

# Maladie de Behçet

Pr AYED. H

Service de rhumatologie

Faculté de médecine d'Annaba

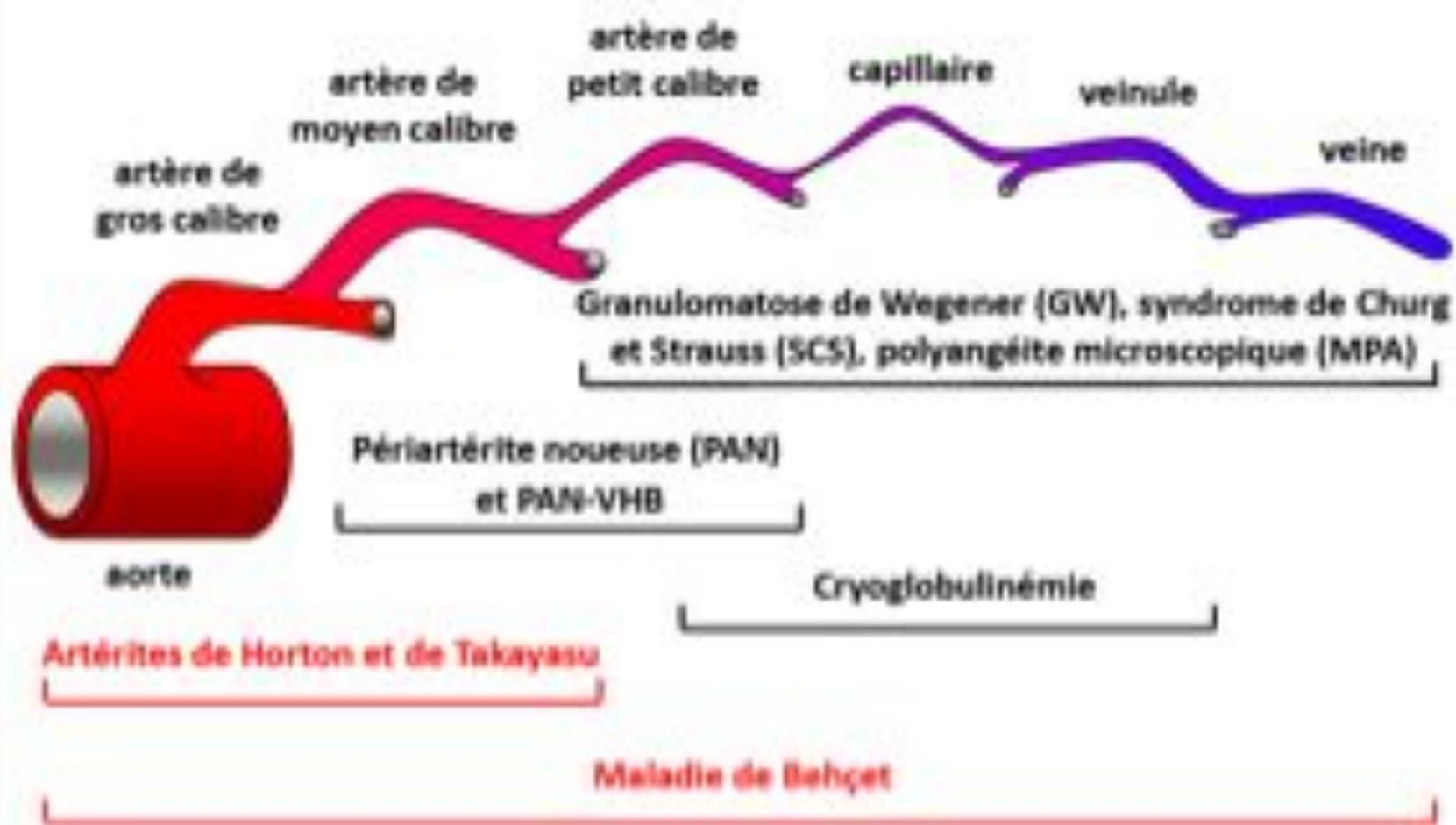
# Plan du cours :

1. Définition/Généralités
2. Épidémiologie
3. Étiopathogénie
4. Manifestations cliniques
5. Biologie
6. Histologie
7. Diagnostic positif
8. Diagnostic différentiel
9. Formes cliniques
10. Évaluation et Pronostic
11. Traitement
12. Conclusion

# Définition/Généralités :

- ✓ La maladie de Behçet (MB) est une maladie inflammatoire systémique de **cause inconnue**.
- ✓ Elle correspond à **une vascularite neutrophilique ou lymphocytaire systémique** touchant **les veines et les artères de tout calibre**
- ✓ Essentiellement diagnostiquée chez l'adulte jeune et touche les hommes autant que les femmes
- ✓ Son diagnostic est uniquement clinique :
  - L'aphtose bipolaire et les atteintes ophtalmologiques sont les plus caractéristiques
  - Des manifestations articulaires, vasculaires (thrombose et anévrisme), neurologiques ou digestives peuvent être observées.
- ✓ Aucun test biologique spécifique.
- ✓ Le pronostic fonctionnel est lié aux atteintes ophtalmiques ou neurologiques
- ✓ la mortalité est dominée par les manifestations cardiovasculaires.
- ✓ Le traitement dépend de la gravité des manifestations.

# Vascularites systémiques – Chapel Hill



# Épidémiologie :

- ✓ **L'âge :**
  - Touche les adultes d'âge jeune ou moyen de 20 à 50 ans
  - Une première poussée après 50 ans est rare.
- ✓ **Sexe ratio =1**, plus sévère chez l'homme.
- ✓ **Répartition géographique :** ubiquitaire mais plus fréquente chez les patients issus du bassin méditerranéen, du moyen orient et d'Asie
  - Cette distribution géographique particulière a valu le surnom de « **maladie de la route de la soie** »
  - **La Turquie** présente une prévalence nettement supérieure à celle des autres pays méditerranéens ou asiatiques

# Étiopathogénie :

1. Inconnue Plusieurs hypothèses ont été soulevées :

Prédisposition génétique :	Théorie virale :	Théorie toxique :	Théorie dysimmunitaire :
la fréquence de l'Ag HLA B51, l'existence de formes familiales, la distribution géographique de l'affection.	Suspicion d'agents biologiques : herpes simplex type I.	Diverses substances : Cu, Zn, organochlorés, benzène hexachloride...	D'anticorps variables (surtout dans la muqueuse buccale), Complexes immuns circulants, Baisse du taux des lymphocytes (T4 helper) et la réactivité cutanée.

