

Université Ferhat Abbas Sétif 1

Faculté de médecine

Service de médecine interne

Module: Rhumatologie

Titre du cours: Maladie de Behçet

Enseignant: Pr Mekideche

Date: 15/06/2020

LA MALADIE DE BEHÇET (MB)

Dr FZ Mekideche

Service de Médecine Interne/Pr R Malek

Université Ferhat Abbas

Faculté de médecine

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

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

INTRODUCTION

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

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

EPIDEMIOLOGIE

« maladie de la Route de la soie »

Prédilection dans **les pays du bassin méditerranéen** et **au japon**.

- **Turquie: 19,6 - 420/100 000 habitants**
- Égypte : 7,6/100 000 habitants ;
- Israël : 15,2 - 120/100 000 habitants
- Iran : 16,7 - 68/100 000 habitants ;
- Japon : 7,0 - 13,5/100 000 habitants.

En Europe, il existe un gradient sud-nord:

- Des taux de prévalence plus élevés en France (7,1/100 000 habitants) , Italie (3,8–15,9/100 000 habitants), Espagne (7,5/100 000 habitants)
- Qu'en Suède (2,3–4,9/100 000), au UK (0,27–0,64/100 000 habitants) ou en Allemagne (2,26–4,87/100 000 habitants).

EPIDEMIOLOGIE

« maladie de la Route de la soie »

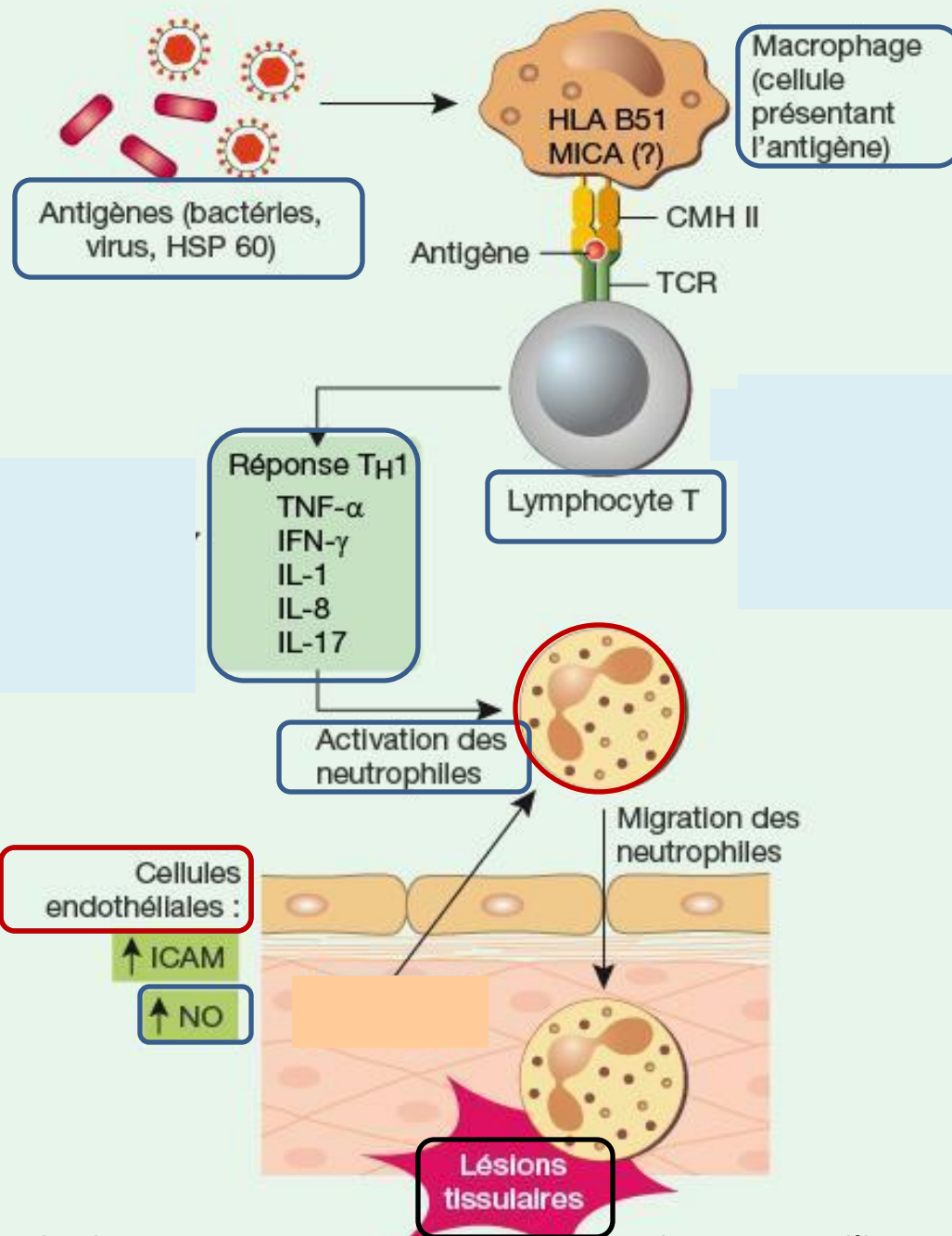
- Facteur génétique vraisemblable: fréquence accrue de **l'antigène HLA-B51**.
- Age de survenue: entre **18 et 40 ans**.
 - cas à début infantile de plus en plus fréquents.
 - après 50 ans, survenue d'une première poussée exceptionnelle
 - formes des sujets jeunes (<25 ans) sont plus sévères que les formes tardives
- **Prédominance masculine** (3H/1F).
- **Grossesse**:
 - pas d'influence réelle sur la maladie ;
 - MB n'a pas d'influence sur la grossesse.

