

Maladie de Behçet : d'Hippocrate aux antagonistes du TNF- α

Rev Med Suisse 2008; 4: 1045-54

J.-P. Zuber
P.-A. Bart
A. Leimgruber
F. Spertini

Drs Jean-Philippe Zuber,
 Pierre-Alexandre Bart et
 Annette Leimgruber
 Pr François Spertini
 Service d'immunologie et d'allergie
 Département de médecine
 CHUV, 1011 Lausanne
 jean-philippe.zuber@chuv.ch

Behçet's disease : from Hippocrates to TNF- α -blockers

Behçet's disease is a systemic vasculitis affecting small and large vessels (arteries, veins, veinules), characterized by recurrent oral ulcerations, genital ulcerations, inflammation of the eye and skin lesions. It can also involve articulations, central nervous system and gastro-intestinal tract. The etiology of this disease is still unknown, but the most largely discussed hypothesis is that of an important inflammatory response triggered by an infectious agent in a genetically susceptible host. The diagnostic is based on clinical elements, because no specific diagnostic test exists. The treatment of Behçet's disease is depending on the clinical involvement and has been enlarged in recent years by TNF- α -blockers which constitute undoubtedly an important progress in the management of this complex disease.

La maladie de Behçet est une vasculite systémique touchant les petits et grands vaisseaux, caractérisée par des aphtes buccaux récidivants, des ulcères génitaux, une inflammation oculaire et des lésions cutanées. Les articulations, le système nerveux central (SNC) et le tractus gastro-intestinal peuvent aussi être touchés. L'étiologie de cette affection est inconnue, mais l'hypothèse pathogénique la plus répandue est celle d'une réponse inflammatoire importante déclenchée par un agent infectieux chez un hôte avec une prédisposition génétique. Le diagnostic est clinique, étant donné qu'il n'y a aucun test diagnostique spécifique. Le traitement de cette affection, qui dépend de l'atteinte clinique, s'est enrichi ces dernières années par l'apport des anti-TNF- α qui constituent sans doute un progrès dans la prise en charge de cette affection.

INTRODUCTION

La maladie de Behçet est une vasculite multisystémique caractérisée par des aphtes buccaux récidivants, des ulcères génitaux, une atteinte inflammatoire oculaire, des lésions cutanées et une atteinte fréquente des articulations. Le système nerveux central, le tractus gastro-intestinal et les vaisseaux sont moins fréquemment touchés, mais leur atteinte peut donner lieu à des complications vitales. Cette vasculite peut toucher les vaisseaux de toutes tailles (artères de petit, moyen et grand calibre, veinules, veines) dans de multiples organes. La maladie de Behçet n'est généralement pas une maladie inflammatoire chronique persistante, mais plutôt une maladie caractérisée par des poussées inflammatoires aiguës récurrentes.¹ Comme beaucoup de pathologies immunologiques, cette affection est rare. Toutefois, nous sommes régulièrement confrontés à des patients atteints d'une maladie de Behçet. Étant donné que cette affection peut toucher de multiples organes, des médecins de plusieurs spécialités (généralistes, internistes, immunologues, rhumatologues, ophtalmologues, dermatologues, neurologues, gastroentérologues) peuvent y être confrontés. Par ailleurs, un retard dans le diagnostic et la prise en charge peut avoir des répercussions graves pour les patients. En ce sens, il nous paraît utile de faire le point sur cette affection. Dans cette revue, nous aborderons en particulier les manifestations cliniques, la pathogenèse, le diagnostic et la prise en charge de cette affection, en mettant l'accent sur les nouvelles thérapeutiques qui ont vu le jour ces dernières années.

HISTORIQUE

La première description de ce que nous appelons à l'heure actuelle la maladie de Behçet a probablement été faite par Hippocrate il y a 2500 ans, qui, dans son œuvre «Epidemion» (troisième livre), décrit une maladie endémique en Asie mineure, caractérisée par des *ulcérations aphteuses*, des *défluxions des parties génitales* et une *atteinte ophtalmique aqueuse de caractère chronique faisant perdre la vue à de nombreuses personnes*.² Il n'y eu plus ensuite de description de cette maladie



dans la littérature médicale jusqu'au XX^e siècle où Hulusi Behçet, dermatologue grec, qui donna son nom à cette affection, décrit en 1937 la classique triade comportant hypopion, aphtose buccale et génitale.³ Certains appellent cette affection maladie d'Adamantiades-Behçet en référence au médecin grec Adamantiades qui décrit cette affection six ans plus tôt que Hulusi Behçet.⁴

ÉPIDÉMIOLOGIE

La distribution géographique de la maladie de Behçet est particulière, puisqu'on la rencontre surtout le long de la Route de la Soie, entre l'Asie de l'Est et les pays du bassin méditerranéen. La Turquie est le pays avec la prévalence la plus élevée au monde avec 110-420 cas/100 000 habitants. La prévalence est de 13-20 cas/100 000 habitants dans des pays tels que le Japon, la Corée, la Chine, l'Iran et l'Arabie Saoudite, et de 1-2/100 000 en Angleterre et aux États-Unis.⁵ En Suisse romande, l'incidence a été évaluée dans une étude à 0,65 cas/100 000 personnes/année,⁶ ce qui est superposable à l'incidence observée dans d'autres pays non endémiques. Dans cette étude, la majorité des patients était issue du bassin méditerranéen (59,2%), mais une part importante (33,3%) était originaire de Suisse. A Berlin, la prévalence parmi les habitants originaire de Turquie était de 21/100 000, donc nettement au-dessous de ce qui est observé en Turquie, mais nettement plus élevée que celle retrouvée dans la population autochtone allemande.⁷ Ce genre d'observation épidémiologique, retrouvé dans d'autres parties du monde (par exemple : chez les Japonais de Hawaï), suggère déjà que des facteurs génétiques et environnementaux contribuent au développement de la maladie. La maladie de Behçet se développe en général à l'âge adulte et est rare pendant l'enfance. A l'est du bassin méditerranéen, cette affection touche plus souvent les hommes que les femmes, au contraire de ce qui est observé en Asie.