# Manifestations cliniques :

- La MB évolue par poussées, sans parallélisme strict entre les lésions cutanéomuqueuses et viscérales

## A. Signes généraux :

- La fièvre est rare dans les formes non compliquées de la MB,
- sa présence doit alors faire rechercher une complication vasculaire sous-jacente.

## B. Manifestations cutanéomuqueuses : les plus caractéristiques de la MB.

- **Les aphtes buccaux** (98 % des cas) :
- ✓ **Cliniquement** : L'aphte se développe en **03 phases** successives :
  - Le prodrome : des démangeaisons, des brûlures, une vésicule éphémère aux 24 premières heures.
  - La phase pré-ulcérationnelle : des érythèmes inflammatoires, parfois des papules indurées se formant entre 1 et 3 jours.

# Manifestations cliniques :



- **La phase ulcéralive :**
  - **Des ulcérations douloureuses**, uniques ou multiples de quelques millimètres à plus d'1 cm de diamètre
  - Tapissée d'un enduit d'aspect "beurre frais" ou grisâtre, son pourtour est inflammatoire
  - Localisés sur la face interne des lèvres, des joues, le sillon gingivo-labial, le pourtour de la langue, le frein, le plancher buccal, le palais, les amygdales et le pharynx.
  - Cette phase dure entre 4 jours et 1 mois. Les ulcérations peuvent s'étendre dans de rares cas jusqu'à 6 semaines.
- ✓ Peuvent gêner l'alimentation et l'élocution
- ✓ Leur guérison est spontanée et sans cicatrice ni adénopathies.
- ✓ Favorisés par certains aliments (fruits à coques, emmenthal, gruyère), les traumatismes dentaires, les cycles menstruels et les émotions.
- ✓ Ils ne peuvent en pratique pas être différenciés de l'aphtose buccale idiopathique, mais leur nombre, leur répétition, l'invalidité qu'ils entraînent, doivent orienter vers une MB.

# Manifestations cliniques :

- **Les aphtes génitaux** (60 à 65 % des cas) :
- ✓ Souvent plus profonds et de plus grande taille que les aphtes buccaux
- ✓ Ils siègent :
  - Chez l'homme : sur le scrotum, plus rarement sur la verge ou dans l'urètre;
  - Chez la femme : sur la vulve, le vagin et le col utérin.
  - Ils peuvent être disséminés et douloureux, ou totalement latents
- ✓ Ils peuvent être muqueux ou cutané
- ✓ Ils récidivent moins que les aphtes buccaux mais laissent des cicatrices dépigmentées permettant un diagnostic rétrospectif
- ✓ **Les aphtes peuvent également siéger** sur l'œsophage, l'estomac, l'intestin (entraînant exceptionnellement des perforations) et la marge anale.
- ✓ Des ulcérations cutanées arrondies, de grande taille, similaires sémiologiquement à des aphtes, le plus souvent multiples siégeant préférentiellement à la face intérieure des cuisses sont également décrites.

# Manifestations cliniques :

## a. Nodules dermo-hypodermiques :

- **Érythème noueux :**

- Nodules rouges vifs siégeant surtout aux MI
- Il est fréquent (environ 50%) lors des poussées inflammatoires et souvent associé à l'aphtose orale et génitale

- **Thrombophlébites superficielles :**

- Nodules érythémateux de couleur rouge violacé
- Sensibles, de consistance dure
- A disposition parfois linéaire, souvent confondues avec un érythème noueux
- D'évolution torpide durant quelques semaines
- Plus fréquentes chez les hommes

# Manifestations cliniques :

## Atteinte cutanée

### ❖ Les papulopustules acnéiformes ou les lésions de pseudofolliculites :

- Papule puis vésicule puis pustule non centré par un poil,
- Entouré d'un halo érythémateux périphérique
- Puis croûte et guérison sans cicatrice
- ✓ **Siège** : une atteinte prédominante du tronc et des membres, mais tous les téguments peuvent être touchés
- ✓ Intégrées dans **les critères diagnostiques** mais leur spécificité est controversée.
- ✓ Non prise en compte chez l'adolescent ou le patient sous corticoïde.
- ✓ **Diagnostic différentiel difficile** avec l'acné
- ✓ Classiquement considérés comme aseptiques



# Manifestations cliniques :

## d. **Phénomène pathergique cutané** :(positif chez 15% à 53% des patients)

- ✓ Elle est à l'origine du test pathergique :
  - IL correspond à la piqûre intradermique d'une zone avasculaire et non pileuse de la face de flexion d'un avant-bras avec une aiguille stérile.(positif en cas d'apparition d'une papule ou d'une pustule dans les 24 à 48 heures).

## e. **Autres lésions** :

- ✓ **Des lésions de dermatose neutrophilique** sont décrites au cours de la MB
- ✓ **Syndromes de Sweet ou pyoderma gangrenosum** y sont associés



# Manifestations articulaires et musculaires:

50 % des cas

## ❖ L'atteinte articulaire :

- ✓ **Des arthralgies et/ou mono ou oligoarthritis inflammatoires +++:**
  - Généralement fixes, asymétriques et récidivantes.
  - Touchant par ordre de fréquence : les genoux, les chevilles, les poignets, les coudes.
  - L'atteinte des petites articulations des mains et des pieds est rare
- ✓ **Les formes polyarticulaires** sont rares (2 %).
- ✓ Une atteinte spécifique de la **sacro-iliaque** (1 à 34 %)
- ✓ **Des ostéonécroses** ont été rapportées mais chez des patients sous corticothérapie.
- ✓ **Les radiographies**
  - Sont habituellement normales, Rarement érosives, (de formes de chevauchement avec les spondylarthropathies)
  - L'association à une **authentique spondylarthrite ankylosante** chez des sujets HLA-B27 (2 %).

