

# Actualités de la maladie de Behçet

**RÉSUMÉ :** La maladie de Behçet est une vascularite systémique rare dont la prévalence est plus importante en Turquie et dans certains pays d'Asie comme le Japon ; en Europe, elle suit un gradient Nord-Sud. Son diagnostic repose sur un score clinique récemment actualisé, reposant sur l'aphtose buccale et génitale, les atteintes cutanées, ophtalmologiques, neurologiques et cardiovasculaires.

Il n'existe à ce jour aucun marqueur biologique spécifique de la maladie ; la positivité d'HLA-B51 est un marqueur génétique de prédisposition. Les progrès réalisés dans la connaissance de la physiopathologie de la maladie de Behçet ont mis en évidence le rôle de certaines cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF $\alpha$ , l'IL1 ou l'IL6. Ces cytokines sont aujourd'hui ciblées par les nouvelles biothérapies et ouvrent de nouvelles perspectives dans le traitement des formes sévères et réfractaires de la maladie.



→ **P. CACOUB** 1,2,3,4,  
**H. VALLET** 1,2,3,4

<sup>1</sup> Département hospitalo-universitaire I2B, UPMC Université Paris 6, UMR 7211, PARIS.

<sup>2</sup> INSERM, UMR-S 959, F-75013, PARIS.

<sup>3</sup> CNRS, UMR 7211, F-75005, PARIS.

<sup>4</sup> AP-HP, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Département de Médecine interne et d'Immunologie clinique, PARIS.

La maladie de Behçet est une vascularite pouvant atteindre les artères et les veines de tout calibre. Son diagnostic repose sur des critères exclusivement cliniques car il n'existe à ce jour aucun marqueur biologique spécifique de la maladie. Les progrès réalisés ces dernières années sur la compréhension de la physiopathologie de la maladie de Behçet ont permis de grandes avancées thérapeutiques. La multiplication des biothérapies a transformé le pronostic des patients réfractaires aux immunosuppresseurs.

## Épidémiologie

La maladie de Behçet est une maladie rare dont la prévalence est variable entre les différentes régions du globe. Initialement décrite sur la route de la soie qui relie l'Asie à la Méditerranée, le bassin de population semble aujourd'hui beaucoup plus étendu. En Turquie, la prévalence de la maladie varie de 19,6 à 420/100 000 habitants selon les études alors qu'elle est de 7 à 13,5/100 000 habitants au Japon. En Europe, il existe un gradient Nord-Sud, sa prévalence étant beaucoup plus faible au Nord. En France,

la prévalence de la maladie de Behçet est estimée à 7,1 pour 100 000 habitants [1].

## Physiopathologie

La physiopathologie de la maladie de Behçet est mal comprise. Il existe des prédispositions génétiques parmi lesquelles la présence de l'haplotype HLA-B51 représente le principal facteur prédisposant. Plus récemment, il a été montré un polymorphisme dans les loci des gènes codants pour l'IL10, l'IL23 récepteur, l'IL12 récepteur bêta et STAT4. Ce polymorphisme est associé à une augmentation du risque de développer une maladie de Behçet dans les populations turques, japonaises et coréennes [2].

Le rôle d'un agent infectieux a également été avancé depuis de nombreuses années [2]. *Streptococcus sanguis* est retrouvé plus fréquemment dans la flore oropharyngée des patients atteints de maladie de Behçet comparativement aux sujets sains. La présence de cette bactérie dans la salive est corrélée à une positivité du test pathergique (hyperergie cutanée). L'agent infectieux serait indirectement

