaux	2 points
Atteinte oculaire	2 points
Atteinte cutanée	1 point
Atteinte vasculaire	1 point
Atteinte neurologique	1 point
Pathergy test positif	1 point

Maladie de Behçet retenue si score $\geq$ ou = à 4 points

TRAITEMENTS : ATTEINTE DERMATOLOGIQUE

Traitements des lésions dermatologique (si isolées !)

(Si atteinte d'organe : traitements systémiques aussi efficace sur l'atteinte dermatologique)

- Eviter les aliments aphtogènes (épices, sodas, vinaigre, citron, alcool...)
- Détartrage une fois par an
- Aphtes peu invalidants : traitements locaux
 - Antiseptique locaux (éviter ceux avec de l'alcool !)
 - Anesthésiques locaux, antalgiques locaux
 - Protecteur/cicatrisant (notamment Sucralfate)
 - Corticoïdes locaux en 2^{ème} intention

➡ En gels, comprimés à sucer, ou bains de bouche !

TRAITEMENTS : ATTEINTE DERMATOLOGIQUE

- Aphthose invalidante
 - **Colchicine** en première intention 1 à 2 mg par jour : diminution taille et durée des aphtes (attention aux effets secondaires digestifs à type de diarrhée et aux interactions médicamenteuses notamment contre-indication aux macrolides)
 - **Thalidomide** si atteinte sévère en 2ème intention (aussi efficace sur les lésions cutanées type pseudo-folliculite) : 100 mg par jour initialement (attention effets secondaires : tératogénicité, somnolence, neuropathie, prise de poids, amenorrhée, impuissance, thromboses)
- **Aprémilast (OTEZLA)** en 2ème intention : bons résultats dans une étude de phase 3 randomisée sur réduction des aphtes et des récurrences
(Gülen Hatemi, Alfred Mahr, Yoshiaki Ishigatsubo et al. : Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behçet's Syndrome. N Engl J Med 2019; 381:1918-1928)

TRAITEMENTS: ATTEINTE DERMATOLOGIQUE

- Atteinte cutanéomuqueuse invalidante réfractaire (en 3^{ème} intention)
 - **Interferon alpha** : ne pas associé à l'azathioprine (risque de myélosuppression, à éviter chez les patients aux antécédents de dépression ou maladies psychotiques), efficace sur atteinte cutanée et muqueuse
 - **Azathioprine** : pour les atteintes cutanées et muqueuses sévères
 - **Ustekinumab** : serait efficace dans les atteintes cutanées réfractaires
 - **Anti TNF alpha** : Etanercept ou Adalimumab pour l'atteinte cutanée
 - **Autres** (non cités dans le PNDS, cas rapportés avec efficacité sur atteinte muqueuse) : Cyclosporine, Disulfone, Anti IL1, méthotrexate

TRAITEMENTS : ATTEINTE SYSTÉMIQUE

- **Atteinte articulaire**

- 1^{ère} ligne : AINS, infiltrations, Colchicine, CTC courte cure
- 2^{ème} ligne : Methotrexate, Azathioprine
- 3^{ème} ligne : Anti TNF alpha

- **Atteinte oculaire**

- Uvéite Antérieure isolée : Collyres corticoïdes +/- cycloplégiques +/- hypotonisants. Hypopion : Corticoïdes oraux.
Mauvais pronostic (homme jeune, forme récidivante): Azathioprine per os
- Uvéite postérieure : Corticothérapie générale + immunosuppresseurs (Formes peu sévères : Azathioprine ou Ciclosporine per os, Formes sévères : anti-TNF α (infliximab IV, adalimumab SC) ou INF α)

TRAITEMENTS : ATTEINTE SYSTÉMIQUE

- **Système nerveux central**
 - Parenchymateuse : Corticothérapie générale
Forme grave : Ciclophosphamide IV ou anti-TNF α
Forme modérée (score de Rankin < 2) : Azathioprine ou Méthotrexate
Si méningite isolée : Corticothérapie générale seule en première intention
 - Extra-parenchymateuse (thrombophlébite cérébrale) : Corticothérapie générale et anticoagulation efficace
Si rechute : Azathioprine

TRAITEMENT : ATTEINTE SYSTÉMIQUE

- **Thrombose veineuse aigue profonde**

- Formes sévères : (VCI, Budd-Chiari...): Corticothérapie générale, cyclophosphamide IV ou anti-TNF α), anticoagulation efficace prolongée
- Formes non sévères (des extrémités ..): Corticothérapie générale et anticoagulation efficace (durée de 3 à 6 mois)
- Formes récidivantes: Azathioprine ou anti-TNF α

- **Atteintes artérielles**

- Prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires (arrêt du tabac...)
- Formes sévères (anévrismes AP,Aorte et/ou anévrismes multiples...): Corticothérapie générale, Cyclophosphamide IV ou anti-TNF α .
- Formes moins sévères (anévrismes périphériques) : Corticothérapie générale et Azathioprine
- Si symptomatique: chirurgie ou radiologie interventionnelle toujours entourée du traitement médical immunosuppresseur

TRAITEMENT : ATTEINTE SYSTÉMIQUE

- **Tube digestif**
 - Documenter l'atteinte digestive par endoscopie et/ou imagerie
 - Eliminer les ulcérations induites par les AINS ou d'origine infectieuse
 - Corticothérapie générale et Azathioprine ou 5-ASA ou thalidomide
 - Dans les formes sévères, indication à un traitement par anti-TNF

SUIVI EFFICACITÉ

Suivi clinique pour les lésions dermatologiques

Score d'activité global « BD current activity form » (de 0 à 12)

Score de qualité de vie « Behçet's Disease Quality of Life scale » de 0 à 30

CONCLUSION

- Maladie hétérogène pouvant toucher beaucoup d'organes avec implication de facteurs génétiques
- Symptomatologie cutanée parfois au premier plan et parfois très invalidante !!
- Diagnostic clinique avec l'aide du test de pathergie cutané
- Intérêt des biothérapies dans l'approche thérapeutique

BIBLIOGRAPHIE

Isabelle Kone-Paut, Stéphane Barete, Bahram Bodaghi, et al : Protocole National de Diagnostic et de Soins Maladie de Behçet 2019

Maria Antonieta Rios Scherrer, Vanessa Barreto Rocha, Lucas Campos Garcia : Behçet's disease: review with emphasis on dermatological aspects. Anais Brasileiros de dermatologia 2017 ; 92(4) : 452-64

Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, et al : Behçet's disease pathophysiology : a contemporary review. Auto Immun Highlights 2016 ; 7(1) : 4

Varol A, Seifert O, Anderson CD : The skin pathergy test : innately useful. Archive for Dermatological Research 2010 ; 302 : 155-168

BIBLIOGRAPHIE

Saleh Z, Arayssi T: Update on the therapy of Behçet disease. Therapeutic Advances in Chronic Diseases 2014 ; 5 : 112-34.

Adrien Mirouse, Stéphane Barete, Jean-Benoit Montfort, et al : Ustekinumab for Behçet's disease. Journal of Autoimmunity 2017 ; 82 : 41-46

Gülen Hatemi, Alfred Mahr, Yoshiaki Ishigatsubo et al. : Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behçet's Syndrome. N Engl J Med. 2019; 381:1918-1928