# Manifestations cliniques :

## ❖ L'atteinte musculaire :

- ✓ Rare et peut s'associer aux manifestations articulaires
- ✓ Des myalgies diffuses ou prédominant aux muscles proximaux, une myosite vraie est possible
- ✓ Les CPK sont exceptionnellement élevées
- ✓ Les myopathies et les rares rhabdomyolyses secondaires à la colchicine qui sont essentiellement rapportées en cas d'insuffisance rénale ou hépatique associée.
- ✓ La biopsie montre une dégénérescence des fibres musculaires et une infiltration par des cellules mono et polynucléées.

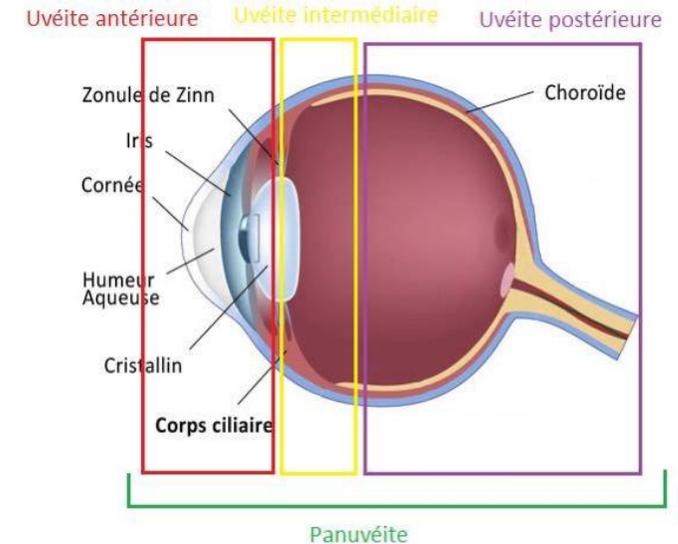
# Manifestations cliniques :

## ✓ Manifestations ophtalmiques :

- ✓ Les manifestations oculaires de la maladie de Behçet incluent :
  - Des uvéites : antérieures, postérieures ou des panuvéites
  - Des hypopions
  - Des vascularites rétiniennes et de "trous" maculaires bilatéraux
  - Des gonflements bilatéraux du nerf optique.

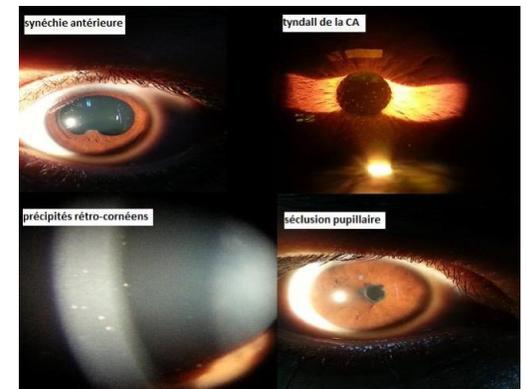
- **Les uvéites:**

- **Uvéites antérieures** : dans 10% des cas
- ✓ Rarement isolée, le plus souvent associée à une atteinte du segment postérieur
- ✓ **Toujours non granulomateuse** et peut être uni ou bilatérale
- ✓ Souvent symptomatique, très inflammatoire et récidivantes



# Manifestations cliniques :

- Des séquelles de poussées antérieures
- ✓ L'uvéite antérieure cède en général en deux à trois semaines, même en l'absence de traitement
- ✓ **Les complications** : Après plusieurs poussées, peuvent survenir :
  - Des synéchies antérieures ou postérieures
  - Séclusion pupillaire : occlusion de la pupille due à des synéchies postérieures
  - Une atrophie irienne.



## ❖ **Uvéites intermédiaire et postérieure:**

- ✓ La plus fréquente et la plus grave, pouvant conduire à la cécité
- ✓ Cette atteinte se présente sous forme de vascularites rétiniennes artérielles et essentiellement veineuses, souvent **occlusives**
- ✓ Marquée par une baisse indolore de l'acuité visuelle et peut être asymptomatique
- ✓ L'uvéite est habituellement bilatérale et d'évolution rémittente.
- ✓ **L'examen du fond d'œil** : Diagnostic
- ✓ **L'angiographie à la fluorescéine** établit le retentissement de l'uvéite :
- ✓ **Les complications** des poussées postérieures sont responsables :
  - D'une atrophie rétinienne,
  - De remaniements pigmentaires
  - D'une atrophie papillaire
  - De vaisseaux déshabités et fins.

❖ **Uvéite totale** : entre 24 et 70 %.

## Autres atteintes ophtalmologiques:

- ✓ Ulcères conjonctivaux, des sclérites ou épisclérites,
- ✓ Des atteintes inflammatoires ou ischémiques du nerf optique,
- ✓ Des myosites orbitaires, des occlusions des veines ou artères centrales de rétine
- ✓ L'atteinte oculaire peut s'intégrer dans les lésions neurologiques :
  - Paralysie des nerfs moteurs de l'œil
  - Œdème papillaire avec hypertension intracrânienne (HIC) par thrombose veineuse intracérébrale.

# Manifestations neurologiques :

A. Très polymorphes, 25-30 % des patients

✓ Fréquentes chez l'homme

✓ Apparaissent habituellement entre 30 et 40 ans

✓ Essentiellement des atteintes du **système nerveux central+++**

✓ Deux types d'atteintes :

- **Parenchymateuses+++** : atteinte de la substance blanche

- **Extra-parenchymateuses** : atteintes vasculaires veineuses ou artérielles

✓ Atteintes du système nerveux périphérique : rares

# Manifestations neurologiques :

- **Atteintes parenchymateuses (70-80 %) :**

- Le mode de début est très variable, le plus souvent brutal, aigu ou subaigu, plus rarement progressif

✓ **Siège** : Touche avec prédilection le tronc cérébral, le diencephale et la moelle

✓ **Cliniquement** : les symptômes les plus représentatifs :

- Les céphalées
- Un syndrome pyramidal uni- ou bilatéral,
- Une ataxie cérébelleuse et des troubles sphinctériens
- Une encéphalite avec un ralentissement psychomoteur et des troubles de comportement
- Moins fréquemment :
  - Troubles sensitifs, des mouvements anormaux, une épilepsie, et rarement un syndrome extrapyramidal
  - Une méningite lymphocytaire ou puriforme aseptique isolée peut survenir □ signe de sévérité
  - Atteinte médullaire type myélite transverse