PATHOGENÈSE

L'étiologie de la maladie de Behçet reste inconnue à ce jour, mais l'hypothèse la plus répandue est qu'une réponse inflammatoire importante est élicitée par un agent infectieux chez un hôte génétiquement susceptible. Histologiquement, la maladie est caractérisée par une infiltration de lymphocytes et de neutrophiles dans les organes touchés. 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 élicitent, 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.⁸ Ces neutrophiles activés sont en partie responsables des dégâts tissulaires observés. Il est admis que cette réponse pathologique survienne chez un hôte génétiquement prédisposé. Le gène ayant l'association génétique la plus forte avec la maladie de Behçet est le HLA-B 51, gène faisant partie des gènes du CMH de clas-

se I. En effet, jusqu'à 81% des patients d'origine asiatique avec une maladie de Behçet ont cet allèle. Au Japon, l'incidence de HLA-B 51 est significativement plus élevée parmi les patients avec une maladie de Behçet que parmi ceux qui n'ont pas cette maladie (55% versus 10-15%). Toutefois, dans les pays occidentaux, seuls 13% des patients d'origine caucasienne sont porteurs de cet allèle. Ainsi, on peut dire que cet allèle augmente de façon considérable le risque d'avoir cette maladie dans les pays où cette affection est fréquente, mais pas dans la population autochtone des pays occidentaux.¹ D'autres gènes conférant une prédisposition génétique à la maladie de Behçet ont été étudiés (MICA, MICB en particulier). Certains allèles de MICA (MICA-A6, MICA A-9) semblent être associés à une augmentation du risque de développer une maladie de Behçet, mais cela résulterait en fait d'un déséquilibre de liaison entre MICA-A6 respectivement MICA-A9 et HLA-B 51.⁹ MICB ne semble par contre pas associé à la maladie de Behçet.¹⁰ L'hyperexpression de la molécule d'adhésion ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*) pourrait contribuer au recrutement des neutrophiles. Par ailleurs, une augmentation de la concentration du NO (oxyde nitrique) a été décrite dans différents tissus au cours de la maladie de Behçet, ce qui pourrait inhiber la migration des neutrophiles au sein des lésions inflammatoires liées à la maladie de Behçet en entraînant la persistance in situ de ces cellules activées.⁹ La figure 1 résume la pathogenèse de la maladie de Behçet telle que l'on se la représente à l'heure actuelle.

PATHOLOGIE

La lésion histopathologique commune à tous les organes atteints par la maladie de Behçet (sauf l'aphtose bipolaire et certaines manifestations cutanées telles que l'érythème noueux et la pseudofolliculite) est une vasculite, touchant les artères de toutes tailles, les veinules et les veines. Les lésions sont caractérisées par une infiltration lymphocytaire et monocyttaire périvasculaire, avec ou sans dépôt de fibrine dans la paroi vasculaire, et éventuellement associée à une nécrose tissulaire.⁵ On peut aussi observer une infiltration significative par des neutrophiles, surtout dans les lésions précoces.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Symptômes constitutionnels

En plus de l'atteinte spécifique des différents organes cités ci-dessous, beaucoup de patients présentent des symptômes non spécifiques, particulièrement une fatigue et un malaise généralisé, avec ou sans fièvre et perte pondérale. La maladie de Behçet peut aussi se présenter initialement comme une fièvre périodique isolée.

Manifestations cutanéomuqueuses

Les *aphtes buccaux récidivants* constituent en général un symptôme initial et sont mis en évidence pratiquement chez tous les patients à un moment donné de leur évolution. Ils constituent d'ailleurs le critère obligatoire de cette affection (cf. chapitre *diagnostic*). Ils peuvent toucher les gencives, la langue, les muqueuses labiales et buccales. La

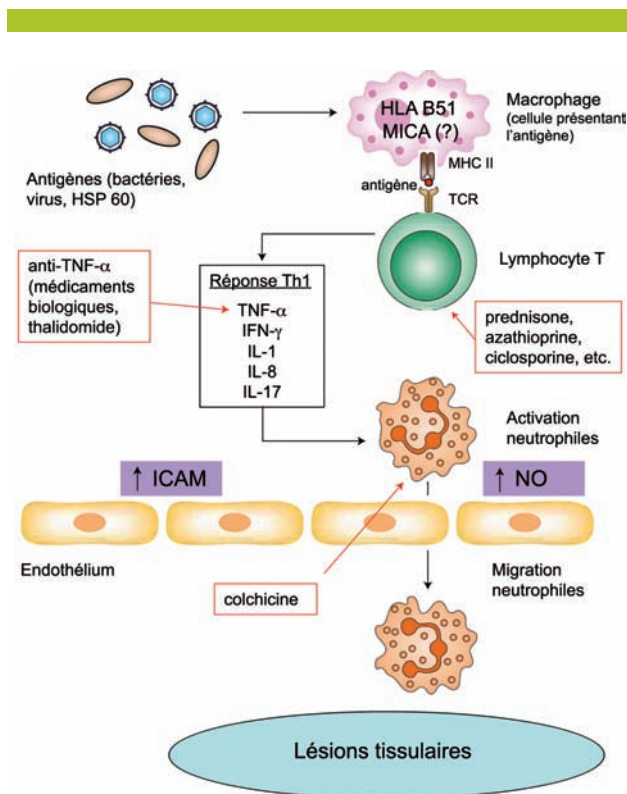


Figure 1. Modèle hypothétique de la pathogenèse de la maladie de Behçet

Sous l'influence d'antigènes viraux et de bactéries, et dans le cadre d'une prédisposition génétique, se produit une stimulation Th1 qui induit une activation des neutrophiles et des cellules endothéliales, aboutissant à des lésions tissulaires.

Les différentes classes de médicaments utilisés dans la maladie de Behçet ainsi que leurs cibles thérapeutiques sont indiquées par les cadres rouges. TCR: T cell receptor; HSP: heat shock protein 60; MHC II: molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II; TNF- α : tumor necrosis factor α ; IFN- γ : interféron- γ ; IL: interleukine; ICAM-I: intercellular adhesion molecule-I; NO: oxyde nitrique.

lésion typique est ronde, comportant un bord érythémateux et bien délimité, avec une surface couverte d'une pseudomembrane blanche-jaunâtre, correspondant à de la fibrine (figure 2).

