

REPUBLIQUE ET ALGERIENNE DEMOCRATIQUE POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA Recherche SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID
SERVICE DE MEDECINE INTERNE
C H U TLEMCEN

Thème

La Maladie de Behçet

Présent par :

ALDDAFARI Faiza

Sous la direction du :

Pr. KENDOUCI TANI

2013 -2014

REMERCIEMENTS

Au terme de sept années d'études au sein du département de médecine, achevées par la réalisation de ce mémoire de fin d'études, Je tiens à remercier mon grand الله et tous les personnes qui par leur concours scientifique ou plus simplement par leurs encouragements

je suis honoré d'exprimer ma profonde gratitude et mes sincères remerciements à monsieur le professeur **KENDOUCI TANI** le chef de service de médecine interne au centre hospitalo-universitaire de Tlemcen, pour son encadrement durant mon stage que je n'avais pas eu l'occasion de voir pareil, pour sa direction et sa contribution à la réalisation de ce travail. Les remerciements s'adressent aussi à Pr. **Brrouiguet**, Pr. **Hebri**, maîtres assistants, assistants et résidents pour leur encadrement et leur aide précieuse.

Je tiens tout particulièrement à exprimer ma gratitude à ma famille surtout mon mari **Dr. ALDDAFARI Moudjahed** pour leur soutien, leurs encouragements permanents.

Et enfin, ma profonde reconnaissance s'adresse à l'ensemble de la grande famille bien aimée de la blouse blanche.

SOMMAIRE

1-INTRODUCTION

2-HISTORIQUE

3- PHYSIOLOGIE ET

4-HISTOPATHOLOGIES

5-MANIFESTATIONS CLINIQUES

- A-Manifestations cutanéomuqueuses
- B- Atteinte oculaire
- C- Atteinte articulaire
- D-Atteinte neurologique
- E- Atteinte digestive
- F-Atteinte vasculaire
- J- Atteinte rénale
- H- Atteinte d'autres organes.

6- DIAGNOSTIC

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

- ✓ Analyses de sang
- ✓ Imagerie médicale
- ✓ Le test pathergique

7- DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

8-Évolution

9- TRAITEMENT

- **1-Approches thérapeutiques selon les atteintes de la maladie de behçet.**

1.1- Atteinte cutanéomuqueuse

1.2- Atteinte articulaire

1.3- Atteinte gastro-intestinale

1.4- Atteinte neurologique

1.5- Atteinte cardiaque

1.6- Atteinte vasculaire

1.7- Atteinte oculaire

2.2- Azathioprine

2.1- Ciclosporine A et tacrolimus (FK506)

- **2- Les traitements immunosuppresseurs traditionnels.**

2.3- Méthotrexate, mycophénolate mofétil

2.4- Cyclophosphamide

- **3- Traitements immunomodulateurs**

2.1- Ciclosporine A et tacrolimus (FK506)

2.2- Azathioprine

2.3- Méthotrexate, mycophénolate mofétil

2.4- Cyclophosphamide

- **3- Traitements immunomodulateurs**

3.1- Interféron

3.2- Inhibition des cytokines pro-inflammatoires

- ✓ 3.2.1- Anti-TNF

- ✓ 3.2.2- Anti-IL-1

- ✓ 3.2.3- Anti-IL-6

- **4. Thérapies ciblant les lymphocytes**

4.1. Anti-CD20

4.2. Anti-CD52

4.3. Anti-CD25

4.4. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

- **5. Stratégies thérapeutiques**

10-Matériels et méthodes

SOMMAIRE

- Répartition selon la fréquence des critères clinique.
- Répartition selon le sexe.
- Répartition selon l'Age

11-Résultat et discussion

12-CONCLUSION

13- References

INTRODUCTION

1-INTRODUCTION

La maladie de Behçet est une affection inflammatoire, systémique, dysimmunitaire, chronique et évoluant par poussées. Elle est caractérisée cliniquement par des accès récidivants d'aphtes buccaux et génitaux, de lésions cutanées évocatrices (pseudo-folliculites, hypersensibilité aux points de piqûres, d'arthrite, d'uvéites et de vascularites rétiniennes, d'atteintes neurologiques centrales, de thromboses veineuses, et de lésions intestinales. Il n'existe aucun examen pathognomonique de la MB et le diagnostic base sur des critères cliniques tels que ceux proposés par le groupe international d'étude de la MB et plus récemment, La fréquence et la nature des lésions varient selon le sexe, l'ethnie et la région géographique. Le substratum anatomique commun à toutes ces atteintes est une vascularite à prédominance veinulaire. La physiopathologie de la MB demeure grande partie obscure. Il est bien établi qu'elle implique des facteurs infectieux et des anomalies de l'immunité à la fois innée et adaptative soulevant des interrogations sur la nature de la MB auto-inflammatoire ou auto-immune ou plutôt au carrefour des deux. Récemment, de nouvelles avancées ont été réalisées aux plans génétiques et immunologiques permettant une meilleure compréhension de l'étiopathogénie de la MB et le développement de traitement d'appoint.

En effet le risque dans la maladie de Behçet n'est pas une mortalité ;mais leur atteinte peut donner lieu à des complications vitales. Accrue exception faite des rares atteintes artérielles mais surtout une dégradation progressive du pronostic fonctionnel du fait des séquelles cumulatives des atteintes neurologiques et oculaires.

Les traitements classiques (corticothérapie, immunosuppresseurs conventionnels) ne permettent pas toujours de contrôler la MB. Les nouvelles molécules immunomodulatrices, tels que les anti-TNF, ont transformé le pronostic de certaines formes sévères et/ou réfractaires de la MB et des patients pour qui le traitement conventionnel était contre-indiqué ou mal toléré.

Notre objectif dans cette étude est de préciser les caractéristiques cliniques et pronostique chez les patients atteints de maladie de behçet pris en charge dans le service de médecine interne CHU Tlemcen dans le période de 2012-2013 pour déterminer les déférents paramètre de l'étude en fonction des cartier de diagnostique positif

HISTORIQUE

2-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» (3eme 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. Il n'y eu plus ensuite de description de cette maladie dans la littérature médicale jusqu'au XXe siècle où Huluci Behçet, dermatologue grec, qui donna son nom à cette affection, décrivit en 1937 la classique triade comportant hypopion, aphtose buccale et génitale. Certains appellent cette affection maladie d'Adamantiades-Behçet en référence au médecin grec Adamantiades qui décrivit cette affection six ans plus tôt que HuluciBehçet. [1]

PHYSIOLOGIE ET HISTOPATHOLOGIES

3-PHYSIOLOGIE

L'étiopathogénie Comme dans beaucoup d'autres maladies inflammatoires ou auto-immunes, la MB est censée être déclenchée par des facteurs environnementaux, en l'occurrence infectieux, à l'origine de troubles aussi bien de l'immunité innée qu'acquise, chez des individus génétiquement prédisposés.

Bien que l'étiopathogénie de la maladie de Behcet (MB) demeure inexpliquée, de nouvelles données suggèrent que la réaction inflammatoire au cours de la MB résulte d'une perturbation de l'homéostasie de la réponse immunitaire innée et adaptative chez des individus génétiquement prédisposés.

Il en découle une activation des lymphocytes T au niveau du sang périphérique et des sites inflammatoires. À ce jour, HLA-B51 demeure le principal facteur de susceptibilité génétique. Les études génomiques récentes ont confirmé cette donnée et ont permis de mettre en évidence de nouveaux gènes de susceptibilité (IL-10, IL-23R, IL-12RB2).

Un agent infectieux bactérien pourrait déclencher la maladie par une réponse anormale des cellules T vis-à-vis des HSP (Heat Shock Proteins) bactériennes provoquant secondairement, par réactivité croisée, la prolifération de cellules T auto-réactives vis-à-vis des HSP humaines.

Différents agents infectieux ont été étudiés, et il en ressort que *Streptococcus sanguis* serait l'agent pathogène le plus incriminé. 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. Les principales cellules impliquées dans l'inflammation au cours de la MB sont les polynucléaires neutrophiles, les lymphocytes T CD4+ et les cellules cytotoxiques. Enfin, il a été clairement établi qu'une dysfonction de la cellule endothéliale joue un rôle dans la MB. Les progrès réalisés dans la compréhension de la physiopathologie de la MB seront certainement à l'origine de développement de nouvelles thérapeutiques plus efficaces que les traitements disponibles [2]

PHYSIOLOGIE ET HISTOPATHOLOGIES

4- HISTOPATHOLOGIES

La lésion histopathologie 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 monocytairepérivasculaire, avec ou sansdépôt de fibrine dans la paroi vasculaire, et éventuellement associée à une nécrose tissulaire.[3]

CLINIQUES

5-MANIFESTATIONS CLINIQUES

A-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. Ils peuvent toucher les gencives, la langue, les muqueuses labiales et buccales. La 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 1**.