PATHOGENIE

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

PATHOGENIE

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



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

Physiopathologie

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

HISTO-PATHOLOGIE

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

Exception:

- aphotose bipolaire et certaines manifestations cutanées (érythème noueux, pseudofolliculite)
- Infiltration lymphocytaire et monocytaire péri vasculaire,
- Avec ou sans dépôt de fibrine dans la paroi vasculaire,
- Éventuellement une nécrose tissulaire.
- Possible infiltration significative par des neutrophiles, surtout dans les lésions précoces.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le tableau clinique peut associer :

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

MANIFESTATIONS CLINIQUES

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

MANIFESTATIONS CLINIQUES

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

MANIFESTATIONS CLINIQUES

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

Pathergy test

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

Test positif



A



Aphtes buccaux



C



Aphtes génitaux



B

**Cicatrices
d'aphtes
génitaux**



Pseudofolliculite

MANIFESTATIONS CLINIQUES

- **Atteinte articulaire** (50% des cas).
 - arthralgies et/ou d'arthrite inflammatoires généralement fixes : mono arthrite, oligoarthrite ou polyarthrite touchant surtout les grosses articulations (genoux, poignets, chevilles, coudes).
 - RX: souvent normales, rarement des érosions ostéo-cartilagineuses ou minimales pincements.
 - sacro-iléite peut survenir.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

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

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Manifestations oculaires

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



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

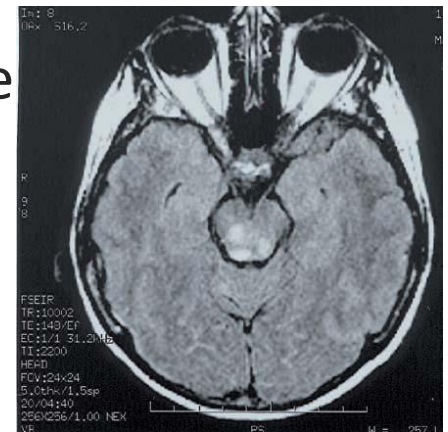
MANIFESTATIONS CLINIQUES

Manifestations oculaires

- *Pronostic sévère.*
- **Régression incomplète** des lésions sous traitement.
- **Complications** : cataracte, hypertonie oculaire et **cécité** par atteinte du segment postérieur.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

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



MANIFESTATIONS CLINIQUES

Atteinte neurologique

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

MANIFESTATIONS CLINIQUES

- **Atteinte vasculaire : très évocatrice**
 - ***Atteinte veineuse***: la plus fréquente (30 % des cas):
 - **thromboses veineuses profondes (TVP)** récidivantes, parfois révélatrices
 - **TV superficielles**, fugaces et migratoires
 - ***Atteintes artérielles*** (3 à 5 % des cas):
 - thromboses artérielles, anévrismes véritables « aphtes artériels ».
 - **atteinte simultanée** de plusieurs artères
 - **association concomitante d'anévrismes et de thromboses**,