Les *ulcères génitaux* surviennent sur le scrotum et le pénis chez les hommes, et sur la vulve chez les femmes. Ils sont douloureux et en général plus étendus et plus profonds que les ulcères buccaux. Ces lésions génitales laissent en général des cicatrices. Il vaut donc la peine de rechercher de façon active des cicatrices génitales chez un patient chez qui l'on suspecte le diagnostic de maladie de Behçet, puisque l'atteinte génitale constitue l'un des critères de cette affection.

Les *autres manifestations cutanées* comportent l'érythème noueux, la pseudofolliculite (pustule non centrée par un follicule pileux), les nodules acnéiformes, les thrombophlébites superficielles migratoires et l'hyperréactivité cutanée aspécifique aux agressions de l'épithélium (qu'il s'agisse d'injections, d'éraflures superficielles ou d'intra-dermoréactions à des antigènes variés). Cette hyperréactivité cutanée est à l'origine du test pathergique, qui cons-



Figure 2. Aphtes de la muqueuse labiale chez un patient atteint de la maladie de Behçet

titue un critère diagnostique mineur. Ce test est considéré comme positif si, 24-48 heures après la piqûre de la face antérieure de l'avant-bras par une aiguille de taille 21G, une papule ou une pustule apparaît au site de ponction.

Atteinte oculaire

Dans la maladie de Behçet, les lésions oculaires peuvent toucher la chambre antérieure et/ou la chambre postérieure. L'atteinte oculaire est la première manifestation de la maladie de Behçet chez environ 10% des patients, mais elle apparaît en général après les ulcérations orales. Les patients avec des lésions oculaires ont des symptômes variables, incluant une vision trouble, des douleurs oculaires, une photophobie, une larmimation exagérée, une rougeur oculaire.

L'uvéite antérieure à hypopion peut être fugace et cliniquement quiescente. Elle peut n'être visible qu'à l'examen à la lampe à fente. Des attaques répétées peuvent mener à des altérations structurales telles que déformation de l'iris, synéchies du cristallin et hypertension oculaire par trouble de l'écoulement de l'humeur aqueuse.

Le problème oculaire le plus sérieux chez des patients avec une maladie de Behçet est l'atteinte du segment postérieur (rétine). Celle-ci se manifeste en général par une diminution de l'acuité visuelle, sans douleur oculaire associée. La lésion principale est une vasculite artérielle et veineuse avec des périphlébites tendant à l'obstruction tant des veines que des artères. Durant la phase aiguë, l'examen ophtalmologique peut révéler des lésions rétinienues hémorragiques et exsudatives, et une infiltration cellulaire du vitré. L'angiographie à la fluorescéine peut montrer des zones de fuite (liées à une augmentation de la perméabilité), des dilatations capillaires ainsi que des zones d'obstruction.

Atteinte articulaire

L'atteinte articulaire est fréquente puisque dans la plupart des séries elle survient chez > 50% des cas.¹ Elle est souvent précoce et peut précéder de plusieurs années les autres manifestations. Il s'agit d'arthralgies et/ou d'une arthrite qui peuvent se manifester sous diverses formes: mo-

noarthrite, oligoarthrite ou polyarthrite touchant surtout les grosses articulations (genoux, poignets, chevilles, coudes). Une sacro-iliite peut survenir, en particulier chez les patients avec un HLA-B 27, mais la probabilité d'avoir une sacro-iliite n'est pas augmentée par rapport à une population sans maladie de Behçet.¹¹ L'atteinte articulaire est souvent récidivante et asymétrique. Des atteintes articulaires destructives surviennent rarement et les radiographies sont souvent normales, avec rarement des érosions ostéo-cartilagineuses ou de minimes pincements. La ponction articulaire, effectuée dans la phase aiguë, met en évidence un liquide articulaire inflammatoire, riche en polynucléaires notamment.

Atteinte neurologique

L'atteinte neurologique du SNC survient chez 10-20% des patients avec une maladie de Behçet. Elle est la cause d'une morbidité importante et entraîne un risque de mortalité estimé à 5-10%. L'atteinte neurologique peut revêtir diverses formes: méningite ou méningo-encéphalite, atteinte du parenchyme cérébral, thrombose veineuse centrale, rarement atteinte vasculitique des artères à destinée cérébrale.

La survenue d'une *méningite aseptique* ou d'une *méningo-encéphalite* au cours d'une maladie de Behçet se présente en général sous la forme d'un tableau de céphalées fébriles associé à un syndrome inflammatoire biologique. Le diagnostic peut être fait par la ponction lombaire qui montre en général une pléocytose et une hyperprotéinorachie.

L'atteinte du *parenchyme cérébral* touche avec prédilection le tronc cérébral (figure 3), mais peut aussi toucher les ganglions de la base, la substance blanche périventriculaire ou la moelle épinière. Cliniquement, on observe souvent

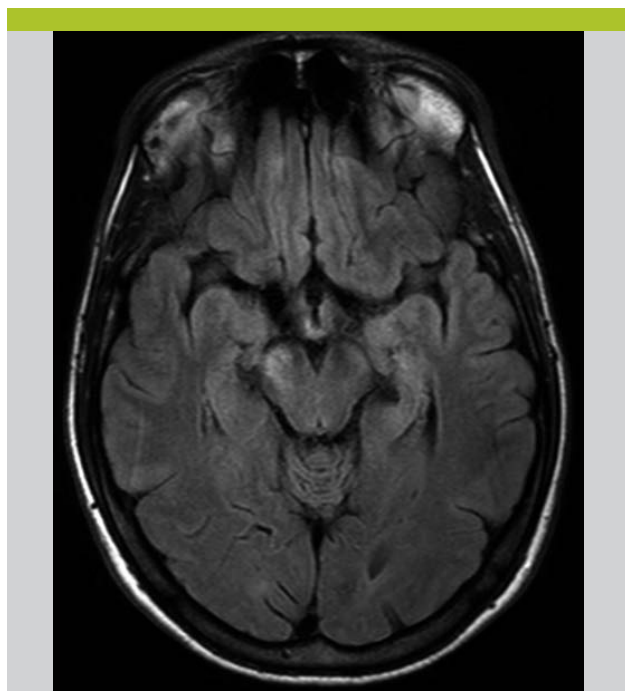


Figure 3. AVC pontique droit aigu chez un patient avec un neuro-Behçet

un syndrome cortico-spinal uni ou bilatéral, une ataxie, des troubles du comportement, parfois un tableau de démence. L'installation se fait de façon aiguë ou subaiguë en quelques jours, parfois précédée d'un tableau de méningite aseptique.