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, le pseudo folliculite (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'intradermoréactions à des antigènes variés). Cette hyperréactivité cutanée est à l'origine du test pathergique, qui constitue 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 [4]



Figure 1 : Aphtes de la muqueuse labiale chez un patient atteint de la maladie de Behçet

CLINIQUES

B- 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 larmoiement exagéré, 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 structurelles 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 rétinienne 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. [4]

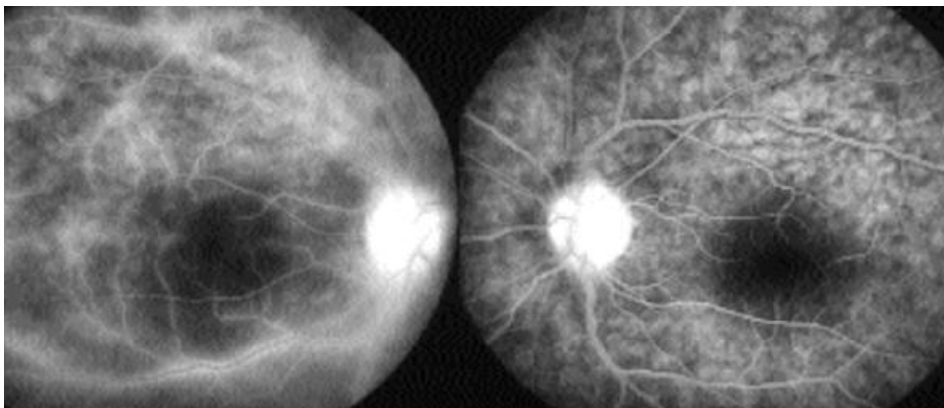


Figure2 : angiographie fluorescéinique au cours d'une uvéite de Behçet

l'oeil gauche c'est une photo de l'oeil droit est peu touché : on constate seulement une fluorescence augmentée de la tête du nerf optique indiquant une inflammation à ce niveau ; le dessin des gros vaisseaux est quasi normal. l'oeil droit [photo de gauche] est très enflammé. la tête du nerf optique est encore plus fortement fluorescente. le produit de contraste diffuse en autour de pratiquement tous les gros vaisseaux indiquant une vasculite rupture sévère avec importante de la barrière hémato-rétinienne [barrière hémato-oculaire postérieure].

CLINIQUES

C- Atteinte articulaire

L'atteinte articulaire est fréquente puisque dans la plupart des séries elle survient chez 50% des cas. 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 : mono arthrite, 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. 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.[4]

D-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 vasculite 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 pléiocytose 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 péri ventriculaire ou la moelle épinière. Cliniquement, on observe souvent 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 oedème papillaire [4].

E- 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. Les structures sont rares, mais une inflammation transmurale et des fistules sont fréquemment observées. L'atteinte digestive de la maladie de Behçet présente donc beaucoup

CLINIQUES

de similarités avec les maladies inflammatoires de l'intestin, la maladie de Crohn en particulier [4]



Figure 3 Multiples lésions apthoïdes situées au niveau de l'iléon chez une patiente présentant un entéro-Behçet

F-Atteinte vasculaire

L'atteinte vasculaire de la maladie de Behçet peut se manifester par des thromboses veineuses profondes (TVP), des thrombophlébites superficielles, des anévrismes 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 caves supérieures 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 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 [4].

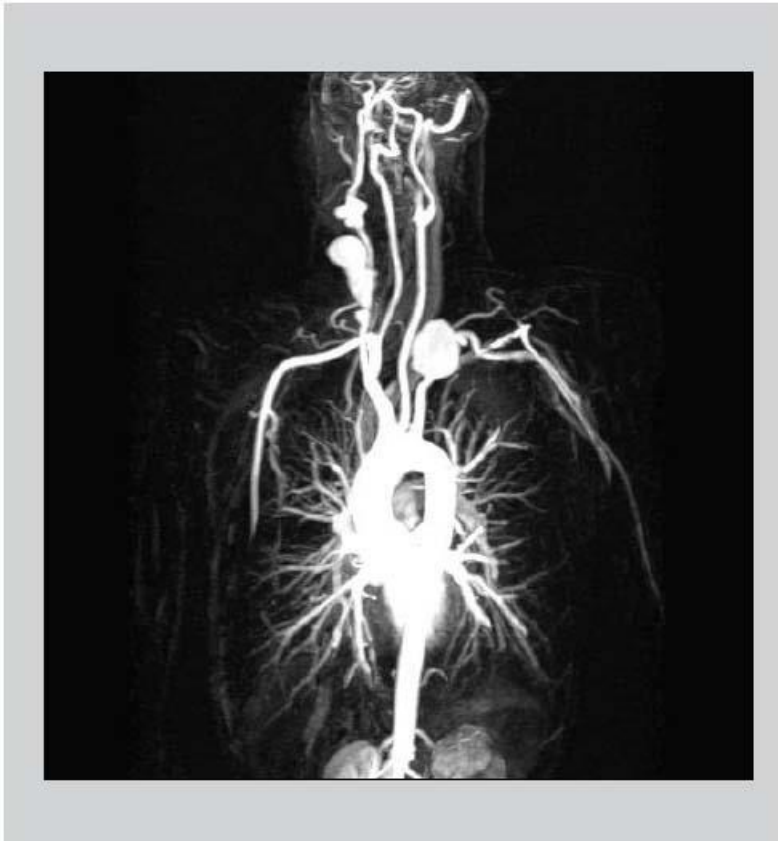


figure 4 Multiples anévrismes (sous-clavier gauche, carotide commune droite, carotide interne droite) chez un patient présentant un vasculo-Behçet.

J- Atteinte rénale

L'atteinte rénale dans la maladie de Behçet est classiquement considérée comme exceptionnelle. Néanmoins, une publication récente 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 [4].

H- Atteinte d'autres organes

L'atteinte cardiaque est rare dans la maladie de Behçet. Elle peut se caractériser par une péricardite, une myocardite, 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%)[4] .

DIAGNOSTIC

6- 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). 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. 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 présence 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, mais chez seulement 5% des patients caucasiens. Son aide diagnostique chez les patients d'origine occidentale est donc quasi nulle.

Tableau 1. Critères de classification de la maladie de Behçet, proposés par l'International study group for Behçet's disease [5].

- **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

DIAGNOSTIC

• 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 Behçet

Diagnostic établi si ≥ 3 points position [6].

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

- EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Le diagnostic de la maladie de Behçet est un diagnostic clinique, c'est-à-dire que les Médecins l'établissent en se fondant sur les signes présentés par le malade. La présence d'aphtes buccaux ou génitaux, d'inflammation de l'œil (uvéïte ou vascularité rétinienne) et de signes cutanés (érythème noueux, pustules ou pseudo-folliculite) sont particulièrement révélateurs de la maladie.

Il n'y a pas d'examen sanguin ou radiologique spécifique de cette maladie.

Analyses de sang

Les analyses de sang permettent de donner beaucoup d'informations aidant à faire le diagnostic ou à écarter des maladies ressemblantes (autres vascularites notamment). Elles permettent également de vérifier qu'il n'y a pas d'atteinte de la fonction rénale ni d'anémie (globules rouges en quantité insuffisante dans le sang), troubles survenant fréquemment dans les maladies inflammatoires. Par ailleurs, chez de nombreux malades, les analyses de sang mettent en évidence la présence d'une inflammation, qui se traduit par une augmentation du nombre de globules blancs (cellules qui permettent à l'organisme de se défendre) et par une augmentation de la vitesse de sédimentation. La vitesse de sédimentation est la vitesse à laquelle sédimentent (tombent librement) les éléments sanguins (globules blancs, globules rouges et plaquettes). Cette vitesse augmente en cas d'inflammation.

Imagerie médicale

DIAGNOSTIC

Divers examens complémentaires peuvent être effectués en fonction des symptômes présentés Par le malade, afin d'évaluer l'ampleur de l'atteinte des différents organes. S'il y a des symptômes neurologiques, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet d'étudier le cerveau avec une grande précision. Une ponction lombaire peut aussi être réalisée. Elle consiste à prélever le liquide circulant autour de la moelle épinière (le liquide céphalo-rachidien) pour vérifier qu'il n'y a pas d'infection. La ponction lombaire se fait à l'aide d'une aiguille enfoncée sous anesthésie locale à l'intérieur de la colonne vertébrale dans le bas du dos. Une angiographie des différents vaisseaux peut également être réalisée. Cet examen permet d'étudier les vaisseaux qui ne sont pas visibles sur une radiographie standard : il permet de rechercher avec précision la présence d'éventuels rétrécissements dans les vaisseaux (notamment pour prévenir les complications chez des personnes ayant des manifestations cardiaques, gastro-intestinales ou cérébrales). En cas de douleur au mollet, un examen appelé doppler ou écho-doppler permet de rechercher un éventuel caillot sanguin (phlébite). Il consiste à étudier l'écoulement du sang dans un vaisseau grâce à une sonde émettant des ultrasons (comme pour une échographie) appliquée sur le mollet. En cas d'hémorragie digestive ou de diarrhée contenant du sang, une coloscopie/fibroscopie (Examens permettant de visualiser le côlon ou l'estomac et le duodénum à l'aide d'une sonde introduite par l'anus ou la bouche) sera effectuée [7].