impliqué dans la maladie de Behçet via la production de *heat shock proteins* (Hsp). Un homologue de l'Hsp60 produit par *Streptococcus sanguis* est capable de stimuler la production de VEGF, directement ou indirectement via l'activation des lymphocytes T. Cette production de VEGF entraîne des lésions de l'épithélium vasculaire. Les Hsp stimulent les lymphocytes  $\gamma\delta$ , naturellement présents dans les muqueuses, et dont le nombre est augmenté dans le sang circulant des patients atteints de maladie de Behçet. Les lymphocytes  $\gamma\delta$  produisent une grande quantité de TNF $\alpha$  et d'INF $\gamma$  qui va activer les macrophages. Ces macrophages vont à leur tour sécréter des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL1, le TNF $\alpha$  et le CXCL8. Il existe également une voie d'activation de la réponse immune plus directe où l'antigène est présenté par les cellules présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T CD4+ naïfs. Sous l'influence de l'IL1, l'IL6, l'IL23 l'IL21 et l'IL12, les lymphocytes T naïfs se différencient alors préférentiellement en lymphocytes Th17 et Th1. Ces lymphocytes différenciés vont à leur tour sécréter des cytokines inflammatoires telles que l'IL17, l'INF $\alpha$  et le TNF $\gamma$ , respectivement [2].

Il a été montré une polarisation Th17/Th1 médiée par l'IL21 ainsi qu'une diminution du taux de lymphocytes T régulateurs dans le sérum et le liquide céphalorachidien de patients atteints de maladie de Behçet. Cette polarisation est corrélée à l'activité de la maladie [3]. Plusieurs cytokines semblent jouer un rôle important dans la maladie de Behçet. Le TNF $\alpha$  est présent en quantité importante dans le sérum et l'humeur aqueuse des malades [4]. L'IL1 est élevée dans le sérum et le liquide synovial des malades [5]. L'IL6 semble jouer un rôle important dans le développement des atteintes du système nerveux central, puisque son taux est élevé dans le liquide céphalorachidien [6] et corrélé à l'activité de la maladie [7]. Le taux d'INF $\gamma$  est également corrélé à l'activité de la maladie.

## Manifestations cliniques

### 1. Critères diagnostiques

La maladie de Behçet est une vascularite systémique pouvant toucher les artères et les veines de tout calibre. Les atteintes cliniques sont multiples, et le diagnostic repose sur des critères établis par le groupe d'étude international sur la maladie de Behçet en 1990 [8]. Présence d'une aphtose buccale récidivante (au moins trois poussées sur une période de 1 an) associée à au moins deux autres critères parmi lesquels : aphtose génitale récidivante, uvéite ou vascularite rétinienne, érythème noueux, pseudo-folliculite, lésions papulopustuleuses acnéiformes (en dehors de la période pubertaire et de tout traitement corticoïde), hypersensibilité aux points de ponction (*pathergy test*). Ces critères ont été revus en 2013 [9] afin d'établir un score dont la sensibilité pour le diagnostic est meilleure (95 % vs 85 %) et la spécificité reste très bonne (91 % vs 96 %). Ainsi, les atteintes oculaires, l'aphtose buccale et génitale sont cotées 2 points alors que les atteintes cutanées, vasculaires et du système nerveux central sont cotées 1 point. Le test pathergique est optionnel et ne compte que pour 1 point. Les scores  $\geq 4$  sont en faveur d'une maladie de Behçet (**tableau I**).

La morbidité de la maladie de Behçet est essentiellement liée à l'atteinte neurologique et oculaire avec un risque de cécité

Signes cliniques	Points
Atteinte oculaire	2
Aphtose génitale	2
Aphtose buccale	2
Lésion cutanée typique	1
Manifestation neurologique	1
Manifestation vasculaire	1
<i>Pathergy test</i> positif	1

**TABLEAU I :** Nouveaux critères internationaux de la maladie de Behçet. Un score  $\geq 4$  est en faveur du diagnostic.

de 10 à 15 % à 5 ans. Le surrisque de mortalité est associé au sexe masculin, à l'atteinte vasculaire et au nombre important de poussées de la maladie [10].