Les *thromboses veineuses cérébrales* se manifestent par un tableau d'hypertension intracrânienne avec céphalées et œdème papillaire.

Dans la plus grande série de patients avec neuro-Behçet publiée à ce jour,¹² il y avait une période moyenne de cinq à six ans entre le début des symptômes non neurologiques et l'apparition de symptômes ou signes neurologiques. Néanmoins, les symptômes neurologiques peuvent apparaître de façon concomitante (7,5%) ou précéder (3%) les symptômes non neurologiques.

Atteinte digestive

Les symptômes cliniques en relation avec une atteinte digestive dans la maladie de Behçet sont variés et comportent l'anorexie, les nausées et vomissements, la dyspepsie, les diarrhées et les douleurs abdominales. L'endoscopie peut révéler une inflammation muqueuse segmentaire et des ulcérations aphthoïdes touchant le plus souvent l'iléon, le cæcum et le côlon ascendant (figure 4). Les strictures sont rares, mais une inflammation transmurale et des fistules sont fréquemment observées. L'atteinte digestive de la maladie de Behçet présente donc beaucoup de similitudes avec les maladies inflammatoires de l'intestin, la maladie de Crohn en particulier.

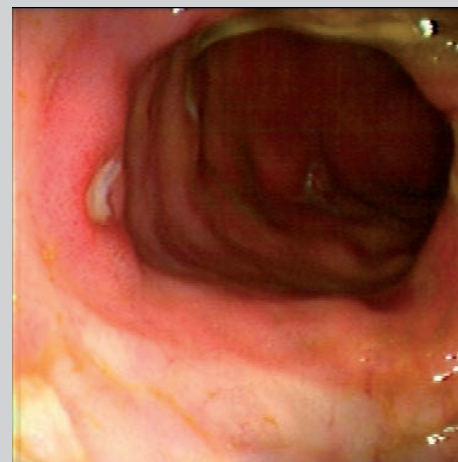


Figure 4. Multiples lésions aphthoïdes situées au niveau de l'iléon chez une patiente présentant un entéro-Behçet

Atteinte vasculaire

L'atteinte vasculaire de la maladie de Behçet peut se manifester par des thromboses veineuses profondes (TVP), des thrombophlébites superficielles, des anévrysmes artériels et des thromboses artérielles.

L'atteinte *veineuse* est la plus fréquente et peut aboutir à la fois à des TVP et des thrombophlébites superficielles. Les atteintes veineuses les plus graves sont constituées



par les thromboses des veines cave supérieure et inférieure, des sinus cérébraux et des veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari).

L'atteinte artérielle est observée dans 3-5% des cas et peut se manifester à la fois par des anévrismes artériels et des thromboses artérielles. Les anévrismes des artères pulmonaires sont très caractéristiques de la maladie de Behçet, mais les anévrismes peuvent toucher toutes les artères. Les particularités de l'atteinte artérielle sont une association fréquente à des TVP, l'atteinte simultanée de plusieurs artères (figure 5), l'association concomitante d'anévrismes et de thromboses, le déclenchement de l'atteinte artérielle par des gestes invasifs sur les artères (artériographie, gazométrie artérielle, biopsie pulmonaire, pontage artériel) et une mortalité élevée (20%), dans une maladie où le pronostic vital est rarement engagé.¹³



Figure 5. Multiples anévrismes (sous-clavier gauche, carotide commune droite, carotide interne droite) chez un patient présentant un vasculo-Behçet

Atteinte rénale

L'atteinte rénale dans la maladie de Behçet est classiquement considérée comme exceptionnelle. Néanmoins, une publication récente¹⁴ rapporte la présence d'une atteinte rénale chez 159 patients atteints d'une maladie de Behçet: une amyloïdose de type AA était présente chez 69 patients, une glomérulonéphrite chez 51 patients, une maladie vasculaire rénale (surtout des anévrismes artériels) chez 35 patients et une néphrite interstitielle chez 4 patients.

Atteinte d'autres organes

L'atteinte cardiaque est rare dans la maladie de Behçet. Elle peut se caractériser par une péricardite, une myocarde, une vasculite coronarienne, des troubles du rythme cardiaque ou une atteinte valvulaire.

L'atteinte testiculaire et épидидymaire (orchi-épidymite) peut survenir au cours d'une maladie de Behçet, mais sa fréquence est diversement appréciée (5-30%).

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Les examens de laboratoire ne sont pas spécifiques. La formule sanguine complète montre fréquemment une anémie inflammatoire modérée et une neutrophilie chez environ 15% des patients. Les marqueurs non spécifiques de l'inflammation (VS, CRP) sont souvent augmentés dans la phase aiguë de la maladie, mais peuvent être tout à fait normaux en présence même d'une aphtose bipolaire, d'une atteinte oculaire ou d'une atteinte neurologique active. Les autoanticorps, tels que les anticorps antinucléaires, le facteur rhumatoïde et les ANCA sont en général négatifs. La typisation HLA n'est en général pas utile pour le diagnostic au vu de son manque de sensibilité et de spécificité.

DIAGNOSTIC

Il n'y a aucun test de laboratoire spécifique de la maladie de Behçet et le diagnostic de cette affection repose sur une base clinique. Actuellement, on se réfère aux critères internationaux publiés en 1990 (tableau 1).¹⁵ Ces critères requièrent comme critère obligatoire la présence d'une aphtose buccale (au moins 3 x/année), associé à au moins deux critères parmi lesquels on trouve les ulcérations génitales récurrentes, les lésions oculaires, les lésions cutanées et le test pathergique positif. Récemment, ces critères de classification ont été révisés (tableau 2). Ces nouveaux critères, appliqués sur un vaste nombre de patients (2556) et de nombreux contrôles négatifs, permettent d'améliorer à la fois la sensibilité (évaluée à 94,8%) et la spécificité (évaluée à 91,8%) du diagnostic de la maladie de Behçet.¹⁶ En pratique courante, et en considérant un patient donné, il faut rester critique vis-à-vis de ces critères. Ils ne tiennent en particulier pas compte de la pré-

Tableau 1. Critères de classification de la maladie de Behçet, proposés par l'International study group for Behçet's disease¹⁵

- **Aphtose buccale récidivante**
 - 3 types : majeur, mineur, herpétiforme
 - ≥ 3 poussées/an
 - observée par un médecin ou le patient
- + au moins deux des critères suivants :
- **Ulcérations génitales récidivantes ou lésions cicatricielles**
 - observées par un médecin ou le patient
- **Lésions oculaires**
 - uvéite antérieure, uvéite postérieure, hyalite à la lampe à fente ou vasculite rétinienne observées par un ophtalmologue
- **Lésions cutanées**
 - érythème noueux, pseudofolliculite, lésions papulo-pustuleuses ou nodules acnéiformes observés par un médecin en dehors de l'adolescence ou d'un traitement corticoïde
- **Test pathergique cutané positif**
 - lu par un médecin après 24-48 heures



Tableau 2. Nouveaux critères de classification de la maladie de Behçet¹⁶

Diagnostic établi si ≥ 3 points positifs.