# Manifestations neurologiques :

- Formes pseudo-tumorales :
  - L'atteinte pseudo-tumorale a des caractéristiques cliniques propres à elle
  - Les signes pyramidaux et l'hémiplégie plus fréquente que dans les formes parenchymateuses classiques
  - État d'invalidité plus sévère
- ✓ **L'IRM** : Examen clé.
- ✓ **L'analyse du LCR est anormale** (dans 60 %) :
  - Pléïocytose : la formule est :
    - Lymphocytaire dans la 1/2 des cas
    - Panachée dans les autres cas
  - Hyperprotéinorachie
  - Possible synthèse intrathécale d'immunoglobulines

# Manifestations neurologiques :

## ✓ Évolution :

- Peuvent régresser spontanément
- La forme récurrente/rémittente (3/4 des patients) comme dans **la SEP**
- La forme progressive (1/4 des patients)

# Manifestations neurologiques :

## • Atteintes Extra-parenchymateuses :

### Les thrombophlébites cérébrales +++ :

- ✓ La clinique :
  - D'une HIC avec céphalées et œdème papillaire, parfois associée à une paralysie des nerfs crâniens, à un déficit focal ou à des crises comitiales.
  - Les troubles de la vigilance sont rares
- ✓ Le LCR est toujours anormal.
- ✓ Le diagnostic se fait par l'IRM et de l'angiographie par résonance magnétique (ARM).
  - Le pronostic immédiat est bon

# Manifestations neurologiques :

- **Atteinte des artères à destinée cérébrale** : rares.
- ✓ **Siège** : artères carotides et vertébrales
- ✓ **Des anévrismes:**
  - Asymptomatiques
  - Responsables d'AVC : ischémie, hémorragie méningée ou intracérébrale.
- ✓ **Sténoses, dissections et/ou thromboses artérielles**
  - **Atteintes neuropsychiatriques:**
    - ✓ L'indifférence, l'apathie, ou à l'inverse l'euphorie et la désinhibition peuvent être rencontrées au cours de la MB
    - ✓ Des attitudes paranoïaques ou obsessionnelles

# Manifestations cliniques :

- ✓ **Manifestations vasculaires :**
  - ✓ Jeunes (<35 ans)
  - ✓ Sexe masculin
  - ✓ Souvent sans autres facteurs de risque

# Manifestations vasculaires :

- **L'atteinte veineuse de la MB+++:**

- **Thrombophlébites superficielles :**

- ✓ **Clinique :**

- Douleurs des membres avec œdème
- Un cordon induré
- Un érythème noueux mais localisé le long d'un axe veineux.
- ✓ Intégrées au sein des atteintes cutanées où elles sont confondues avec un érythème noueux
- ✓ Fugaces, migratrices, volontiers récidivantes
- ✓ Souvent associées à des thromboses profondes, voire même à une atteinte artérielle

# Manifestations vasculaires :

- **Thrombophlébites profondes :**
- ✓ **Concernent toutes les veines** de l'organisme à des degrés de gravité différents
- ✓ Les localisations **proximales** et **atypiques** attirent l'attention :
  - MI : territoires fémoraux et fémoro-iliaques +++, **volontiers récidivantes**
  - MS : l'atteinte sous Clavière ou axillaire.
  - L'extension des thromboses aux troncs caves est fréquente :
    - Les thromboses de la veine cave inférieure
    - Le syndrome de Budd-Chiari : une ascite, une hypertension portale voire même une simple altération du bilan hépatique.
    - Les thromboses de la veine cave supérieure : un syndrome cave, des céphalées, une douleur thoracique, une dyspnée
  - **Syndrome d'Hugues-Stovin** : association d'une thrombose veineuse profonde à des anévrysmes artériels pulmonaires est à haut risque d'hémoptysies.
  - Les thromboses veineuses intracrâniennes peuvent se compliquer de cécité, du fait de l'œdème papillaire.

# Manifestations vasculaires :

## L'atteinte artérielle :

### ✓ De type :

- Anévrismes (ou pseudo-anévrismes) +++ avec risque de rupture
- Sténoses et occlusions

### ✓ Les lésions se localisent:

- L'aorte abdominale ou thoracique
- Les artères fémorales
- Les artères pulmonaires
- Les artères iliaques
- Plus rarement, les artères digestives, coronaires ou cérébrales peuvent être atteintes.

### ✓ Artériopathie inflammatoire

- **SG:** fièvre, amaigrissement,
- **Les manifestations spécifiques :**
  - Des douleurs abdominales ou thoraciques en fonction de la localisation des lésions
  - Des signes ischémiques d'aval
  - Des claudications des membres
  - Des accidents ischémiques cérébraux
  - Une hémoptysie en cas d'atteinte artérielle pulmonaire.

## A. Manifestations vasculaires :

- Les anévrismes :

- ✓ Uniques ou multiples et étagés
- ✓ Souvent symptomatiques avec risque de rupture

- Les anévrismes de l'aorte :

- L'aorte abdominale :

- L'aorte thoracique :

- ✓ Sont très rares
- ✓ Se manifestent par des douleurs thoraciques
- ✓ Peuvent donner : un syndrome de compression médiastinale avec œdème en pèlerine, une toux, une dyspnée, une dysphagie, une voix bitonale et un syndrome de Claude Bernard Horner

- **Les anévrysmes de l'artère pulmonaire :**

- ✓ Très mauvais pronostic avec une mortalité de 50% la première année

- ✓ Souvent unique ; une atteinte multiple ou bilatérale est possible

- ✓ Souvent diagnostiqués à l'occasion :

- D'hémoptysies répétées, d'abondance moyenne

- Une hémoptysie massive fatale révélant la maladie de Behçet en post mortem est possible

- ✓ La radiographie de thorax :

- Des opacités arrondies para-hilaires, ou distales habituellement bilatérales

- ✓ L'angiographie pulmonaire, l'angioscanner thoracique :

- visualisent les AAP, même de petites tailles non visibles sur la radiographie standard

- Angioscanner de **dépistage systématique** si une anticoagulation est débutée dans le cadre d'une thrombose d'autre localisation.