### 2. Les atteintes cutanéomuqueuses [11]

Les atteintes cutanéomuqueuses peuvent précéder ou être concomitantes aux autres atteintes. L'aphtose buccale est présente dans 98 % des cas et constitue un critère majeur du diagnostic de la maladie. Les aphtes peuvent être uniques ou multiples ; ils mesurent de 1 à 3 cm et peuvent toucher la langue, le palais, le pharynx ou la muqueuse labiale. Ils disparaissent spontanément en 10 jours et évoluent par poussées. L'aphtose, lorsqu'elle est importante, peut être très douloureuse et empêcher toute alimentation. L'aphtose génitale est présente dans 60 à 65 % des cas. Elle touche préférentiellement le scrotum chez les hommes, la vulve ou le vagin chez la femme. Dans près de la moitié des cas, il persiste une ou des cicatrices aidant au diagnostic rétrospectif. La pseudo-folliculite et l'érythème noueux sont également fréquents.

### 3. Les manifestations articulaires

Des arthrites ou des arthralgies sont présentes dans 45 % des cas. Elles sont non érosives et touchent principalement les grosses articulations (genoux, chevilles). Elles peuvent précéder ou être concomitantes aux autres atteintes.

### 4. L'atteinte oculaire [11]

Elle est inaugurale dans 10 à 15 % des cas. L'atteinte typique est une panuvéite bilatérale pouvant être associée à une vascularite rétinienne. Les uvéites évoluent par poussées et constituent l'atteinte sévère la plus fréquente de la maladie de Behçet (35 à 70 %). Elles peuvent se compliquer d'un œdème maculaire et d'une atrophie optique responsables de cécité.

# REVUES GÉNÉRALES

## Médecine interne

### 5. L'atteinte neurologique [12]

Elle est présente dans 5,3 à 50 % des cas. Les atteintes parenchymateuses prédominent sous la forme de méningo-encéphalite. Les myélites et les pseudo-tumeurs sont beaucoup plus rares. Les atteintes extraparenchymateuses sont représentées par les thrombophlébites cérébrales et les anévrismes artériels et rejoignent les atteintes macrovasculaires de la maladie.

### 6. L'atteinte cardiovasculaire [13]

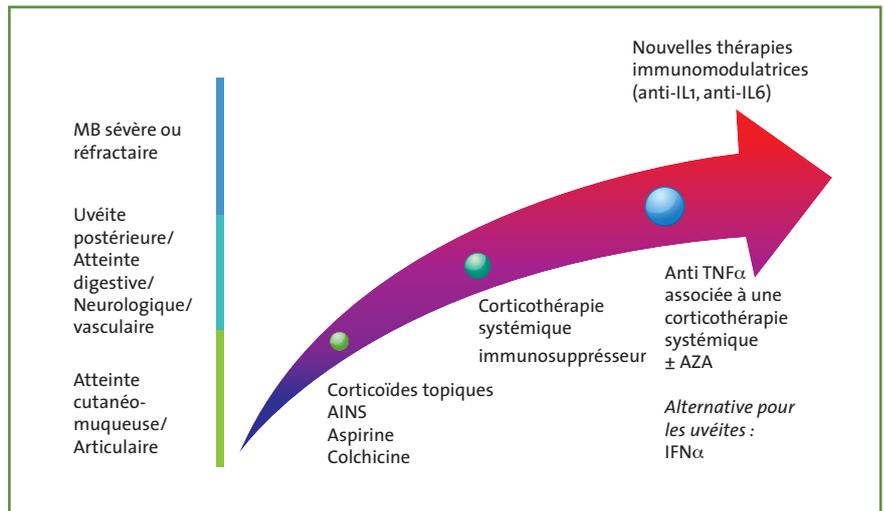
L'atteinte veineuse, présente chez 14 à 39 % des patients, est représentée le plus souvent par des thromboses superficielles ou profondes des membres inférieurs. L'atteinte des gros troncs est plus rare mais plus sévère: embolie pulmonaire, thrombose de la veine cave, syndrome de Budd-Chiari, thrombophlébite cérébrale. L'atteinte artérielle est retrouvée chez 4 à 17 % des patients et touche principalement les vaisseaux de gros calibres (aorte, artères iliaques, fémorales et pulmonaires). Il s'agit d'anévrisme dans la majorité des cas, mais elle peut se présenter sous la forme d'occlusion, de sténose ou d'aortite. L'atteinte cardiaque est rare (6 % des cas) et peut toucher les trois tuniques. Elle est représentée principalement par les péricardites, les valvulopathies et les thrombus intracardiaque.