Aphthose orale	1 point (critère obligatoire)
Aphthose génitale	2 points
Lésions cutanées	1 point
Atteinte oculaire	2 points
Test pathergique positif	1 point

sence de plusieurs manifestations cliniques fréquentes et importantes de la maladie de Behçet, et en particulier des manifestations articulaires, neurologiques et digestives. Il ne nous arrive donc pas rarement de considérer qu'un patient puisse avoir une présentation de type maladie de Behçet, même s'il ne présente pas les critères requis dans les classifications mentionnées ci-dessus, en tenant compte d'autres manifestations cliniques évocatrices de cette affection. La valeur diagnostique du test pathergique est très variable en fonction de l'origine ethnique. En effet, il est positif chez 60% des patients issus du Moyen-Orient,¹⁷ mais chez seulement 5% des patients caucasiens.¹⁸ Son aide diagnostique chez les patients d'origine occidentale est donc quasi nulle.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel varie beaucoup en fonction de la présentation clinique. L'aphthose buccale, présente chez pratiquement tous les patients atteints d'une maladie de Behçet, ouvre le diagnostic différentiel avec l'aphthose buccale bénigne récidivante, les lésions buccales induites par le virus herpès, les maladies inflammatoires de l'intestin (en particulier la maladie de Crohn), la maladie cœliaque, les ulcérations buccales telles que l'on peut les rencontrer dans le lupus érythémateux systémique, les maladies bulleuses avec atteinte de la cavité buccale (pemphigoïde, pemphigus vulgaire, pemphigoïde cicatricielle) et le lichen plan. Les ulcérations orales de la maladie de Behçet ne se distinguent ni cliniquement, ni histologiquement de l'aphthose buccale récidivante banale, à la différence près que les aphtes liés à la maladie de Behçet peuvent être plus étendus et survenir de façon plus fréquente. Le diagnostic d'une aphthose buccale est donc un diagnostic clinique et une biopsie de la muqueuse buccale en cas d'aphthose d'aspect cliniquement banal n'a donc pas de sens; elle sera par contre utile si l'on suspecte une maladie bulleuse et devra alors comprendre impérativement une analyse par immunofluorescence. La stomatite herpétique se présente en général sous un aspect clinique différent de celui de l'aphthose buccale avec des lésions érosives, parfois vésiculaires. En cas de doute, un frottis viral avec analyse par PCR permet d'en faire le diagnostic.

Beaucoup d'autres affections peuvent être associées à des manifestations cliniques telles qu'on peut les rencontrer dans la maladie de Behçet. Parmi ces affections, on peut citer:

- la sarcoïdose, qui peut se manifester par un érythème

nouveau, une uvéite et des arthralgies; cette affection ne comporte toutefois pas la présence d'ulcères génitaux; la RX thoracique peut, en cas d'atteinte pulmonaire, orienter le diagnostic vers cette affection.

- Le syndrome de Reiter peut être associé à des ulcérations orales et génitales, mais l'arthrite est en général érosive; par ailleurs l'urétrite et la sacro-iliite ne font pas partie des caractéristiques de la maladie de Behçet.

- La maladie de Crohn et la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH): des caractéristiques cliniques très similaires peuvent être communes entre la maladie de Behçet et ces deux affections inflammatoires si ces dernières sont associées à des manifestations extra-intestinales et que la maladie de Behçet manifeste une atteinte gastro-intestinale prédominante.

- La présence d'une fièvre périodique peut faire évoquer d'autres pathologies comme la fièvre méditerranéenne familiale, le TRAPS (*tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome*) et, chez l'enfant, le syndrome d'hyper-IgD ou le PFAPA (*periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis*).

- La présence d'une atteinte neurologique prédominante peut faire évoquer une sclérose en plaques.

TRAITEMENT

Il n'y a que peu d'études contrôlées, randomisées, concernant le traitement de la maladie de Behçet. Le traitement dépend beaucoup des manifestations cliniques et doit être individualisé. Chez les patients avec une atteinte multisystémique, une communication étroite entre les différents intervenants est nécessaire en vue d'optimiser le traitement du patient.

Manifestations cutanéomuqueuses

Lors d'une atteinte cutanéomuqueuse, le traitement devrait être adapté à la répercussion de cette atteinte sur la qualité de vie du patient.

Lors d'aphtes oraux rares et peu gênants, un traitement symptomatique par un stéroïde topique (par exemple: Kenacort A Orabase) peut être suffisant.

Si les aphtes sont fréquents, la colchicine, à un dosage de 1 mg/j (à augmenter éventuellement à 1,5 mg/j, voire 2 mg/j en fonction de l'efficacité clinique et de la tolérance), est largement utilisée. La colchicine agit par inhibition du chimiotactisme des neutrophiles (figure 1). Dans notre pratique quotidienne, la colchicine est souvent efficace et permet une nette diminution de la fréquence de l'aphthose buccale et génitale chez nombre de patients. Toutefois, son efficacité sur la prévention des ulcères buccaux n'a pas pu être démontrée dans une étude en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo.¹⁹ Cette étude a, par contre, montré l'efficacité de la colchicine dans la prévention de l'érythème noueux et des ulcères génitaux chez la femme.

En cas d'aphthose buccale ou génitale résistant au traitement corticoïde topique et à la colchicine, on peut avoir recours à la prednisone per os à faible dose (par exemple: 15 mg/j) avec un schéma rapidement dégressif sur deux à trois semaines.