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Atteinte vasculaire

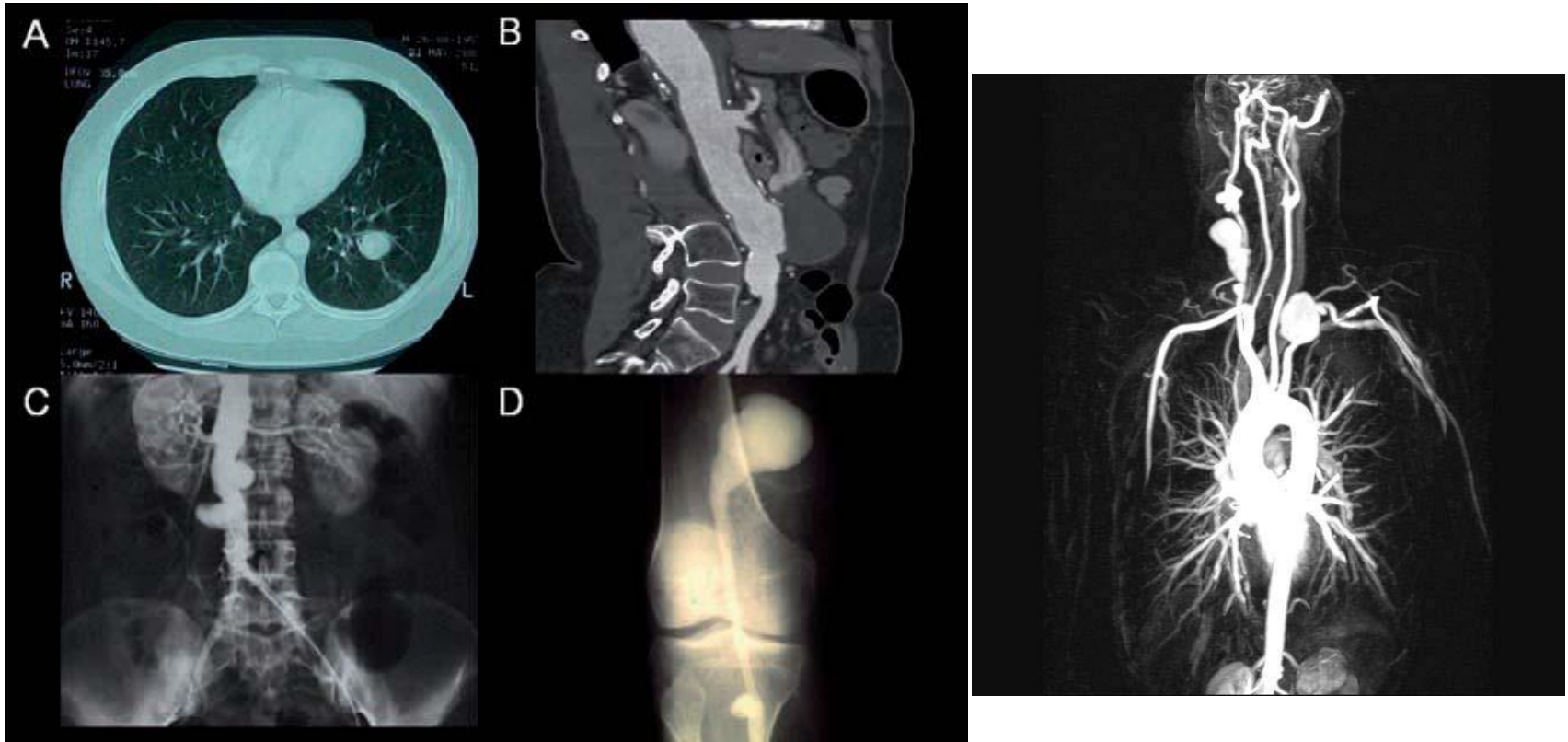


Image d'anévrismes

MANIFESTATIONS CLINIQUES

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

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

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

DIAGNOSTIC POSITIF

Tableau1. Critères internationaux de 1990

Critères de classification de la maladie de Behçet, proposés par l'International study group for Behçet's disease

- **Aphthose 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, pseudo folliculite, 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

Sensibilité de 91 % et Spécificité de 96 %.