### 7. L'atteinte digestive

Elle est très rare en Europe (< 5 % des cas) mais plus fréquente en Aise, particulièrement au Japon. Elle se manifeste sous la forme d'ulcérations pouvant toucher tout le tube digestif. Il est parfois difficile de la différencier d'une maladie de Crohn.

## Traitements

La prise en charge thérapeutique de la maladie de Behçet dépend du type et de la sévérité des atteintes (fig. 1). L'objectif du traitement est de limiter le nombre



**Fig. 1 :** Stratégie thérapeutique graduée dans la maladie de Behçet. AZA : azathioprine; IFN $\alpha$  : interféron alpha; anti-IL1 : inhibiteur de l'interleukine 1; anti-IL6 : inhibiteur de l'interleukine 6; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens; TNF $\alpha$  : tumor necrosis factor alpha.

de poussées et d'éviter la survenue de lésions irréversibles afin d'améliorer la qualité et l'espérance de vie des patients [14]. La stratégie thérapeutique dépend du type d'atteinte viscérale.

#### 1. Atteinte cutanéomuqueuse et articulaire

La colchicine est utilisée depuis plusieurs décennies avec efficacité sur l'aphtose orale et génitale, l'érythème noueux et les arthralgies. En cas d'échec, le thalidomide a montré une efficacité sur les lésions cutanéomuqueuses; il doit être utilisé avec précaution en raison de sa tératogénicité et sa neurotoxicité. Le méthotrexate est efficace dans les atteintes articulaires de la maladie de Behçet; il est fréquemment utilisé en association aux anti-TNF alpha afin de prévenir les phénomènes d'immunisation. En cas d'atteinte cutanéomuqueuse ou articulaire sévère et résistante aux immunosuppressurs conventionnels, les anti-TNF alpha ont montré leur efficacité.

#### 2. Atteinte oculaire

L'azathioprine est utilisée en première intention dans les uvéites de la maladie

de Behçet. Ce traitement a montré une efficacité en termes d'amélioration de l'acuité visuelle à la dose de 2,5 mg/kg/j chez les patients atteints d'uvéites peu sévère (c'est-à-dire sans vascularite rétinienne ni baisse d'acuité visuelle sévère). En cas d'atteinte oculaire sévère, en association à la corticothérapie systémique, les anti-TNF alpha (infliximab ou adalimumab) permettent de réduire le nombre de poussées et l'inflammation oculaire. L'interféron gamma (IFN $\gamma$ ) est très efficace à la dose de 3 à 6 MUI trois fois par semaine mais est pourvoyeur d'effets secondaires fréquents limitant son utilisation (syndrome pseudo-grippal, syndrome dépressif, cytopénies).

#### 3. Atteinte neurologique et cardiovasculaire

L'azathioprine et le cyclophosphamide peuvent être utilisés en première intention en association à la corticothérapie systémique (préférer le cyclophosphamide en cas d'atteinte sévère pour son délai d'action plus court). En deuxième intention, les anti-TNF alpha ont montré une efficacité même si les données sont limitées.

## POINTS FORTS

- ⇒ Vascularite systémique des artères et des veines de tout calibre.
- ⇒ Le diagnostic clinique repose sur un score  $\geq 4$  parmi les critères internationaux.
- ⇒ Aucun marqueur biologique, diagnostique, ou pronostique disponible.
- ⇒ Traitement dépendant du type et de la sévérité des atteintes.
- ⇒ Nouvelles perspectives thérapeutiques dans les atteintes réfractaires : anti-TNF $\alpha$ , anti-IL1, anti-IL6.