Le test pathergique

Le test pathergique est un test simple à l'avant-bras qui est piqué avec une petite aiguille stérile. Présence d'une petite bosse rouge ou pustule sur le site d'insertion de l'aiguille, 1 à 2 jours après le test, constitue un test positif. Bien qu'un test de pathergie positif est utile dans le diagnostic de la maladie de Behçet, seule une minorité des patients de Behçet démontrent le phénomène pathergique (c.-à avoir des tests positifs). Les patients de la région méditerranéenne sont plus susceptibles de démontrer une réponse positive à un test pathergique. Cependant, seulement 50% des patients dans les pays du Moyen-Orient et le Japon ont cette réaction. Cette réaction est encore moins fréquente aux États-Unis. En outre, d'autres conditions peuvent parfois se traduire par des tests de pathergie positifs, si le test n'est pas spécifique à 100%.

DIAGNOSTIC

Sur la photo ci-dessous est un exemple de l'essai pathergique: 1) prise au moment où le patient est «coincé» avec l'aiguille stérile; 2) la zone immédiatement après le bâton; 3) et 4) montrent la région un jour et deux jours après la piqûre d'aiguille, respectivement

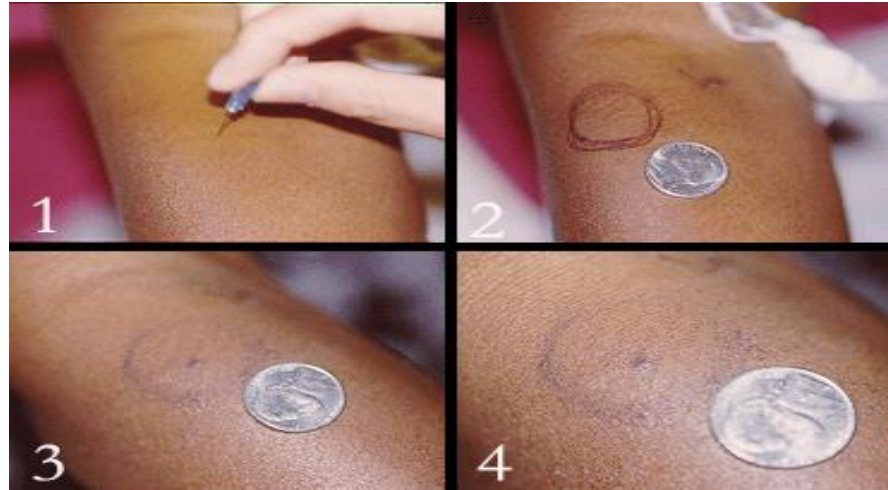


Figure 5 Test pathergique

7- DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel varie beaucoup en fonction de la présentation clinique. L'aphtose buccale, présente chez pratiquement tous les patients atteints d'une maladie de Behçet, ouvre le diagnostic différentiel avec l'aphtose 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 coeliaque, 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'aphtose 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 aphtose buccale est donc un diagnostic clinique et une biopsie de la muqueuse buccale en cas d'aphtose 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

DIAGNOSTIC

Se présente en général sous un aspect clinique différent de celui de l'aphtose 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 noueux, 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 parties 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.

Évolution

8-Évolution

L'évolution de la maladie de Behçet se fait par poussées entrecoupées de périodes d'accalmie (rémissions). Même après le traitement, des rechutes sont possibles. Les poussées sont d'intensité variable d'une personne à l'autre. De plus, chez la même personne, l'intensité varie d'une poussée à l'autre. L'évolution de la maladie de Behçet est globalement plus sévère au Moyen-Orient et dans les pays du bassin méditerranéen. Elle semble également plus grave chez l'homme que chez la femme. A la longue, avec l'âge, la maladie a cependant tendance à diminuer d'intensité. Les handicaps qui peuvent en résulter sont surtout dus à l'atteinte neurologique et à celle des yeux, dont le pronostic est sévère. Rarement (dans moins de 5 % des cas), la maladie est mortelle suite à un accident vasculaire ou à une hémorragie par rupture d'anévrisme (rupture d'une artère [7]).

9- TRAITEMENT

9- TRAITEMENT

La prise en charge thérapeutique de la MB dépend de sa sévérité, des facteurs pronostiques, et du type d'organes atteints. Le traitement vise à éviter la survenue de lésions irréversibles, notamment oculaires ou neurologiques, à réduire ou de supprimer les poussées, à contrôler les lésions cutanéomuqueuses et articulaires retentissant sur la qualité de vie et à permettre une épargne cortisonique. Bien que la colchicine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les traitements topiques corticoïdes soient souvent suffisants pour contrôler les manifestations cutanéomuqueuses et articulaires, une stratégie d'emblée plus agressive avec des immunosuppresseurs est justifiée pour traiter les manifestations sévères qui mettent en jeu le pronostic vital ou fonctionnel, telles que l'uvéite postérieure, la vascularite rétinienne, les atteintes vasculaire, neurologique et gastro-intestinale (Tableau 3).

De récents travaux fondamentaux ont permis une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la MB, et conduit à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Contrairement aux agents immunosuppresseurs actuels, l'émergence de nouveaux médicaments biologiques offre la possibilité d'interférer spécifiquement avec les voies pathogènes de la MB.

Ces traitements immunomodulateurs ciblés ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques pour la MB, notamment dans les formes sévères ou réfractaires.

Pour traiter les manifestations sévères qui mettent en jeu le pronostic vital ou fonctionnel, telles que pour contrôler les manifestations cutanéomuqueuses et La prise en charge thérapeutique de la MB dépend de sa sévérité, des facteurs pronostiques, et du type d'organes atteints. Le traitement vise à éviter la survenue de lésions irréversibles, notamment oculaires ou neurologiques, à réduire ou de supprimer les poussées, à contrôler les lésions cutanéomuqueuses et articulaires retentissant sur la qualité de vie et à permettre une épargne cortisonique. Bien que la colchicine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les traitements topiques corticoïdes soient souvent suffisants articulaires, une stratégie d'emblée plus agressive avec des immunosuppresseurs l'uvéite postérieure, la vascularite rétinienne, les atteintes vasculaire, neurologique et gastro-intestinale (Tableau 3).

9- TRAITEMENT

De récents travaux fondamentaux ont permis une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la MB, et conduit à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Contrairement aux agents immunosuppresseurs actuels, l'émergence de nouveaux médicaments biologiques offre la possibilité d'interférer spécifiquement avec les voies pathogènes de la MB. Ces traitements immunomodulateurs ciblés ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques pour la MB, notamment dans les formes sévères ou réfractaires.

1-Approches thérapeutiques selon les atteintes de la maladie de Behçet.

Le traitement actuel de la MB est guidé par la sévérité de la maladie et le type d'organe atteint (Figure 6)

