

LE DOSSIER

Vascularites systémiques de l'enfant

Actualités sur la maladie de Behçet de l'enfant

RÉSUMÉ : La maladie de Behçet (MB) est une vascularite systémique dont l'apparition est extrêmement rare dans l'enfance. Il existe une composante génétique probable. La maladie débute fréquemment par des aphtoses buccales et des épisodes de fièvre qui sont difficiles à distinguer des autres pathologies inflammatoires. Par conséquent, seul un avis spécialisé auprès d'un expert permet un diagnostic précoce.

Le spectre clinique est hétérogène. Il dépend du sexe, de l'ethnie et du pays de résidence de l'enfant. Les jeunes hommes ont un pronostic plus sévère, en raison d'atteintes neurologique, oculaire et vasculaire plus fréquentes.

Les anti-TNF sont devenus le traitement de choix en cas d'atteinte oculaire, neurologique ou digestive.



→ **Tu-Anh TRAN**
Service de Pédiatrie,
CHU Carémieu, NÎMES.

La maladie de Behçet (MB) est une vascularite systémique. Elle touche les vaisseaux de tous calibres, surtout les veines. Le début est insidieux. Son pic d'apparition se situe autour de 25-30 ans. La MB se manifeste avant 16 ans dans 4 à 26 % des cas.

Définition et classification de la MB pédiatrique (MBP)

La MB se diagnostique uniquement sur des critères cliniques. La classification la plus largement utilisée est celle de l'*International Study Group for Behçet's Disease* (ISBD) publiée dans le *Lancet*

en 1990, requérant pour le diagnostic (**tableau I**) une aphtose orale (AO) récurrente (au moins 3 fois par an), plus au moins deux des critères suivants : une aphtose génitale (AG), une atteinte cutanée (érythème noueux, lésions papulo-pustuleuses, pseudo-folliculites) ou oculaire (uvéite totale, postérieure ou vascularite rétinienne), une hypersensibilité cutanée (test de pathergie positif).

Cette classification permet le diagnostic avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 96 %. Cette faible sensibilité est due à l'importance donnée à l'AO, qui peut être absente chez 5 % des patients, et au test de pathergie,

- Aphtose orale récurrente (au moins 3 fois/an).

Plus au moins 2 de ces critères :

- Ulcération/aphtose génitale (au moins un épisode).
- Lésions cutanées (érythème noueux, folliculite nécrotique et lésions papulo-pustuleuses).
- Lésions oculaires (uvéite postérieure ou totale, vascularite rétinienne).
- Test de pathergie positif (piqûre avec aiguille de 20G ou injection intradermique de sérum salé et lecture après 48 h par un médecin). Test positif : papule, pustule ou papule entourée d'un érythème.

TABEAU I : Critères de diagnostic de la maladie de Behçet d'après l'*International Study Group* (1990).

Signes cliniques	Description	Valeur
Aphthose orale		2
Ulcération génitale		2
Signes oculaires	Uvéite antérieure, postérieure Vascularite rétinienne	2
Lésions cutanées	Pseudo-folliculite, aphte cutané, Érythème noueux	1
Manifestations neurologiques		1
Signes vasculaires	Thromboses artérielles Thromboses des grosses veines Phlébite ou phlébite superficielle	1
Test de pathergie positif	(Critère additionnel)	1
Diagnostic de MB si score ≥ 4 .		

TABLEAU II : Critères internationaux de diagnostic de la maladie de Behçet (2014).

Signes cliniques	Description	Valeur
Aphthose orale récurrente	Au moins 3 fois/an	1
Ulcération génitale	Typique avec cicatrice	1
Lésions cutanées	Folliculite nécrotique Lésions acnéiformes Érythème noueux	1
Signes oculaires	Uvéite antérieure, postérieure Vascularite rétinienne	1
Signes neurologiques	À l'exception des céphalées isolées	1
Signes vasculaires	Thromboses veineuses, artérielles Anévrisme artériel	1
Diagnostic de MBP si présence d'au moins 3 signes.		

TABLEAU III : Critères internationaux de diagnostic de la maladie de Behçet pédiatrique (2015).

qui n'est pas applicable à la population pédiatrique. En 2014, une révision de ces critères a été proposée ne tenant pas pour obligatoire la présence d'une AO et minimisant l'importance du test de pathergie (**tableau II**). Cette classification récente tenait compte de l'atteinte vasculaire et neurologique. Un score d'au moins 4 points était nécessaire pour faire le diagnostic de MB. En 2015, un score de diagnostic de la MB pédiatrique a été proposé incluant les symptômes de la nouvelle classification de l'adulte, sauf le test de pathergie, avec une égalité d'importance pour tous les critères (**tableau III**). Un score d'au moins 3 points est requis pour le diagnostic de MBP. Cependant, chez l'enfant, il y a si

peu de signes que le diagnostic précoce de la MB repose encore, dans la plupart des cas, sur l'avis d'un expert.