## 4. Atteinte digestive

Le pentasa semble efficace dans les entéro-Behçet peu sévères. En cas d'atteinte sévère, les corticoïdes, le méthotrexate, l'azathioprine et les anti-TNF alpha peuvent être utilisés.

## 5. Les nouvelles biothérapies

L'efficacité des anti-TNF alpha a été démontrée dans les uvéites réfractaires au cours d'une vaste étude rétrospective sur plus de 300 patients [15]. Son efficacité est également rapportée dans les atteintes extraoculaires sur des séries de cas ou des études portant sur un petit nombre de malades. L'utilisation des anti-IL1 (anakinra) et des anti-IL6 (tocilizumab) reste anecdotique mais repose sur un rationnel physiopathologique solide (maladie auto-inflammatoire). Il y a quelques cas rapportés sur l'efficacité de l'anakinra dans les uvéites réfractaires et du tocilizumab dans les atteintes neurologiques.

## Conclusion

La maladie de Behçet est une vascularite rare dont le diagnostic reste clinique. Les avancées dans la compréhension de la physiopathologie ont permis une amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients. L'avenir repose sur la mise en évidence de marqueurs diagnostiques et pronostiques, et sur le développement des biothérapies ciblées.

## Bibliographie

1. MAHR A, MALDINI C. Epidemiology of Behçet's disease. *Rev Médecine Interne*, 2014;35:81-89.
2. EMMI G, SILVESTRI E, SQUATRITO D *et al.* Behçet's syndrome pathophysiology and potential therapeutic targets. *Intern Emerg Med*, 2014; Jan 12. [Epub ahead of print].
3. GERI G, TERRIER B, ROSENZWAJG M *et al.* Critical role of IL-21 in modulating TH17 and regulatory T cells in Behçet disease. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;128:655-664.
4. SANTOS LACOMBA M, MARCOS MARTÍN C, GALLARDO GALERA JM *et al.* Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-

alpha in clinical uveitis. *Ophthalmic Res*, 2001;33:251-255.

5. PAY S, ERDEM H, PEKEL A *et al.* Synovial proinflammatory cytokines and their correlation with matrix metalloproteinase-3 expression in Behçet's disease. Does interleukin-1beta play a major role in Behçet's synovitis? *Rheumatol Int*, 2006;26:608-613.
6. ZHOU ZY, CHEN SL, SHEN N *et al.* Cytokines and Behçet's disease. *Autoimmun Rev*, 2012;11:699-704.
7. ADAM B, CALIKOGLU E. Serum interleukin-6, procalcitonin and C-reactive protein levels in subjects with active Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2004;18:318-320.
8. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet*, 1990;335:1078-1080.
9. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD), DAVATCHI F, ASSAAD-KHALIL S, CALAMIA KT *et al.* The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:338-347.
10. SAADOUN D, WECHSLER B, DESSEAUX K *et al.* Mortality in Behçet's disease. *Arthritis Rheum*, 2010;62:2806-2812.
11. AMBROSE NL, HASKARD DO. Differential diagnosis and management of Behçet syndrome. *Nat Rev Rheumatol*, 2013;9:79-89.
12. NOEL N, DRIER A, WECHSLER B *et al.* Neurological manifestations of Behçet's disease. *Rev Méd Interne*, 2014;35:112-120.
13. DESBOIS AC, WECHSLER B, CLUZEL P *et al.* Cardiovascular involvement in Behçet's disease. *Rev Méd Interne*, 2014;35:103-111.
14. COMARMOND C, WECHSLER B, CACOUB P *et al.* Approaches to immunosuppression in Behçet's disease. *Immunotherapy*, 2013;5:743-754.
15. ARIDA A, FRAGIADAKI K, GIVRI E *et al.* Anti-TNF agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum*, 2011;41:61-70.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.