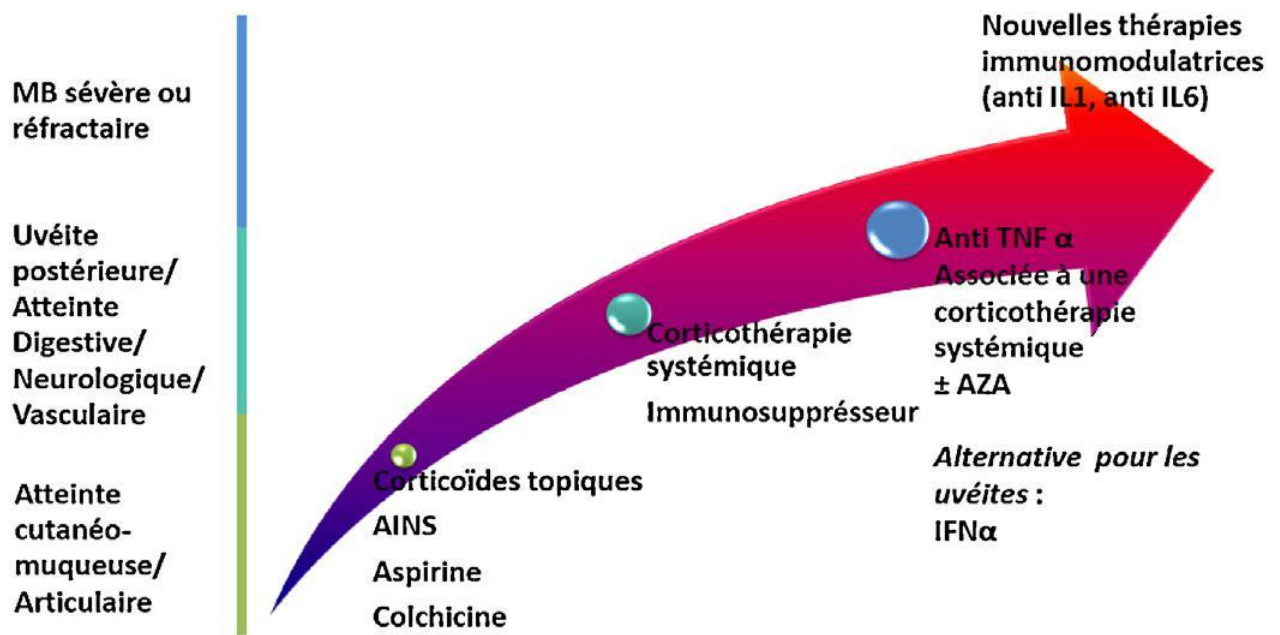


Fig. 6. Stratégie thérapeutique graduée dans la maladie de Behçet. AZA : azathioprine ; IFN : interféron-alpha ; anti-IL-1 : inhibiteur de l'interleukine 1 ; anti-IL-6 : inhibiteur de l'interleukine 6 ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; TNF : tumor necrosis factor alpha

9- TRAITEMENT

Tableau 3

9- TRAITEMENT

1.1- Atteinte cutanéomuqueuse

Les aphtes buccaux ou génitaux récurrents, les érythèmes noueux, les lésions papulopustuleuses, l'hyperréactivité cutanée et la pseudo-folliculite peuvent précéder ou survenir concomitamment aux autres atteintes systémiques. La plupart de ces manifestations cutanéomuqueuses sont efficacement traitées par les corticoïdes en topiques, le gel de lidocaïne et la colchicine (largement utilisée malgré l'absence de preuve solide de son bénéfice sur ces lésions). Dans une étude incluant 116 patients, randomisée (placebo versus colchicine 1 à 2 mg/j pendant 2 ans), en double insu, la colchicine apparaissait efficace sur les aphtes génitaux, l'érythème

nouveaux et les arthralgies chez les femmes alors qu'elle n'était efficace que sur les arthralgies chez les hommes. Le traitement par thalidomide s'est également avéré efficace sur des lésions cutanéomuqueuses réfractaires à la colchicine. Cependant, la tératogénicité et la neurotoxicité de ce traitement limitent considérablement son utilisation. Une série de 3 patients rapporte que la pentoxifylline diminue la fréquence et la sévérité de l'aphtose bipolaire et des exacerbations d'uvéites. Dans un essai contrôlé, randomisé, en double insu, 20 patients recevaient soit un traitement par dapsone 100 mg/j soit un placebo. La dapsone améliorait les aphtes oraux et génitaux et diminuait l'incidence des lésions cutanéomuqueuses et systémiques. Dans les rares formes d'aphtose bipolaire sévères et réfractaires diminuant sensiblement la qualité de vie des patients, on peut avoir recours aux anti-TNF qui sont souvent très efficaces.

1.2- Atteinte articulaire

Elle survient dans environ 50 % des cas. Les arthralgies inflammatoires et les arthrites, classiquement non érosives et oligoarticulaires, touchent principalement les grosses articulations (genoux et chevilles). Des atteintes axiales (sacroiliite) sont observées dans 5 à 10 % des cas. Deux essais randomisés en double insu rapportent l'efficacité de la colchicine sur la diminution des arthralgies et du nombre d'arthrites. En cas d'atteinte articulaire réfractaire, des infiltrations locales, les AINS, de faibles doses de corticoïdes (10–15 mg/j de prednisone), le méthotrexate, l'azathioprine ou en dernier recours les anti-TNF peuvent être utilisés.

9- TRAITEMENT

1.3- Atteinte gastro-intestinale

Les manifestations gastro-intestinales de la MB ressemblent aux lésions de la maladie de Crohn, pouvant atteindre tout le tractus digestif, avec une prédominance pour la région iléocœcale. Ce type d'atteinte est très rare en Europe (< 5 % des cas). Il n'y a pas de recommandation bien établie pour le traitement de l'atteinte digestive dans la MB. La sulfasalazine et l'acide 5-aminosalicylique (pentasa) sont utilisés de façon empirique mais paraissent efficace sur les entéro-Behçet. Les corticoïdes, l'azathioprine, le méthotrexate et les anti-TNF peuvent être utilisés dans les formes plus sévères.

Le recours à la chirurgie est exceptionnel, excepté en cas d'urgence chirurgicale (perforation, hémorragie).

1.4- Atteinte neurologique

Les manifestations neurologiques sont rapportées dans 5 à 50 % des cas de MB. L'atteinte neurologique peut être parenchymateuse (rhombencéphalite) ou non-parenchymateuse (thrombophlébite cérébrale, anévrisme artériel cérébral). Pour les formes parenchymateuses sans facteur de mauvais pronostic (présentation subaiguë, score de Rankin < 3), la corticothérapie associée à l'azathioprine sont utilisés en 1^{re} ligne thérapeutique. Dans les formes plus sévères, l'association d'une corticothérapie à forte dose (3 bolus intraveineux de 1 g de méthylprednisolone suivi de 1 mg/kg/j de prednisone per os) et du cyclophosphamide intraveineux est recommandée. Les anti-TNF (infliximab) semblent être une alternative séduisante dans les formes neurologiques sévères ou réfractaires bien que nous ne disposions pas du même recul qu'avec le cyclophosphamide. Pour les thrombophlébites cérébrales, la corticothérapie (0,5 à 1 mg/kg/j de prednisone per os) et une anticoagulation efficace sont recommandées. La durée du traitement anticoagulant n'est pas clairement définie mais l'association fréquente chez ces patients à des manifestations thrombotiques extra-neurologiques nous fait souvent poursuivre le traitement au long cours. En cas de signes d'hypertension intracrânienne (œdème papillaire, hyperpression du LCR), une ponction lombaire évacuatrice ou un traitement par diamox sont nécessaires.

9- TRAITEMENT

1.5- Atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque est rare mais sévère dans la MB. Dans notre expérience, le taux de mortalité des patients présentant une MB est respectivement de 15,4 % et de 5,4 %, en fonction de la présence ou de l'absence d'atteinte cardiaque . L'atteinte cardiaque peut se présenter sous différentes formes : péricardite, myocardite, endocardite, thrombus intracardiaque, fibrose endomyocardique, infarctus du myocarde, anévrisme coronaire. Les anticoagulants oraux, la colchicine et les immunosuppresseurs (principalement le cyclophosphamide et l'azathioprine) semblent améliorer le pronostic des manifestations cardiaques, mais les données manquent. L'anticoagulation est surtout utilisée pour les thromboses intracar-diaques.

1.6- Atteinte vasculaire

La MB peut toucher aussi bien les veines que les artères quelle qu'en soit la taille. Les thromboses veineuses sont observées dans près de 30 % des cas. L'atteinte artérielle (thrombose, sténose, anévrisme) est plus rare (2 à 7 %) mais constitue un facteur pronostique péjoratif. En cas de thromboses veineuses profondes touchant des vaisseaux de gros calibre (veine cave, veine sus-hépatique, etc.), un traitement par corticoïdes, azathioprine, voire cyclophosphamide est recommandé. Dans notre expérience, la majorité des patients présentant une thrombose veineuse profonde ont reçu une anticoagulation efficace pour seulement 2 % de complications hémorragiques . En cas d'anévrismes artériels associés et si le risque hémorragique est important on ne prescrit pas d'anticoagulants. L'origine inflammatoire supposée des atteintes veineuses de la MB nous conduit à associer un traitement par corticoïdes et immunosuppresseur dans les atteintes des gros troncs. De plus, les immunosuppresseurs réduisent le nombre de récurrences de thromboses veineuses au cours de la MB . En cas d'anévrismes ou d'occlusions artériels, l'association corticothérapie et immunosuppresseur (cyclophosphamide ou azathioprine) est recommandée. Il n'y a pas de consensus concernant l'utilisation et la durée de l'anticoagulation dans les atteintes veineuses de la MB.