- ✓ **Les anévrysmes de l'artère fémorale :**

- 3ème siège de prédilection des anévrysmes.

- Cliniquement, se manifester par l'apparition d'une tuméfaction siégeant sur le trajet artériel, le plus souvent au niveau de l'aîne.

- **Les anévrysmes des artères périphériques :** plus fréquemment aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs.

## **Manifestations cardiaques :** Les 03 tuniques peuvent être concernées

- ✓ Les atteintes les plus fréquentes sont dans l'ordre :
  - Péricardite, valvulopathies, thrombose endocavitaire, infarctus du myocarde et fibrose endomyocardique.
- ✓ **Atteinte péricardique+++ : une péricardite aiguë fébrile**
- ✓ **Atteinte coronarienne :**
  - Donne souvent un IDM qui touche le sujet jeune sans facteur de risque.
- ✓ **Atteinte myocardique : d'une myopéricardite**
- ✓ **Atteinte endocardique :** Se traduit par
  - Un tableau d'endocardite aiguë ou subaiguë
  - Une insuffisance valvulaire, le plus souvent aortique plus que mitrale ou tricuspidiennne.
  - Une fibrose myocardique du cœur droit et des thrombus intracardiaques sont également rapportés.

## Manifestations gastro-intestinales :

- ✓ **Diagnostic différentiel** avec **maladie de crohn** est difficile
- ✓ Touche l'ensemble du tractus digestif mais **l'atteinte iléo-caecale** est la plus fréquente.
- ✓ **La clinique:** Peu spécifique
- ✓ **Les critères endoscopiques** permettant de distinguer la MB de la maladie de Crohn:
  - La présence d'ulcères

# Autres Manifestations :

- **Atteinte rénale** : rare.
- **Atteinte génito-urinaire** :
  - ✓ **L'atteinte testiculaire ou épидидymaire** :
  - ✓ **L'urétrite** est exceptionnelle.
- **Atteinte pleuro-pulmonaire** :
  - ✓ Des anomalies secondaires à l'atteinte vasculaire (infarctus, hémorragies, et atélectasies, excavation post infarctus)
  - ✓ Les embolies pulmonaires sont rares
  - ✓ La plèvre peut être le siège d'une vascularite responsable de micronodules pleuraux, d'irrégularités pleurales ou d'épanchements

# Biologie :

- ✓ **Le bilan biologique:** peut être normal
- ✓ Un syndrome inflammatoire non spécifique au cours de la MB
  - L'hyperleucocytose à PNN, l'élévation du facteur VIII,
  - Les anomalies de la fibrinolyse, inconstantes et non spécifiques.
  - La présence d'une cryoglobulinémie
- ✓ La recherche de HLAB51 :
  - Intérêt épidémiologique et non diagnostique.

## Histologie :

- ✓ **La MB est caractérisée par une combinaison de vascularite et de thrombose.**
- ✓ **La vascularite est retrouvée, conjointement avec une inflammation périvasculaire, à proximité de l'ensemble des manifestations de la MB**
- ✓ **Les lésions cutanéomuqueuses : Elles sont caractérisées par**

## Diagnostic positif :

- ✓ La MB est un diagnostic d'exclusion
- ✓ Repose entièrement sur **un interrogatoire** et **un examen clinique** minutieux :
  - **L'interrogatoire** : doit
    - Préciser les épisodes d'aphtes buccaux ou génitaux récidivants
    - Rechercher des épisodes d'œil rouge ou douloureux, de baisse d'acuité visuelle
    - Des antécédents de thrombose veineuse ou artérielle.

# Diagnostic positif :

- **L'examen clinique :**

- La recherche de cicatrices génitales de récurrences aphteuses est une des clés du diagnostic.
- La recherche de lésions de pseudo-folliculite ou de lésions papulonodulaires.
- La réaction pathergique peut s'exprimer sous la forme de lésions papuleuses ou pustuleuses aux points de ponction veineuse.
- L'examen ophtalmologique spécialisé est indispensable, il permet de rechercher
  - Des lésions ophtalmiques actives,
  - Des séquelles de poussées antérieures

✓ De nombreux **critères diagnostiques** ont été proposés, reposant pour la plupart sur les signes cutanéomuqueux qui sont les plus spécifiques de la maladie :

# Nouveaux critères diagnostiques de la maladie de Behçet 2013

- ✓ Ces critères autorisent le diagnostic d'une MB en présence de lésions caractéristiques malgré l'absence d'aphtose buccale ou génitale.
- ✓ Le test pathergique est devenu optionnel, il ajoute 1 point au score en cas de positivité
- ✓ Un score **supérieur ou égal à 4** permet de retenir le diagnostic de MB.
- ✓ Se : 94,8%, Sp : 90,5%

Tableau 2. Nouveaux critères diagnostiques internationaux de la maladie de Behçet <sup>(4)</sup> .	
<b>Aphtes buccaux récidivants</b> <b>2 points</b>	Aphtose observée par un médecin ou rapportée par le malade de façon crédible avec une fréquence d'au moins 3 épisodes en 12 mois
<b>Ulcérations génitales récurrentes</b> <b>2 points</b>	Aphte ou cicatrice observée par le médecin ou le patient
<b>Lésions oculaires</b> <b>2 points</b>	Uvéite antérieure, uvéite postérieure ou cellules dans le vitré à l'examen par la lampe à fente Vascularite rétinienne observée par un ophtalmologue
<b>Lésions cutanées</b> <b>1 point</b>	Érythème noueux Pseudo-folliculite ou lésions papulopustuleuses ou nodules acnéiformes chez un patient sorti de l'adolescence et qui ne prend pas de corticoïdes
<b>Test d'hypersensibilité</b> <b>1 point</b>	Test d'hypersensibilité au point de piqûre positif Papule érythémateuse de diamètre > 2 mm, 48 h après sa réalisation
<b>Lésions vasculaires</b> <b>1 point</b>	Thromboses veineuses Thromboses artérielles ou anévrismes
<b>Atteinte du système nerveux central</b> <b>1 point</b>	Lésion du parenchyme cérébral Thrombose cérébrale

Tableau 3: les principaux diagnostics différentiels de la maladie de Behçet [133].