DIAGNOSTIC POSITIF

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

Nouveaux critères de classification de la maladie de Behçet	
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

Amélioration de la sensibilité à 94,8% et de la spécificité à 91,8%

DIAGNOSTIC POSITIF

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

Signes/symptômes	Points
Lésions ophtalmiques	2
Aphtes génitaux	2
Aphtes buccaux	2
Lésions cutanées	1
Manifestations neurologiques	1
Manifestations vasculaires	1
Test pathergique positif ^a	1 ^a

^a Le test pathergique est optionnel, 1 point doit être ajouté s'il est positif.

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

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

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

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

PRONOSTIC

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

TRAITEMENT

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

TRAITEMENT

- **Moyens**

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

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



TRAITEMENT

- **Moyens**

- **Traitements destinés à corriger les perturbations fonctionnelles des lymphocytes, PNN et le complexe endothélio-plaquettaire**

- **Médicaments à action anti-inflammatoire**

- Corticoïdes.
 - AINS

- **Groupe de médicament qui corrige l'hyperréactivité des PNN**

- La colchicine (1-2 mg/j)
 - La dapsone (100 mg/j)
 - Les immunosuppresseurs (cyclophosphamide, azathioprine, méthotrexate..)
 - Les antiagrégants plaquettaires
 - Les anticoagulants en cas de thrombose

- **Autres**

- Ciclosporine et interféron alpha
 - Les anti TNF alpha
 - La thalidomide à dose progressive (50-200 mg/j)

TRAITEMENT

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

TRAITEMENT

Indications

– Manifestations cutanéomuqueuses

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

- Aphtes oraux rares: **stéroïde topique: BB cortisonés** (prednisolone effervescent 20 mg trois fois/j).
- Aphtes fréquents: **colchicine** 1 mg/j (2 mg/j).
- Aftose buccale ou génitale résistant au traitement corticoïde topique et à la colchicine: **prednisone per os** (15 mg/j) avec dégression sur deux à trois semaines.
- **Si résistance**: thalidomide, azathioprine, interféron- α ou anti-TNF.

TRAITEMENT

Indications

- **Indications**

- **Atteinte articulaire:**

- **Colchicine**

- **AINS** ou **stéroïdes** (prednisone 10 mg/j).

TRAITEMENT

Indications

– Atteinte oculaire

- **uvéite antérieure isolée**: **corticothérapie orale** est le traitement de première intention.
- **atteinte du segment postérieur** (uvéite postérieure, vasculite rétinienne): **corticoïdes par voie générale associés systématiquement à l'azathioprine** 2,5 mg/kg/j.
 - **Si formes sévères, avec atteinte rétinienne ou baisse d'AV > à deux lignes**, associer aux **corticoïdes** et à l'azathioprine un traitement par
 - » **Ciclosporine**
 - » **Infliximab** 5 mg/kg en perfusion.
- **Alternativement: IFN et corticoïdes et arrêt de l'azathioprine.**

TRAITEMENT

Indications

- **Atteinte vasculaire:** justifie un traitement immunosuppresseur
 - **TVP:**
 - anti coagulation.
 - **traitement immunosuppresseur, azathioprine:** traitement de référence de la TVP de la MB
 - **Thromboses et anévrismes artériels périphériques:**
 - **azathioprine ou cyclophosphamide + corticothérapie**
 - **Anévrismes des artères pulmonaires:**
 - Association de **fortes doses de stéroïdes** et bolus i.v. de **cyclophosphamide** pour **2 ans consécutifs**, relayés par l'**azathioprine**
 - Chirurgie: lourde mortalité
 - Embolisation en alternative.

TRAITEMENT

Indications

- **Atteinte du SNC:** traitement agressif associant corticothérapie à forte dose - immunosuppresseur
 - **Atteinte parenchymateuse:**
 - **bolus de méthylprednisolone IV (1 g /jour) pendant 3 à 5 j**, puis relais per os 1 mg/kg/j
 - **avec immunosuppresseurs (cyclophosphamide)**, perfusion mensuelle pour 6 mois, relayée par de l'azathioprine.
 - **Si résistance: anti-TNF**, type **infliximab**.
 - **Thrombophlébites cérébrales :** traitement idem aux autres manifestations vasculaires

TRAITEMENT

- **Indications**

- **Atteinte gastro-intestinale**

- corticothérapie, l'azathioprine et anti-TNF dans les formes graves ou réfractaires.

Traitement préventif

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

MESSAGES CLES

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