En cas de lésions cutanéomuqueuses résistant aux traitements cités ci-dessus, un traitement par thalidomide, azathioprine, interféron- α et, dans des cas particulièrement résistants, par des anti-TNF- α peut être administré.

La thalidomide présente, outre un effet antiangiogénique utilisé dans le myélome multiple, un effet immunomodulateur en diminuant la synthèse de TNF- α par les monocytes (figure 1). Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo a démontré l'efficacité de la thalidomide dans la prévention des ulcérations buccales et génitales.²⁰ La problématique de cette molécule est bien sûr liée à sa tératogénicité (nécessité d'une contraception efficace), mais aussi au risque d'induire une neuropathie et des événements thromboemboliques.

L'efficacité de l'azathioprine²¹ et de l'interféron- α ²² sur la diminution de la fréquence et de la sévérité des ulcérations orales et génitales a été démontrée dans des études prospectives, en double aveugle et contrôlées par placebo.

En ce qui concerne les molécules inhibant l'action du anti-TNF- α , l'éta-nercept s'est avéré efficace dans une étude randomisée dans le traitement et la prévention des ulcères buccaux, des lésions nodulaires et papulo-pustuleuses, mais pas des ulcères génitaux.²³ Un traitement par éta-nercept ou infliximab pour le traitement des lésions muco-cutanées ne devrait être envisagé qu'après échec des autres traitements.²⁴

Atteinte oculaire

L'atteinte oculaire de la maladie de Behçet évolue souvent par poussées successives et peut aboutir à des atteintes irréversibles et à la perte de la vision. Malgré un traitement bien conduit, environ 25% des patients présentant une atteinte oculaire liée à la maladie de Behçet deviennent aveugles.²⁵ Le traitement vise à la fois à supprimer l'inflammation et à prévenir les récurrences.

L'uvéite antérieure isolée peut être traitée en général par des corticoïdes topiques associés à un mydriatique (par exemple : scopolamine) destiné à prévenir la formation de synéchies postérieures. Si l'uvéite antérieure n'est pas contrôlée par des corticoïdes topiques, un traitement de prednisone orale peut devenir nécessaire.

L'atteinte du segment postérieur (uvéite postérieure, vasculite rétinienne) doit être traitée impérativement par des stéroïdes par voie générale associés la plupart du temps d'emblée à de l'azathioprine. Une étude randomisée, contrôlée par placebo a en effet montré que l'azathioprine à un dosage de 2,5 mg/kg/j permettait de diminuer la fréquence des poussées d'uvéite antérieure, de stabiliser l'acuité visuelle et de diminuer l'incidence des atteintes oculaires nouvelles.²¹ Le *follow-up* de ces patients sur sept ans a montré l'effet bénéfique de l'azathioprine à long terme.²⁶

En cas d'atteinte oculaire sévère, un autre immunosuppresseur doit être ajouté. Pendant de nombreuses années, le traitement de choix a été représenté par la ciclosporine, actuellement plutôt remplacée par un anti-TNF- α (infliximab). Des études randomisées et contrôlées ont montré la capacité de la ciclosporine d'améliorer l'acuité visuelle²⁷ et de diminuer la fréquence et la sévérité des poussées oculaires.²⁸ Les principaux problèmes rencon-

trés avec la ciclosporine sont ses effets indésirables et en particulier l'HTA et la néphrotoxicité. Par ailleurs, un effet négatif possible de la ciclosporine sur l'atteinte neurologique de la maladie de Behçet est débattu (cf. *Traitement de l'atteinte du système nerveux central*).

De multiples études ouvertes et rétrospectives ainsi que de multiples *case reports* suggèrent que l'infliximab, un anticorps monoclonal anti-TNF- α , permet d'améliorer l'acuité visuelle, de prévenir les récurrences oculaires, et de diminuer les autres immunosuppresseurs.²⁹⁻³¹ Une revue récente sur l'utilisation des anti-TNF dans la maladie de Behçet suggère aussi la possibilité d'utiliser l'infliximab comme première ligne de traitement dans l'atteinte postérieure unilatérale sévère ou dans l'atteinte postérieure bilatérale.²⁴ En ce qui concerne les autres anti-TNF- α (éta-nercept, adalimumab), il n'existe pratiquement pas de données concernant leur utilisation dans l'atteinte oculaire de la maladie de Behçet, raison pour laquelle nous ne les utilisons pas à l'heure actuelle dans cette indication. A relever qu'une demande à l'assurance maladie doit impérativement être effectuée avant de débiter un traitement d'infliximab dans la maladie de Behçet car ce médicament n'est pas reconnu par l'OFAS dans cette indication.

Une seule étude randomisée et contrôlée²² et plusieurs études ouvertes rapportent des effets bénéfiques de l'interféron- α dans l'atteinte oculaire de la maladie de Behçet. Les coûts ainsi que les effets indésirables potentiels (cytopénies, fatigue, dépression) de ce type de traitement en font à notre avis seulement un traitement de second choix.

Atteinte articulaire

L'atteinte articulaire est rarement le premier déterminant du traitement. En effet, les symptômes articulaires sont souvent associés à d'autres manifestations qui dictent l'intensité du traitement. On utilise en première ligne la colchicine qui a montré son efficacité sur l'atteinte articulaire dans une étude randomisée, contrôlée et en double aveugle.¹⁹ Des symptômes articulaires résiduels peuvent être traités par des AINS. En cas de symptômes articulaires mal contrôlés par la colchicine, il y a lieu d'introduire des stéroïdes à petites doses (par exemple : prednisone 10 mg/j). Si des stéroïdes par voie orale doivent être administrés au long cours pour contrôler l'atteinte articulaire, il y a lieu de recourir à d'autres immunosuppresseurs (azathioprine,²¹ méthotrexate) à but d'épargne cortisonique. Il est rare de devoir utiliser un traitement de type anti-TNF- α (infliximab) pour une atteinte articulaire seule.