Pathologies	Manifestations communes avec la maladie de behçet	Manifestations ou examens discriminants
Syndrome de Reiter	Ulcérations buccales et génitales	Urétrite, lésions papuleuses palmo-plantaires.
sarcoidose	Erythème noueux, uvéite, arthralgies.	Absence d'aphtes, nodules pulmonaires, adénopathies, granulome à l'histologie.
Maladie de Crohn	Ulcérations buccales et ano-génitales, tableau de pseudo-entéro-Behçet	Fistules péri-anales et digestives vers d'autres organes, pyoderma, granulome à l'histologie.
Sclérose en plaque	Tableau de pseudo-neuro-Behçet	Absence de tout signe extraneurologique, ponction lombaire, IRM du névrax.
Lupus érythémateux	Aphtes buccaux, tableau de maladie de système	Anticorps spécifiques
Maladie cœliaque	Aphtes buccaux, manifestations systémiques	Anticorps spécifiques, atrophie villositaire endoscopique et histologique.
Herpès récidivant	Ulcérations buccales et/ou génitales, possible altération de l'état général, fièvre.	Sérologie de l'herpès positive en IgM, identification du virus sur un prélèvement muqueux.
Spondylarthrite ankylosante	Uvéite, douleurs articulaires, lésions cutanées, possible association avec la maladie de crohn	Signes radiologiques articulaires
Neuro-sweet	Lésions cutanées, aphtes bipolaires possibles, réaction pathergique, manifestations neurologiques de pseudo-neuro-behçet, épisclérite, conjonctivite.	Absence de toute vascularite à l'histologie, absence d'uvéite, HLAB54 très fréquent.
Aphtose idiopathique	Aphtose possiblement bipolaire	Aphtose isolée.
Fièvres héréditaires périodiques chez les enfants	Fièvre, manifestations articulaires, lésions cutanées, aphtose buccale et parfois génitale, signes digestifs.	Diagnostic génétique et moléculaire.
Infection par VIH	Aphtose persistante, contexte général (fièvre, douleurs diffuses, diarrhée...)	Sérologie positive pour VIH

## Ulcérations buccales et/ou génitales

Éliminer un traumatisme

Médicamenteuses

- Foscarnet
- AINS
- Alendronate
- DPP4
- Stevens-Johnson

Infectieuses

- Syphilis
- VIH
- HSV
- EBV
- Chlamydia
- BK
- Gonorrhée
- Mycoplasme

Inflammatoires

- Behçet
- Lupus
- Crohn
- Coeliaque
- FMF
- MAGIC/PCA
- Dermatoses bulleuses
- AI
- Lichen plan
- Érythème polymorphe
- Reiter
- PFAPA

Néoplasiques

- Carcinome spinocellulaire
- Kaposi
- lymphome
- Glucagonome

Carentielles

- Fer
- B9
- B12
- Zinc

## Principales causes de MTE

### Congénitales

V Leiden, mutation G20210A

Déficit en Protéine C, S, AT

### Acquises

#### Provoquées

Chirurgie, fracture, immobilisation, grossesse, PP, cancer, pilule EP, THS et autres médicaments

#### Non provoquées

- syndrome néphrotique
- MICI
- coléchole
- SAPL
- Behçet
- SMP
- HPN
- THH
- COVID-19

# Formes cliniques :

- **Forme de l'enfant :**
- **Formes associées à la SPA :** Rare
- **Autres pathologies associées :** rares
  - ✓ Syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA).
  - ✓ Lupus et Sjögren primitif.
  - ✓ Syndrome de Münchhausen.
  - ✓ Polychondrite atrophiante (PCA) :
    - Il s'agit d'un diagnostic différentiel
    - L'aphtose bipolaire s'intégrant dans les manifestations dermatologiques de la PCA et ayant fait individualiser le syndrome mouth and genital ulcers with inflamed cartilage (MAGIC syndrome).

- **Maladie de Behçet et grossesse :**

- ✓ Influence de la grossesse sur la maladie : Rarement aggravation (poussée cutanée et articulaire du 3ème trimestre) ; souvent rémission.
- ✓ Influence de la maladie de Behçet sur la grossesse : pas d'influence.
- ✓ Formes néonatales : ont été observées (cutanéomuqueuses) apparaissant à J1 et disparaissant après 6-8 semaines

- **Le pronostic:**

✓ Il est dominé par **les manifestations ophtalmiques et neurologiques.**

- Les manifestations ophtalmiques sont responsables d'une évolution vers la basse vision ( $\leq 1/10$ ), plus fréquemment chez les hommes que chez les femmes.
- Le neuro-Behçet, 25 % des patients présentaient un handicap persistant modéré à sévère, responsable d'une dépendance.

✓ **La mortalité** directement imputable à la MB était liée aux atteintes cardiovasculaires et neurologiques.

- **Parmi les manifestations cardiovasculaires responsables du décès, on retient :**

- Anévrisme des artères pulmonaires ou de l'aorte thoracique
- Infarctus du myocarde
- Syndrome de Budd- Chiari
- Embolie pulmonaire.

- **Les facteurs associés significativement au décès :**

- Le sexe masculin
- L'atteinte artérielle
- Un nombre de poussées de MB  $\geq 5$ .

# Traitement :

## A. Objectifs :

- ✓ Confort du patient et maintien socio-professionnel
- ✓ Sauvetage fonctionnel ou vital
- ✓ Prévention des poussées, complications graves et séquelles
- ✓ Limitation des effets secondaires des traitements

# Traitement :

## A. Les moyens :

- La colchicine :

- ◆ **Posologie** : 1 à 2 mg/jour

- ◆ **Effets indésirables** :

- ✓ Surtout gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et cutanées

- ✓ La leucopénie : rare

- ✓ Myoneuropathies : exceptionnelles

- ◆ **Contre indications** :

- ✓ Insuffisance hépatique grave

- ✓ Insuffisance rénale grave

- ✓ En association avec les antibiotiques de la famille des macrolides (sauf la spiramycine) ou avec la pristinamycine.