9- TRAITEMENT

1.7- Atteinte oculaire

L'atteinte oculaire se caractérise par des poussées récidivantes d'uvéïte non granulomateuse qui peut s'associer à une vascularite rétinienne. L'uvéïte affecte environ 50 % des patients avec une MB, est le plus souvent postérieure et comporte un risque élevé de bilatéralisation (> 70 % à 2 ans). Malgré les traitements précoces par corticoïdes et immunosuppresseurs, 15 à 20 % des patients évoluent vers une cécité. L'uvéïte postérieure est l'atteinte oculaire la plus fréquente et la plus grave. L'atteinte du segment postérieur (uvéïte postérieure ou panuvéïte) sans signe de gravité, nécessite l'association d'une corticothérapie et de l'azathioprine. En cas d'atteinte sévère définie par une baisse de l'acuité visuelle (> 2 lignes) ou une atteinte rétinienne (vascularite rétinienne ou œdème maculaire), les anti-TNF (infiximab ou adalimumab) doivent être associés à la corticothérapie et à l'azathioprine. L'interféron- associé à la corticothérapie peut également être utilisé. L'efficacité de la ciclosporine A (CsA) a été comparée à l'infiximab en phase précoce de traitement d'uvéïte réfractaire dans la MB. Dix-sept patients étaient traités par IFX et 20 patients étaient traités par CsA en monothérapie. À 6 mois, le nombre de rechute était de $0,4 \pm 1,0$ dans le groupe infiximab et de $1,2 \pm 1,2$ dans le groupe CsA ($p < 0,05$). De plus, 82 % des patients ne présentaient pas de rechute à 6 mois dans le groupe infiximab contre 45 % dans le groupe CsA. Les problèmes importants de tolérance de la CsA nous conduisent à ne l'utiliser qu'exceptionnellement dans la MB.

2- Les traitements immunosuppresseurs traditionnels.

Les traitements immunosuppresseurs préviennent les rechutes et facilitent le sevrage cortisonique (Tableau 3). Du fait de leur délai d'action, ils doivent être associés à une corticothérapie. Ils comportent tous un risque de myélosuppression avec ses conséquences infectieuses et d'oncogénicité à long terme.

2.1- Ciclosporine A et tacrolimus (FK506)

La CsA 5–10 mg/kg comparée au chlorambucil diminue significativement le nombre de rechute et améliore plus rapidement l'acuité visuelle. L'utilisation de la CsA est cependant limitée par sa néphrotoxicité. Dans une étude rétrospective en 2010, Yamada et al. montrèrent que l'infiximab (en monothérapie chez 17 patients) était plus efficace que la CsA (20 patients) pour réduire le nombre de poussées d'uvéïtes ($3,3 \pm 2,4$ avant et $1,2 \pm 1,2$ après CsA versus $3,1 \pm 2,7$ avant et $0,4 \pm 1,0$ après infiximab ; $p < 0,05$). À 6 mois, il n'y avait pas de

9- TRAITEMENT

différence en termes d'amélioration de l'acuité visuelle entre les 2 traitements. Nussenblatt et al. ont montré qu'elle pouvait être efficace en cas d'uvéites réfractaires à une première ligne d'immunosuppresseurs et de corticoïdes. Masuda et al. ont montré sa supériorité par rapport à la colchicine dans la maladie de Behcet. Le principal effet secondaire est sa néphrotoxicité responsable d'une diminution de la filtration glomérulaire, du flux plasmatique rénal, d'une hypertension artérielle, de lésions tubulaires proximales et en cas d'administration prolongée de lésions artériolaires et de fibrose interstitielle. Dans l'étude d'Ozdamar et al., l'acuité visuelle s'est améliorée dans 30 % des cas ; elle s'est détériorée dans 30 % des cas et s'est stabilisée dans 40 % des cas. La ciclosporine a dû être arrêtée dans 17 % des cas en raison d'effets secondaires. Dans l'étude de Sullu et al., l'acuité visuelle est restée stable dans 54 % des cas et s'est améliorée dans 8 % des yeux. Elle serait également rendue responsable d'augmenter l'expression neurologique de la MB. Plus récemment, le tacrolimus (FK506) a été étudié dans des uvéites réfractaires déjà multitraitées. Dans l'étude multicentrique ouverte de Sakane et al., les effets ont été favorables dans 75 % des cas avec cependant une toxicité, dose dépendante, rénale (28,3 %) neurologique (22,6 %) et digestive (20,8 %).

Murphy et al. ont mené une étude contrôlée comparant le tacrolimus (0,03 à 0,08 mg/kg/j) à la ciclosporine (2,5 à 5 mg/kg/j) chez 37 patients présentant une uvéite postérieure ou intermédiaire corticorésistante de cause variée (maladie de Behcet, sarcoïdose, ophtalmie sympathique, uvéite idiopathique). L'efficacité était équivalente : 68 % des patients traités par tacrolimus et 67 % de ceux traités par ciclosporine ont répondu mais avec une fréquence d'effets secondaires supérieure dans le groupe traité par ciclosporine conduisant à l'arrêt du traitement chez 2 patients traités par ciclosporine et 1 traité par tacrolimus.

2.2- Azathioprine

L'azathioprine (AZA) est recommandée en traitement initial dans les atteintes oculaires et a un effet bénéfique sur le pronostic à long terme de la MB. En 1990, Yazici et al. ont démontré dans un essai contrôlé contre placebo que l'AZA à la dose de 2,5 mg/kg/j permettait de limiter la progression de l'atteinte oculaire dans la MB. L'association de l'AZA (2,5 mg/kg/j) et de la prednisone à une dose initiale de 0,5–1 mg/kg/j chez 157 patients avec une uvéite postérieure ou une panuvéite active, améliorait significativement l'acuité visuelle et diminuait le nombre de patients avec une baisse de l'acuité visuelle. Les patients ayant une vascularite rétinienne ou une perte d'acuité visuelle sévère au diagnostic étaient moins

9- TRAITEMENT

souvent en réponse complète . L'azathioprine représente un traitement efficace dans le cadre d'atteinte oculaire de la MB sans critère de gravité (sans vascularite rétinienne et sans baisse de l'acuité visuelle sévère). Dans les atteintes oculaires les plus sévères, il est recommandé d'associer à l'AZA, un anti-TNF . En revanche, l'AZA ne doit pas être combiné à l'IFN à cause du risque élevé de myélosuppression . Les taux de rechutes des uvéites après l'arrêt de l'AZA ou de l'IFN semblent similaires.

2.3- Méthotrexate, mycophénolate mofétil

Le méthotrexate (MTX) et le mycophénolate mofétil (MMF) ont été moins étudiés dans l'atteinte oculaire de la MB. Quelques études rapportent le bénéfice du MTX dans les formes de neuro-Behcet sévère . Comme dans la polyarthrite rhumatoïde, l'utilisation concomitante du MTX et d'un anti-TNF pourrait potentialiser l'efficacité du traitement en inhibant la production d'anticorps dirigés contre les molécules anti-TNF . Dans une étude prospective, le MMF paraît inefficace sur les lésions cutanéomuqueuses de la MB . Quatre patients avec une atteinte parenchymateuse de neuro-Behcet ont récemment été traités avec succès par MMF . Cependant, il n'existe à ce jour aucune autre donnée, notamment concernant l'atteinte oculaire. Les recommandations de l'EULAR proposent d'utiliser le MTX et le MMF uniquement dans les formes extra-oculaires .

2.4- Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide (CYC) apparaît efficace dans des cas réfractaires et pour différentes manifestations, telles que cutanées, oculaires, gastro-intestinales, neurologiques et cardiovasculaires . Ozyazgan et al. ont mené une étude contrôlée comparant la ciclosporine au cyclophosphamide chez 23 patients atteints d'une maladie de Behcet et présentant une uvéite . À 6 mois, l'amélioration visuelle était supérieure dans le groupe ciclosporine mais elle ne s'est pas maintenue à 12 mois. À la dose initiale de 5 mg/kg/j, la ciclosporine a également été étudiée dans 2 études ouvertes chez 52 et 12 patients porteurs d'une uvéite réfractaire à la corticothérapie dans le cadre d'une maladie de Behcet en association éventuelle à la corticothérapie.

9- TRAITEMENT

3- Traitements immunomodulateurs

Les cytokines pro-inflammatoires, et les lymphocytes T ont un rôle important dans la physiopathologie de la MB. Ainsi, les approches immunomodulatrices comme l'inhibition des voies de signalisation du TNF, de l'IL-1 ou de l'IL-6, ou la déplétion en lymphocytes T sont des options thérapeutiques intéressantes dans la MB.