Atteinte du système nerveux central

Il n'y a pas d'étude contrôlée qui permettent de guider le traitement de l'atteinte du SNC dans la maladie de Behçet. L'atteinte parenchymateuse se traite en général par des bolus intraveineux de méthylprednisolone pendant trois à cinq jours, suivis par de la prednisone orale 1 mg/kg/j avec une diminution progressive des doses. On adjoint à ce traitement d'autres immunosuppresseurs, tels que le méthotrexate,³² l'azathioprine et dans des cas plus sévères le cyclophosphamide. Pour les cas résistants, on décrit l'utilité – dans des *case reports* – de l'infliximab^{33,34} et de l'éta-nercept.³⁵



Plusieurs études suggèrent que la ciclosporine, sur la base de sa neurotoxicité, pourrait jouer un rôle défavorable chez les patients atteints d'un neuro-Behçet.³⁶⁻³⁸ Toutefois, il a été suggéré qu'un biais de sélection pourrait jouer un rôle, étant donné que les patients avec des symptômes oculaires plus sévères ont reçu de la ciclosporine. Toujours est-il que les auteurs des recommandations récentes de l'EULAR (European league against rheumatism) concernant le traitement de la maladie de Behçet³⁹ proposent de ne pas administrer de ciclosporine chez des patients avec une atteinte neurologique, mais pensent que la ciclosporine peut toujours être utilisée chez les patients avec une atteinte ophtalmologique.

Atteinte gastro-intestinale

Aucune étude contrôlée n'existe concernant le traitement de l'atteinte gastro-intestinale dans la maladie de Behçet. Typiquement, on fait appel à la sulfasalazine, aux stéroïdes, à l'azathioprine, et, dans les cas réfractaires, aux antagonistes du TNF- α .⁴⁰ Le traitement initial doit toujours être médical et la chirurgie est réservée aux patients présentant une perforation ou une hémorragie digestive réfractaire. Le suivi d'un patient avec un entéro-Behçet doit se faire en collaboration avec un gastroentérologue qui peut évaluer, par l'endoscopie, l'étendue des lésions gastro-intestinales et la réponse au traitement.

Atteinte vasculaire

On pense que l'atteinte veineuse dans la maladie de Behçet est liée à une inflammation endothéliale aboutissant à une thrombophlébite superficielle ou une thrombose veineuse profonde (TVP). Les TVP sont traitées par anticoagulation, dont la durée optimale n'est pas connue. En cas de récurrence, une anticoagulation au long cours doit être envisagée. En présence d'une TVP, il y a aussi lieu d'envisager un traitement immunosuppresseur, afin de réduire l'inflammation systémique aboutissant à l'activation endothéliale, ceci dans le but de prévenir de futures thromboses.³⁹ Toutefois, il n'y a pas d'étude contrôlée qui ait directement évalué le rôle favorable des immunosuppresseurs sur la prévention de nouvelles TVP. A noter tout de même que, dans l'étude menée sur le traitement avec azathioprine,²⁶ le nombre de patients ayant développé une TVP était moindre dans le groupe ayant reçu cet immunosuppresseur. Par ailleurs, une étude ouverte avec la ciclosporine a montré des effets bénéfiques du traitement immunosuppresseur sur l'incidence des thromboses.⁴¹

Les anévrismes artériels périphériques comportent un risque élevé de rupture et doivent être traités chirurgicalement, en association avec une immunosuppression. Il est à noter que le pronostic de la chirurgie vasculaire dans la maladie de Behçet est mauvais, car il est grevé d'un risque élevé de thrombose du greffon ou du stent vasculaire, et de récurrence anévrismale aux points d'anastomose. Ce risque peut être diminué par un traitement immunosuppresseur parallèle qui doit être instauré le plus rapidement possible (idéalement avant un geste chirurgical).

Les anévrismes des artères pulmonaires sont associés à une mortalité élevée, en général liée à une rupture anévrismale avec hémoptysie massive. Le traitement est en

premier lieu médical (traitement immunosuppresseur comportant initialement de hautes doses de stéroïdes et des bolus i.v. de cyclophosphamide). La chirurgie des anévrismes artériels pulmonaires est associée à une mortalité élevée et est donc en principe contre-indiquée, tout comme l'anticoagulation, qui augmente le risque hémorragique.⁴² L'embolisation peut être discutée pour des cas choisis avec hémoptysie massive.⁴² La reconnaissance précoce des anévrismes des artères pulmonaires associée à l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur puissant (stéroïdes à hautes doses, cyclophosphamide) a permis d'améliorer de façon considérable le pronostic de cette affection.^{43,44}

CONCLUSIONS

La maladie de Behçet est une vasculite systémique touchant les vaisseaux de tout calibre et dont les manifestations cliniques sont protéiformes. Il y a donc lieu d'y penser dans différentes situations cliniques dont les plus classiques sont l'aphthose unipolaire ou bipolaire récidivante, l'uvéite antérieure et/ou postérieure, une atteinte polyarticulaire inflammatoire, diverses manifestations dermatologiques non spécifiques (érythème noueux, pseudofolliculite, lésions acnéiformes chez l'adulte, thrombophlébites superficielles) et une atteinte du SNC non expliquée par une autre affection. Le but d'un diagnostic précoce est surtout de prévenir une atteinte d'organe irréversible liée en premier lieu à l'atteinte ophtalmologique et neurologique. Le cours de la maladie de Behçet est très variable d'un patient à l'autre et le traitement, qui fait appel en premier lieu à des traitements immunosuppresseurs, doit être individualisé. ■

Implications pratiques

- La maladie de Behçet est une vasculite rare touchant les vaisseaux de calibre variable (artères de petit, moyen et grand calibre, veinules, veines)
- Le diagnostic de maladie de Behçet doit être évoqué devant des manifestations cliniques protéiformes et notamment l'aphthose unipolaire ou bipolaire récidivante, l'uvéite antérieure et/ou postérieure, une atteinte articulaire inflammatoire d'origine indéterminée et diverses manifestations dermatologiques non spécifiques (pseudofolliculite, érythème noueux, lésions acnéiformes chez l'adulte, thrombophlébites superficielles)
- La recherche d'une atteinte ophtalmologique – qui peut être asymptomatique au début – devrait être systématique chez un patient suspect de maladie de Behçet
- Il n'existe pas de test de laboratoire spécifique pour la maladie de Behçet dont le diagnostic reste clinique
- Le traitement d'un patient atteint d'une maladie de Behçet dépend des manifestations cliniques et devrait être élaboré en collaboration avec un médecin habitué à ce type d'affection inflammatoire