# Traitement :

- **La corticothérapie** : 02 formes :

## ❖ **Les formes locales :**

- ✓ La forme de collyre en solution ou suspension : en cas d'uvéite antérieure
- ✓ Les dermocorticoïdes de classe I ou II : traitement de l'aphtose buccale et génitale
- ✓ Les bains de bouche : exp le clobetasol
- ✓ Les injections intralésionnelles : si ulcères profonds
- ✓ Les infiltrations articulaires

## ❖ **Les formes systémiques :**

- ✓ La corticothérapie par voie orale : 0,5 à 1 mg/kg/jour selon la sévérité de l'atteinte
- ✓ Bolus de méthylprednisolone à la dose de 500 mg/j pendant 3 jours : peut précéder la CTC orale

# Traitement :

- **Thalidomide :**
  - ✓ 50 à 100 mg/j dans le traitement des aphtes récurrents en 2<sup>ème</sup> intention
  - ✓ Il faut rappeler que la thalidomide a un effet thrombogène et que sa prescription au cours de la MB doit être prudente et accompagnée d'une anti agrégation prophylactique.
- ✓ **Les immunosuppresseurs :**
  - ◆ **Azathioprine :** utilisée à la dose de 2 à 3 mg/kg par jour
  - ◆ **Cyclophosphamide :** bolus intraveineux (0,7 g/m<sup>2</sup> sans dépasser 1,2 g) en bolus toutes les 4 semaines avec relais par azathioprine oral (2 mg/kg/j) après 6 cures
  - ◆ **Cyclosporine A :** per os à raison de 3 à 5 mg/kg par jour
  - ◆ **Méthotrexate :** per os 0,3 mg/kg/semaine

# Traitement :

- **L'interféron- $\alpha$  2a (Roferon) :**
- ✓ Une cytokine qui possède des effets antiviraux, anti-angiogéniques, antiprolifératifs et immuno-modulateurs
- ✓ Utilisé hors AMM chez les patients réfractaires ou intolérants aux autres traitements et dans les cas les plus sévères d'uvéite postérieure
- ✓ **Posologie :** 3 à 9 millions UI, 3 fois par semaine sous cutané
- ✓ **Effets secondaires :**
  - Syndrome grippal : fièvre, frissons, céphalées, asthénie, arthralgies,
  - Dépression
  - Leucopénie
- ✓ **Contres indications :**
  - Hypersensibilité au produit
  - Affections cardiaques sévères
  - Insuffisance rénale, hépatique, ou médullaire sévères
  - Hépatite chronique évoluée ou décompensée ou cirrhose

# Traitement :

- **Les anti TNF- $\alpha$  :**
  - ◆ **Infliximab** : 5 mg/kg S0, S2, S6 puis tous les 6 semaines
  - ◆ **Adalimumab** : 40 mg/15 jours
- **Inhibiteurs de la phosphodiesterase 4(PDE4) (aprémilast)** : Un essai thérapeutique, en double aveugle, randomisé, rapporte son efficacité dans le traitement des aphtes buccaux de la MB
- **Anticoagulation :**
  - ✓ Les dernières recommandations de l'EULAR ne préconisent pas l'utilisation systématique des anticoagulants.
  - ✓ Il reste raisonnable de proposer une anti coagulation (HBPM ou HPM) en l'absence de lésions à risque de saignement (anévrisme), d'autant qu'il s'agit d'un sujet jeune n'ayant pas un risque hémorragique majeur.
  - ✓ Un relais par AVK rapide est souvent réalisé. La durée de ce traitement n'est pas codifiée, mais dépasse rarement 1 à 2 ans.

# Traitement :

- **La chirurgie :**
- ✓ Peut être nécessaire s'il y a un anévrisme ou une obstruction des vaisseaux du cœur par exemple.
- ✓ S'adresse aux complications graves de la MB et en cas d'échec du traitement médical
- ✓ **LES THERAPEUTIQUES d'efficacité variable :**
  - ✓ Ustekinumab (Stelara)
  - ✓ Autres anti-TNF $\alpha$  : Golimumab (Simponi), Certolizumab pégol (Cimzia)
  - ✓ Anti IL6 (Tocilizumab)
  - ✓ Mycophénolate mofétil (Cellcept)
  - ✓ Acide 5- aminosalicylique ou 5- ASA

# Les indications :

## Atteinte cutanéomuqueuse :

### □ L'aphtose bipolaire :

### ◆ En première intention :

#### ✓ Colchicine 1-2 mg/j :

- Le traitement de première intention en l'absence de contre-indication
- Afin de **prévenir la récurrence** des lésions cutanéomuqueuses en particulier les aphtes buccaux, génitaux ou les lésions d'érythème noueux

#### ✓ Hygiène buccale

#### ✓ Détartrage/an et éviter:

- Bains de bouche à base d'alcool
- Stick à lèvres avec glycérine qui assèche
- Médicaments écrasés, gélules ouvertes déposées directement dans la bouche
- Aliments aphtogènes: épices, sodas, vinaigre, citron, alcool

#### ✓ Traitement symptomatique des aphtes :

- Le gel de lidocaïne
- Antispetiques locaux
- Bains de bouche au bicarbonate

# Les indications :

- ✓ **Corticoïdes topiques**
- ✓ **Corticothérapie orale** de courte durée parfois nécessaire : faible dose (15mg/j) avec un schéma rapidement dégressif sur 2-3 semaines
- ✓ Les bains de bouche avec des corticoïdes : En cas d'aphtose buccale invalidante et résistante.
- ◆ **En cas de lésions cutanéomuqueuses résistantes aux traitements cités ci-dessus :**
- ✓ Thalidomide, Aprémilast (30 mg x 2/j) : Le traitement de 2eme intention de l'aphtose récurrente
- ✓ Azathioprine, anti-TNF $\alpha$ , interféron alpha, ou ustekinumab : en 3eme intention
- **Les lésions papulonodulaires acnéiformes** : sont traitées de manière identique à l'acné vulgaire

# Les indications :

- **Atteinte articulaire :**
- ✓ **Traitement symptomatique :**
  - Le repos
  - Les antalgiques périphériques
  - Les AINS
- ✓ **La colchicine :** est le traitement de **première intention** à une posologie habituellement comprise entre 1 et 2 mg/jour
- ✓ **CTC :**
  - Per os : Des cures courtes de prednisone peuvent être proposées en traitement d'une poussée articulaire
  - Les infiltrations : sont un traitement d'appoint
- ✓ **Réfractaire et/ou récidivante :**
  - Azathioprine ou Méthotrexate ou anti-TNF $\alpha$