3.1- Interféron

Depuis la publication en 1986 des 3 premiers cas de MB traités par interféron- (IFN), son efficacité est maintenant bien établie dans la MB, notamment dans les atteintes oculaires sévères. En 2004, Kötter et al. rapportent dans une revue de la littérature que 94 % des Behcet avec atteinte oculaire sont mis en rémission partielle ou complète dans les 2 à 4 semaines qui suivent le début du traitement par IFN 2a. L'IFN à doses modérées ou élevées (18 à 126×10^6 UI/semaine) était plus efficace qu'à faibles doses (5 à 9×10^6 UI/semaine) et permettait d'atteindre jusqu'à 56 % de remissions à long terme après l'arrêt de l'IFN 2a. L'IFN a considérablement amélioré le pronostic visuel à long terme des atteintes oculaires sévère de la MB. Chez 53 patients avec atteinte oculaire suivis pendant une durée médiane de 6 ans (2–12,6), 89 % étaient en rémission après 2 ans d'IFN 2a et 50 % étaient toujours en rémission 46 mois après l'arrêt de l'IFN. En comparaison aux anti-TNF, l'IFN offre l'avantage que même après l'arrêt du traitement, une grande partie des patients reste en rémission. Dans la littérature, la rémission était obtenue chez 18 des 20 patients traités par infliximab pour une atteinte oculaire résistant. L'IFN 2a est généralement administré en sous-cutané, à des doses comprises entre 3 à 6 millions d'unités (doses utilisés en France), 3 fois par semaine. Dans une autre étude, la durée et la douleur des aphtes buccaux, la fréquence des lésions génitales, le nombre de papulopustules, les lésions d'érythème noueux et le nombre de thrombophlébites diminuaient significativement chez les patients traités IFN comparativement à ceux qui recevaient un placebo. Les effets secondaires sont fréquents, surtout le syndrome grippal qui touche quasiment tous les patients mais qui est facilement prévenu par l'adjonction de paracétamol. Par ailleurs, la dépression, l'asthénie, les cytopénies (leuconéutropénie et thrombopénie) et moins souvent, le psoriasis et la sarcoïdose, peuvent être aggravés ou même induites par ce traitement. Cependant, l'IFN reste un des seuls traitements qui permet de maintenir les patients avec une atteinte oculaire de la MB en rémission prolongée à l'arrêt

9- TRAITEMENT

3.2- Inhibition des cytokines pro-inflammatoires

3. 2.1. Anti-TNF_α

Les anti-TNF sont de plus en plus utilisés dans la MB, principalement l'infliximab et dans une moindre mesure l'adalimumab . Nous n'avons pas retrouvé de MB traitée par certolizumab mais le 1^{er} cas d'uvéite réfractaire guérie sous golimumab a été récemment rapporté. Une seule étude contrôlée, randomisée, en double insu, a montré l'efficacité de l'éta nercept sur les manifestations cutané-articulaires de la MB . Parmi les anti-TNF , l'infliximab a été utilisé dans plus de 300 cas publiés à ce jour, principalement dans les atteintes oculaires réfractaires, et améliore les patients qui étaient résistants aux immunosuppresseurs conventionnels dans 89 % des cas .Le taux de rechute des uvéites et la dose quotidienne de corticoïdes étaient significativement plus faibles pendant le traitement par infliximab chez des patients qui avaient une uvéite résistante à l'association corticoïdes, azathioprine, et cyclosporine . En 2004, Giasanti et al. ont décrit un cas de MB avec une néovascularisation rétinienne secondaire à une panuvéite qui régressa complètement après 6 perfusions d'infliximab administrées en 8 mois . La rémission complète sous anti-TNF était observée chez 83 % des patients avec une atteinte digestive et 82 % des patients avec une atteinte neurologique . L'efficacité des anti-TNF est caractérisée par un délai d'action rapide et une importante épargne cortisonique. Son utilisation dans la littérature intervenait principalement chez des patients résistants aux immunosuppresseurs conventionnels. Le changement d'anti-TNF après échec d'un premier anti-TNF peut être une option thérapeutique envisageable, mais l'infliximab et l'adalimumab semblent plus efficaces que l'éta nercept, notamment dans les uvéites . Cependant, les anti-TNF sont des traitements suspensifs qui nécessitent des perfusions répétées à long terme pour maintenir la rémission (habituellement à j0, j15, j30, puis à intervalle de 6 à 8 semaines). L'association d'immunosuppresseurs (CsA, AZA or MTX) aux anti-TNF est utile non seulement pour prévenir la production d'anticorps dirigés contre les agents anti-TNF , mais pourrait également s'avérer plus efficace qu'une monothérapie . Le résumé les différentes atteintes extra-oculaires de la MB dans lesquelles un traitement par anti-TNF a été utilisé.

3. 2.2-Anti-IL-1

Le taux d'IL-1 sérique est élevé dans la MB . L'anakinra est un antagoniste des récepteurs à l'IL-1 qui s'est avéré efficace dans un cas de MB réfractaire aux traitements conventionnels . Plus récemment, une étude ouverte a montré que le gevokizumab, un anticorps humain recombinant anti-interleukine-1 , était bien toléré et diminuait rapidement et de façon prolongée l'inflammation intra-oculaire chez 7 patients avec une uvéite réfractaire et une vascularite rétinienne. La régression complète de l'inflammation intra-oculaire était obtenue en 4 à 21 jours (médiane 14 jours). Tous les patients, excepté 1, étaient en rémission après 28 jours. De plus, l'effet bénéfique était observé malgré l'arrêt des immunosuppresseurs et sans nécessité d'augmenter les doses de corticoïdes . Le canakinumab, un anticorps monoclonal humain ciblant l'IL-1 , a été utilisé avec succès chez 2 patients avec une MB réfractaire . De même que pour le changement d'anti-TNF , un patient avec une atteinte oculaire résistante à l'anakinra a répondu au canakinumab .

9- TRAITEMENT

3.2.3-. Anti-IL-6

Le taux d'IL-6 est corrélé à l'activité de la MB . Le tocilizumab, un anticorps humanisé anti-récepteur à l'IL-6, n'a actuellement l'AMM que dans les formes modérées à sévères de polyarthrite rhumatoïde active réfractaire à un ou plusieurs anti-TNF . ou dans les arthrites juvéniles idiopathiques systémiques actives et réfractaires chez les enfants âgés de 2 ans et plus. Il pourrait constituer une option thérapeutique dans la MB réfractaire. Trois cas de MB avec méningo-encéphalites ou uvéites réfractaires ont été traité avec succès par le tocilizumab.

4. Thérapies ciblant les lymphocytes

4.1. Anti-CD20

Le rituximab est un anticorps anti-CD20 qui déplete les lymphocytes B. Il est habituellement administré en 2 perfusions de 1000 mg, à 15 jours d'intervalle. Son efficacité a été observée dans quelques cas de MB avec lésions oculaires sévères et vascularite rétinienne, résistantes aux corticoïdes, azathioprine et étanercept

4.2. Anti-CD52

L'alemtuzumab est un anticorps anti-CD52 dont l'action principale est la déplétion en lymphocytes T. Il peut mettre en rémission des MB peu contrôlées sous traitement conventionnels . Parmi les 18 patients avec une aphtose orogénitale (100 %), une atteinte neurologique (72 %), ou une atteinte oculaire (66,7 %), 72 % entraient en rémission et 33 % pouvaient interrompre leur traitement.

4.3. Anti-CD25

Le daclizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le CD25. Dans un essai randomisé en double insu, contrôlé contre placebo, incluant 17 patients avec une atteinte oculaire sévère de la MB, le daclizumab n'était pas supérieur au placebo

4.4. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Il existe quelques cas de MB traitée par chimiothérapie myéloablatrice suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques déplétées en lymphocytes T . Trois patients avaient une atteinte du système nerveux central et 3 autres avaient des anévrysmes des artères pulmonaires. Excepté un des patients avec une atteinte neurovasculaire, tous ont interrompus leur traitement immunosuppresseur dont 4 réponses complètes et 2 réponses partielles (aphtose récurrente)

9- TRAITEMENT

5. Stratégies thérapeutiques

Durant les dernières décennies, la stratégie thérapeutique dans la MB est devenue plus agressive en termes d'utilisation d'immunosuppresseurs (Tableau 4 et Fig. 6). De nouvelles thérapies immunomodulatrices se développent et semblent très efficaces, avec un délai d'action rapide, sur des manifestations cliniques diverses de la MB mais dans des études non contrôlées. Différentes manifestations sévères ou réfractaires peuvent nécessiter des traitements immunomodulateurs, dont l'atteinte oculaire sévère, l'atteinte du SNC, l'atteinte vasculaire, l'atteinte gastro-intestinale et plus rarement les atteintes cutanéomuqueuse et articulaire. Aucun consensus clair n'existe sur leur utilisation dans la MB. Dans notre pratique quotidienne, la colchicine est le médicament le plus fréquemment et largement utilisé pour traiter l'aphtose orale ou génitale, les lésions papulopustuleuses et les arthralgies. La colchicine, les AINS et les corticoïdes topiques sont le plus souvent suffisants pour traiter les manifestations cutanéomuqueuses et articulaires. Chez les patients présentant des manifestations cutanéomuqueuses réfractaires à un traitement par colchicine, on peut proposer la pentoxifylline, la dapsone, ou du thalidomide voir des anti-TNF dans les formes les plus sévères. Dans les atteintes articulaires réfractaires on propose du méthotrexate ou plus rarement des anti-TNF. Dans les atteintes plus graves de la MB mettant enjeu le pronostic fonctionnel (uvéite postérieure et atteinte digestive ou neurologique) ou vital (atteinte cardiovasculaire), il est nécessaire d'associer un immunosuppresseur à la corticothérapie systémique à forte dose. La stratégie thérapeutique, en fonction du type d'organe atteint, est résumée dans le Tableau 4. Les anti-TNF sont le plus souvent associés à d'autres immunosuppresseurs (azathioprine ou méthotrexate), tandis que l'IFN doit être pres-crit en monothérapie et associé aux corticoïdes. Dans les atteintes oculaires et neurologiques parenchymateuses très sévères, les anti-TNF ayant une efficacité très rapide sont maintenant utilisés en 1^{re} ligne thérapeutique. Les autres indications des anti-TNF concernent les atteintes d'organe réfractaires aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs conventionnels [8].