Bibliographie

- 1 * Sakane T, Takeno M, Suzuki N, et al. Behçet's disease. *New Engl J Med* 1999;341:1284-91.
- 2 Feigenbaum A. Description of Behçet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. *Br J Ophthalmol* 1956;40:355-7.
- 3 Behçet H. Ueber rezidivierende, aphtöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937;105:1152-7.
- 4 Adamantiades B. Sur un cas d'iritis à hypopion récidivant. *Ann Oculist* 1931;168:271-8.
- 5 * Marshall SE. Behçet's disease. *Best Pract Research Clin Rheumatol* 2004;18:291-311.
- 6 Ambresin A, Tran VT, Spertini F, et al. Behçet's disease in Western Switzerland: Epidemiology and analysis of ocular involvement. *Ocular Immunol Inflammation* 2002;10:53-63.
- 7 Zouboulis CC, Kérter I, Djawari D, et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997;38:411-22.
- 8 Aryssi T, Hamdan A. New insights into the pathogenesis and therapy of Behçet's disease. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:183-8.
- 9 Amoura Z, Guillaume M, Caillat-Zucman S, et al. Pathophysiology of Behçet's disease. *Rev Med Int* 2006;27:843-853.
- 10 Hughes EH, Collins RW, Kondeatis E, et al. Associations of major histocompatibility complex class I chain-related molecule polymorphisms with Behçet's disease in Caucasian patients. *Tissues Antigens* 2005;66:195-9.
- 11 Magraoui AE, Tabache F, Bezza A, et al. A controlled study of sacroiliitis in Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2001;20:189-91.
- 12 Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: Evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain* 1999;122:2171-82.
- 13 Wechsler B, Du-Boutin LT, Amoura Z. Maladie de Behçet. *Rev Prat* 2005;55:239-46.
- 14 Akpolat T, Akkoyunlu A, Akpolat I, et al. Renal Behçet's disease: A cumulative analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31:317-37.
- 15 Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International study group for Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
- 16 Davatchi F, Schirmer M, Zouboulis CC, et al. Evaluation and revision of the International study group criteria for Behçet's disease. *ACR* 2007:Abstract 465.
- 17 Yazici H, Tuzi Y, Pazarli H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1984;43:783-9.
- 18 Davies PG, Forham JN, Kirwan JR, et al. The pathergy test and Behçet's syndrome in Britain. *Ann Rheum Dis* 1984;43:70-3.
- 19 Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001;44:2686-92.
- 20 Hamuryudan V, Mat C, Saip S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. *Ann Int Med* 1998;28:443-50.
- 21 Yazici H, Pazarli H, Barnes CG. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med* 1990;322:281-5.
- 22 Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet's disease. *Arch Dermatol* 2002;138:467-71.
- 23 Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: A double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005;32:98-105.
- 24 ** Sfikakis PP, Marmomichelakis N, Alpsoy E, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease – review and basis for recommendations. *Rheumatology* 2007;46:736-41.
- 25 Nussenblatt RB. Uveitis in Behçet's disease. *Int Rev Immunol* 1997;14:67-79.
- 26 Hamuryudan V, Ozyagan Y, Hizli N, et al. Azathioprine in Behçet's syndrome: Effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum* 1997;40:769-74.
- 27 Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behçet's syndrome: A single masked trial. *Br J Ophthalmol* 1992;76:241-3.
- 28 Masuda K, Nakajima A, Urayama A, et al. Double-masked trial of cyclosporin versus cyclophosphamide and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet* 1989;333:1093-5.
- 29 Sfikakis PP, Kaklamani PH, Elezoglou A, et al. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behçet disease. *Ann Int Med* 2004;140:404-6.
- 30 Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: An open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:2478-84.
- 31 Ohno S, Nakamura S, Hori S, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 2004;31:1362-8.
- 32 Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S. Low dose MTX for progressive neuro-Behçet's disease. A follow-up study for 4 years. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:575-8.
- 33 Fujikawa K, Aratake K, Kawakami A, et al. Successful treatment of refractory neuro-Behçet's disease with infliximab: A case report to show its efficacy by magnetic resonance imaging, transcranial magnetic stimulation and cytokine profile. *Ann Rheum Dis* 2007;66:136-7.
- 34 Ribi C, Sztajzel R, Delavelle J, et al. Efficacy of TNF-alpha blockade in cyclophosphamide resistant neuro-Behçet disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;32:181-3.
- 35 Alty JE, Monaghan TM, Bamford JM. A patient with neuro-Behçet's disease is successfully treated with etanercept: Further evidence for the value of TNF-alpha blockade. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:279-81.
- 36 Kotake S, Higashi K, Yoshikawa K, et al. Central nervous system symptoms in patients with Behçet disease receiving cyclosporine therapy. *Ophthalmology* 1999;106:586-9.
- 37 Kotter I, Gunaydin I, Batra M, et al. CNS involvement occurs more frequently in patients with Behçet's disease under cyclosporin A than under other medications – results of a retrospective analysis of 117 cases. *Clin Rheumatol* 2006;25:482-6.
- 38 Kato Y, Numaga J, Kato S, et al. Central nervous system symptoms in a population of Behçet's disease patients with refractory uveitis treated with cyclosporine A. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001;29:335-6.
- 39 ** Hatemi G, Silman A, Bodaghi B, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet's disease: Report of a task force of the European standing committee for international clinical studies including Therapeutics (ESCIIT). *Ann Rheum Dis* 2008; published online 31 Jan 2008; doi:10.1136/ard.2007.080432.
- 40 Kram MT, May LD, Goodman S, et al. Behçet's ileocolitis: Successful treatment with tumor necrosis factor-alpha antibody (infliximab) therapy: Report of a case. *Dis Colon Rectum* 2003;120:995-9.
- 41 Cantini F, Salvarani C, Niccoli L, et al. Treatment of thrombophlebitis of Behçet's disease with low cyclosporin A. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:391-2.
- 42 Uzun O, Erkan L, Akpolat I, et al. Pulmonary involvement in Behçet's disease. *Respiration* 2008;75:310-21.
- 43 Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, et al. Pulmonary arterial aneurysms in Behçet's syndrome: A report of 24 cases. *Br J Rheumatol* 1994;33:48-51.
- 44 Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, et al. Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome. *Am J Med* 2004;117:867-70.

* à lire

** à lire absolument