# Les indications :

## Atteinte ophtalmique :

### ❖ **Uvéite Antérieure isolée :**

#### ✓ **Corticothérapie :** dexaméthasone collyres

- + **Collyres mydriatiques et cycloplégiques :** Pour faire céder les synéchies postérieures, ou prévenir leur formation
- + **Collyres hypotonisants :** En cas d'hypertonie oculaire

#### ✓ **Corticothérapie par voie générale :** En cas d'Hypopion

#### ✓ **Azathioprine :** En cas de mauvais pronostic (homme jeune, forme récidivante)

#### ✓ **Formes peu sévères :** Azathioprine **ou** Ciclosporine

- **Formes sévères** (baisse de l'acuité visuelle, œdème maculaire et/ou vascularite rétinienne : urgence thérapeutique):
  - anti-TNF $\alpha$  (infliximab IV, Adalimumab SC)
  - Les récepteurs de anti- **l'IL-6**.

# Les indications :

- **Atteinte neurologique :**
- ❖ **Formes parenchymateuses :**
- ✓ **La corticothérapie générale par voie orale :**
  - 01 mg/kg/jour
  - Peut être précédée par des bolus de méthylprednisolone à la dose de 500 mg/j pendant 3 jours
  - suivis d'une corticothérapie à 1 mg/kg/j (sans dépasser 80 mg/j) d'équivalent prednisone durant 3 semaines avec une décroissance progressive (15 à 20 mg/j à 3 mois et  $\leq 0,1$ mg/kg/j à 6 mois).
- ✓ **Forme modérée** (score de Rankin < 2) : Azathioprine ou Méthotrexate ou le mycophénolate mofétil (2 g/j)
- ✓ **Forme grave** (score de Rankin  $\geq 2$ ) : Cyclophosphamide IV ou anti-TNF $\alpha$  (Infliximab)
- ❖ **Formes extra-parenchymateuses (thrombophlébite cérébrale) :**
- ✓ Corticothérapie générale 1 mg/kg/j per os +/- bolus IV/3 j
- ✓ Et anticoagulation efficace
- ✓ Azathioprine : en cas de rechute sous corticoïdes.

# Les indications

## Atteinte vasculaire :

- ❖ **Thrombose veineuse aigue profonde :**
- ✓ **Formes non sévères** (Membres inférieurs) : CTC (prednisone 0,5 mg/j en dose d'attaque) + une anticoagulation efficace pour une durée de 3 à 6 mois.
- ✓ **Formes sévères** (thrombose des veines sus hépatiques, thrombose de la veine cave) :
  - ✓ **La corticothérapie générale par voie orale :**
    - 01 mg/kg/jour
    - Peut être précédée par des bolus de méthylprednisolone à la dose de 500 mg/j pendant 3 jours
    - suivis d'une corticothérapie à 1 mg/kg/j (sans dépasser 80 mg/j) d'équivalent prednisone durant 3 semaines avec une décroissance progressive (15 à 20 mg/j à 3 mois et  $\leq 0,1$ mg/kg/j à 6 mois).
- ✓ Cyclophosphamide IV ou
- ✓ anti-TNF $\alpha$  (Infliximab 5 mg/kg)
- ✓ Anticoagulation efficace dont la durée est à discuter et associée au traitement anti-inflammatoire
- ✓ **Formes récidivantes:** Azathioprine per os (2 mg/kg/j) (Encadré 1) ou anti-TNF $\alpha$

# Les indications :

## ◆ Atteintes artérielles

- ✓ **Formes sévères (anévrismes artères pulmonaires, aorte et/ou anévrismes multiples...)** : Corticothérapie générale 1 mg/kg/j per os +/- bolus (500 mg/j x 3 j), Cyclophosphamide IV ou anti-TNF $\alpha$  (Infliximab).
- ✓ **Formes moins sévères (anévrismes périphériques)** : Corticothérapie générale 0,5 à 1 mg/kg/j et Azathioprine.
- ✓ **Si symptomatique**: chirurgie ou radiologie interventionnelle toujours entourée du traitement médical immunosuppresseur. En cas d'anévrisme pulmonaire symptomatique, toujours privilégier la radiologie interventionnelle à la chirurgie

# Les indications :

## ❖ Atteinte digestive :

- ✓ Confirmer l'atteinte digestive par endoscopie et/ou imagerie.
- ✓ Éliminer des ulcérations induites par les AINS ou d'origine infectieuse.
- ✓ Corticothérapie générale 0,5 mg/kg/j et Azathioprine per os ou 5-ASA.
- ✓ anti-TNF $\alpha$  : Dans les formes sévères.

# Évolution et Suivi :

- ✓ Une évolution chronique avec notamment une aphtose et des symptômes articulaires et cutanés permanents ou récurrents
- ✓ Peut être entrecoupée d'événements majeurs comme une uvéite, une thrombose ou une authentique arthrite.
- ✓ Un suivi régulier tous les 3 à 6 mois est en général recommandé
- ✓ L'appréciation de l'activité et le retentissement d'une MB repose essentiellement sur :
  - Données d'interrogatoire et l'examen clinique à la recherche de signes physiques objectifs
  - Les différents scores
- ✓ Il n'y a pas de marqueur biologique fiable pour aider à évaluer précisément l'activité d'une MB

# Conclusion :

- ✓ La maladie de Behcet est une maladie inflammatoire systémique caractérisée par une vascularite associant des aphtes, une uvéite, des atteintes articulaires, digestives, vasculaires ou neurologiques.
- ✓ Les formes masculines sont les plus graves, présentant fréquemment une uvéite postérieure, des thromboses ou anévrismes artériels, des thromboses veineuses ou une atteinte neurologique centrale.
- ✓ La mortalité est principalement liée aux atteintes vasculaires artérielles ou veineuses.
- ✓ Le traitement des formes les plus sévères repose sur la corticothérapie systémique, les immunosuppresseurs et les biothérapies