9- TRAITEMENT

Tableau 4

Stratégies thérapeutiques dans la maladie de Behçet.

	Atteinte oculaire sévère (BAV ou vascularite rétinienne)	Atteinte vasculaire grave artérielle et/ou veineuse	Atteinte du SNC	Thrombophlébite cérébrale	Atteinte cutanéomuqueuse (CM) ou articulaire (A)
1 ^{re} ligne thérapeutique	Bolus corticoïdes (IV) puis relais oral Plus anti-TNF (IFX ou ADA) associé à AZA Ou plus IFN	Bolus corticoïdes (IV) puis relais oral Plus AZA ou CYC (IV) Plus anticoagulation efficace si atteinte veineuse ou antiagrégant si atteinte artérielle Chirurgie vasculaire si nécessaire	Bolus corticoïdes (iv) puis relais oral Plus AZA (ou MTX) si formes peu sévères Plus CYC ou anti-TNF si formes sévères	Corticoïdes (PO) Plus anticoagulation efficace	Colchicine Bains de bouche corticoïdes (CM) Infiltration (A)
2 ^e ligne thérapeutique	Changement d'anti-TNF	Anti-TNF	Anti-TNF ou CYC		Torental, dapsone (CM) AINS, MTX (A)
3 ^e ligne thérapeutique	anti-IL-1 CYC, anti-IL-6				Thalidomide (CM) anti-TNF

ADA : adalimumab ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; AZA : azathioprine ; BAV : baisse de l'acuité visuelle ; CYC : cyclophosphamide ; IFN : interféron- ; IFX : infliximab ; IL : interleukine ; IV : intraveineux ; PO : per os ; MTX : méthotrexate ; SNC : système nerveux central ; TNF : tumor necrosis factor alpha

Tableau 3

Traitements utilisés dans la maladie de Behçet : indications et effets secondaires.

Médicaments	Doses	Cibles moléculaires et cellulaires	Mécanismes d'action	Indications	Toxicité	Ref.
Colchicine	1 à 2 mg/j	Neutrophiles (PNN) Microtubules	_ Chimiotactisme _ Mitoses	Cutanéo-muqueux, articulation	Diarrhée, neutropénie	[11,16]
Pentoxifylline	800 à 1200 mg/j	Phosphodiésterase, AMPc	_ Chimiotactisme des PNN _ Production de superoxyde _ Production de TNF	Cutanéo-muqueux	Hépatite, thrombopénie	[14]
Thalidomide	25 à 100 mg/j	TNF (_ stabilité des ARN messagers du TNF)	_ Prolifération lymphocytaire _ Angiogénèse	Cutanéo-muqueux	Teratogénicité, neurotoxicité, thrombose, constipation	[12,13]
Dapsone	100 mg/j	Neutrophiles	_ Activité de la myéloperoxydase _ Stress oxydatif	Cutanéo-muqueux, articulation	Hémolyse	[15]
Prednisone	0,5–1 mg/kg/j	Récepteur des glucocorticoïdes	Modification au niveau transcriptomique	Uvéite, SNC, vasculaire, digestif, arthrite réfractaire	Diabète, infections, syndrome de Cushing, ostéoporose, cataracte	[37]
Interféron- α 2a	3 à 9 \times 10 ⁶ UI, 3 fois par semaine	NK, T ⁻¹	_ Fonctions des NK _ Phagocytose des PNN _ Adhésion des LT _ Production des radicaux libres	Uvéite	Syndrome grippal : fièvre, frissons, céphalées, asthénie, arthralgies, dépression, leucopénie	[17,38–43]
Ciclosporine A	3 à 5 mg/kg/j	Lymphocytes T (LT)	_ Apoptose	Uvéite	Néphrotoxicité	[33]
Méthotrexate	7,5 à 15 mg/semaine	Antagoniste de l'acide folique	_ Prolifération lymphocytaire	SNC, Arthrites réfractaires	Hépatite, insuffisance rénale	[21,23]
Azathioprine	2 to 3 mg/kg/j	ADN	_ Prolifération lymphocytaire	Uvéite, digestif, vasculaire, SNC, arthrite réfractaire	Anémie, Neutropénie, Hépatite, Pancréatite	[32,44]
Cyclophosphamide	600–750 mg/m ² /mois	Alkylant	_ Prolifération lymphocytaire	SNC ; formes sévères	Infertilité, cancer de vessie, leucémie, infections	[24,45–47]
Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques	Mobilisation avec CYC (2–4 g/m ²) + G-CSF, conditionnement avec melphalan (200 mg/m ²)	Myéloablatif	Reconstitution des LT	Formes sévères engageant le pronostic vital	Fièvre, infections	[48–51]
Anti-cytokines						
Anti-TNF (infliximab) (adalimumab)	Doses variables	TNF	Inhibition des voies de signalisation cytokiniques	Uvéite, digestif, SNC, forme réfractaire	Infections, réactivation tuberculeuse et du VHB, réactions d'hypersensibilité	[22,34–36,52–64], [65], [66–68]
Anti-IL1 (gevokizumab)	0,3 mg/kg (1 seule injection)	IL-1		Uvéite	Réactions d'hypersensibilité, infections	[69,70]
Anti-IL-6 (tocilizumab)	8 mg/kg (injection mensuelle)	Récepteurs soluble et membranaire de l'IL-6		Uvéite, SNC	Infections, cytopénie	[71–73]
Thérapies ciblant les lymphocytes						
Anti-CD20 (rituximab)	1000 mg (jour 0 et jour 15)	Lymphocyte B	Déplétion LB	Uvéite	Réaction à l'injection, Infections	[74,75]
Anti-CD52 (alemtuzumab)	134 mg (1 seule injection)	Lymphocytes Macrophages	Déplétion LT	Uvéite, SNC	Réaction à l'injection, infections	[76,77]

CYC : cyclophosphamide ; G-CSF : granulocyte-colony-stimulated factor (facteur de croissance des granulocytes) ; LB : lymphocytes B ; LT : lymphocytes T ; Ref. : références ; SNC : système nerveux central.

MATERIELS ET METHODES

10-Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a porté sur 24 cas d'attentes de la maladie de behçet colligés au sein de service de médecine interne CHU Tlemcen sur une période qui s'étend deux Ans.

Répartition selon la fréquence des critères clinique.

- Des aphtes buccaux
- Des aphtes génitaux
- Des lésions cutanées
- Des uvéites
- Des artérites
- Des lésions digestives
- Des manifestations cardio –vasculaire.

Répartition selon l'Age.

- L'âge de notre patient est entre 21 – 62 ans. le moyen d'âge de l'homme est trente ans et chez la femme est vingt ans

Répartition selon le sexe.

- Le représentation selon le sexe montré que le maladie behçet est plus fréquent chez les homme 62% que les femme 38%.

RESULTAT ET DISCUSSION

11-Résultat et discussion

Répartition Graphique selon la fréquence des critères clinique.

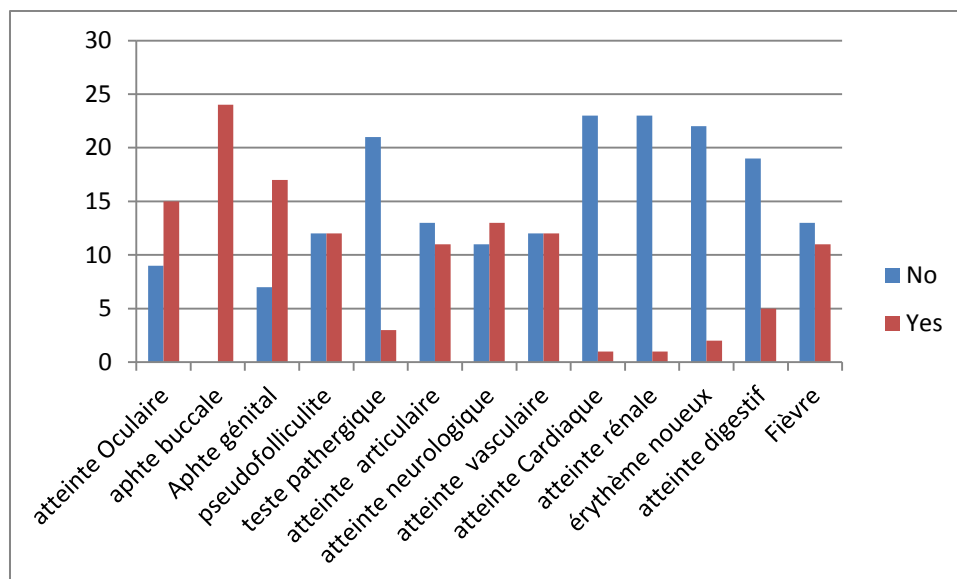


Figure [7] Histogramme des critères cliniques

Les critères cliniques	% Totale	% homme	%Femme
Atteinte Oculaire	62.2%	77.77%	33.33 %
Cécité	25%	27.77%	14.28 %
aphte buccale	100%	100 %	100 %
Aphte génital	70.83%	88.88 %	66.66 %
pseudofolliculite	50%	66.66 %	0.00 %
teste pathergique	16.66%	16.66 %	0.00 %
atteinte articulaire	37.5%	38.88 %	66.66 %
atteinte neurologique	54.16%	61.11 %	50 %
Atteinte vasculaire	41.66%	44.44 %	33.33 %
atteinte Cardiaque	4.16%	5.55 %	0.00 %
Atteinte rénale	4.16%	5.55 %	0.00 %
érythème noueux	4.16%	5.55 %	0.00 %
attente digestif	20.83%	27.71 %	0.00 %
Fièvre	37.5%	44.44 %	50 %

Tableau [5] Histogramme des critères clinique en totale et selon le sexe

L'histogramme des critères cliniques montre que la majorité des atteinte cutaneo-mucose est dominé aphtose buccale qui représenté (100%) ; alors que l'atteinte Oculaire représente fréquence très importante dans la plupart de notre patients. Les moitiés ont des attentes neurologiques et pseudo folliculite.

RESULTAT ET DISCUSSION

Les critères qui plus sévère sont :

* Atteintes Oculaire qui représentent 62.2% en totale dont cécité 27.77 % chez les hommes et 14.28% chez les femmes

* Atteinte neurologique qui représentent 54.16% en totale dont 61.11 % chez les hommes et 50 % chez les femmes

* Atteinte vasculaire qui représentent 41.66% en totale dont 44.44 % chez les hommes et 33.33 % chez les femmes

Répartition Graphique selon le sexe

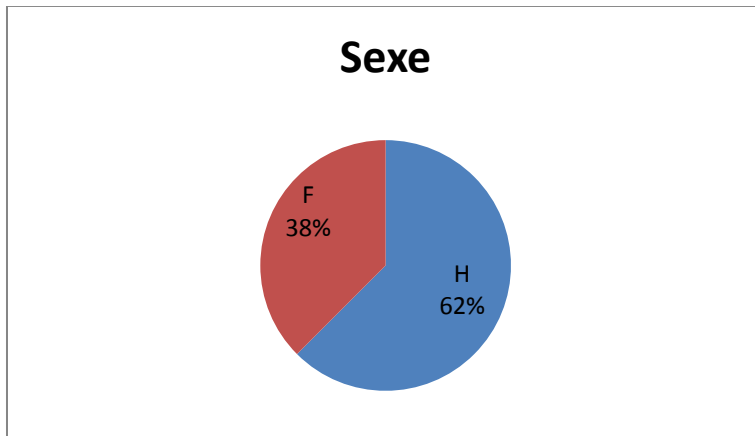


Figure [8] Répartition Graphique selon le sexe

Le représentation graphique selon le sexe montré que le maladie behçet est plus fréquent chez les homme 62% que les femme 38%. donc Le pourcentage de la distribution du Behçet selon le sexe, dans notre échantillon, est différent. En effet le Behçet est plus répandu chez les hommes que chez les femmes.

RESULTAT ET DISCUSSION

Répartition Graphique selon l'Age.

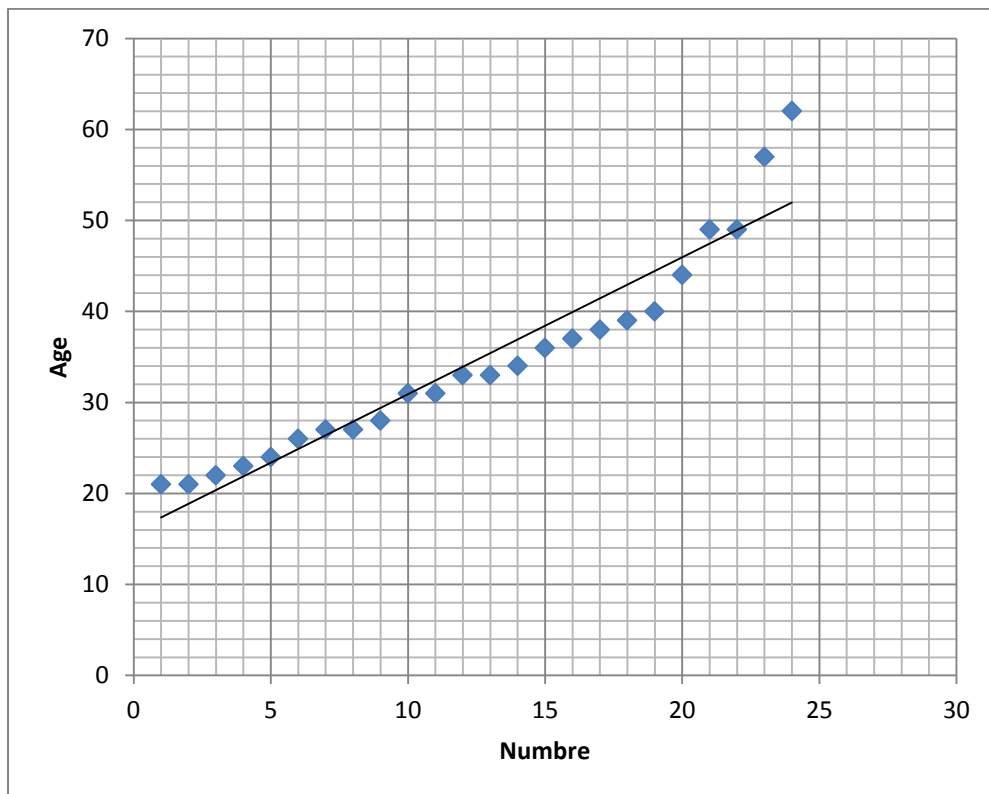


Figure [9] Répartition Graphique

L'Effet de l'Age sur le déclenchement du Behçet ; La représentation graphique montrée dans le groupe d'âge le plus touché par la maladie de Behçet est les vingtaines et les trentaines.

Environ 71.5 % des femmes dans les vingtaines alors que 59 % des hommes dans les trentaines.

CONCLUSION

12-CONCLUSION

Au terme de notre étude fait sur 24 cas atteints de la maladie de Behçet on peut recueillir les éléments suivants :

Maladie de Behçet est de fréquence faible.

Prédominance masculine (il y a 19 hommes et 6 femmes dans notre étude).

L'âge se trouve entre 20 et 62 ans.

Le signe constant est l'aphtose.

Les manifestations cliniques surviennent durant des 03 premières années de la maladie.

Les manifestations vasculaires et oculaires de la MB, sont des atteintes rares et dont les complications sont de mauvais pronostic.

Tous les vaisseaux (artères veines) et quelque soit le calibre peuvent être concernés.

Leurs survenant chez un jeune patient sans facteur de risque vasculaire avec un tableau clinique trompeur et l'absence d'examen para-clinique spécifique peut être à l'origine d'un retard diagnostique ayant des conséquences graves.

13- References

13- References

- 1- J.-P. Zuber P.-A. Bart A. Leimgruber F. Spertini Rev Med Suisse 2008 ; 4 : 1045-54
- 2- M.H. Houmana, N. Bel Feki .Physiopathologie de la maladie de Behçet .La Revue de médecine interne 35 (2014) 90–96)
- 3- Marshall SE. Behçet's disease. Best Pract Research Clin Rheumatol 2004;18:291-311.
- 4- Jean-Philippe Zuber, Pierre-Alexandre Bart, Annette Leimgruber, François Spertini ;Maladie de Behç : d'Hippocrate aux antagonistes du TNF- α ;Rev Med Suisse 2008;4:1045-1054.
- 5- Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International study group for Behçet's disease. Lancet 1990; 335:1078-80
- 6- 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.
- 7- Encyclopédie Orphanet Grand Public Maladies Rares Info Services 0 810 63 19 20
- 8- C. Comarmond , B. Wechsler , P. Cacoub , D. Saadoun. La Revue de médecine interne 35 (2014) 126–138
- 9- C. Comarmond et al. / La Revue de médecine interne 35 (2014) 126–138

13- References