Étiologie et physiopathogénie

L'étiologie de la MB est encore inconnue. Il est actuellement admis qu'elle repose sur une interaction entre un terrain génétique prédisposant et un environnement. Le rôle de l'immunité innée est suggéré depuis la description initiale. Les agents pathogènes comme l'herpès, le streptocoque, le staphylocoque, l'*E. coli* et des HSP (*Heat shock proteins*) pourraient déclencher une poussée de la maladie en stimulant

les TLR2 et TLR4. L'hyperactivité des polynucléaires neutrophiles est en cause dans la réaction de pathergie qui, suite à une effraction minime de la peau, entraîne une inflammation. La stimulation des cellules Th1 dépendante de l'IL21, l'augmentation des cellules Th17 avec hypersécrétion d'IL17 et la diminution des cellules T régulatrices (Treg) ont été démontrées dans de nombreux tissus et dans le sang des patients atteints de maladie de Behçet, suggérant le rôle pivot de l'IL21. L'hypersécrétion d'IL1 β , avec comme conséquence l'induction d'IL6 et de TNF α , a également été retrouvée dans quelques études.

La composante génétique est importante dans la MB. La fréquence des cas familiaux correspond à 10 à 50 % des cas rapportés selon le pays et l'âge de début. Le HLA-B51 est fortement associé avec la MB. Le HLA-B51 prédomine chez les sujets masculins. Il est associé à une prévalence plus élevée d'aphthose génitale, d'atteinte oculaire et cutanée. Les études d'association pangénomique et le séquençage de nouvelle génération (NGS) ont trouvé un rôle combiné des gènes de l'immunité innée et adaptative. Le locus de susceptibilité ERAP1, IL23R et IL10 est commun aux maladies inflammatoires intestinales, au psoriasis et aux spondylarthropathies. L'association de la MB avec TLR4, NOD2 et MEFV suggère un mécanisme bactérien ou tout autre signal de danger. L'étude de la méthylation de l'ADN a mis en évidence des modifications épigénétiques de la dynamique du cytosquelette. L'haploinsuffisance de la protéine A20, un régulateur de l'activation de NF- κ B, a été récemment démontrée comme étant associée à une nouvelle maladie auto-inflammatoire avec un phénotype Behçet-like.

Épidémiologie

La répartition de la MB suit la route de la soie, depuis l'Extrême-Orient jusqu'au bassin méditerranéen. La plus grande

LE DOSSIER

Vascularites systémiques de l'enfant

prévalence se situe en Chine du Nord, en Iran (100/100 000) et en Turquie (80-370/100 000). En Europe de l'Ouest, la MB est rare (7,1/100 000 en France, 15,9/100 000 au sud de l'Italie). L'ethnie est un élément plus important que le pays de résidence : à Paris, la prévalence de MB est plus importante chez les immigrés nord-africains ou asiatiques que chez les Européens d'origine. Ce phénomène est également observé en Allemagne avec la population turque.

La prévalence de la MB pédiatrique varie entre 3,3 et 26 % des cas rapportés. La cohorte internationale PED-BD de 156 patients a montré un âge de début des symptômes situé autour de 7,83 ($\pm$ 4,39) ans. Au départ, les enfants ont peu de symptômes. Le délai de diagnostic est long, entre 3 et 5 ans. Les antécédents familiaux sont importants dans la MBP : entre 9 et 42 % des cas. Les études épidémiologiques les plus récentes ne montrent pas de différence dans le *sex ratio*, mais le phénotype est différent selon le genre : les uvéites sévères, les atteintes vasculaires et la mortalité sont plus élevées chez les garçons, alors que l'aphtose génitale et l'érythème noueux sont plus fréquents chez les filles.

Les symptômes cliniques

1. Aspects dermatologiques de la maladie de Behçet pédiatrique

>>> Aphtose orale

L'aphtose orale (AO) reste un signe majeur d'orientation vers le diagnostic de MB. Elle est présente dans 95 % des cas. Elle constitue le premier signe dans 87 à 97 % des cas. La lésion élémentaire est douloureuse, ulcérée, ronde ou ovale. Elle comporte un fond nécrotique blanc ou jaune pâle, entouré d'un halo inflammatoire (*fig. 1*). Les ulcérations peuvent se situer sur les lèvres, joues, gencives, palais, langue, pharynx ou amygdales. La disparition spontanée est la règle



FIG. 1 : Aphte de la lèvre supérieure chez un enfant atteint de la maladie de Behçet.

après 10 à 15 jours d'évolution sans laisser de cicatrice, mais la récurrence est fréquente par intervalles de quelques jours à quelques mois.

Le nombre et la taille des aphtes sont très variables en fonction des malades et des poussées. Certains aspects sont particuliers : miliaire composée de lésions superficielles ponctiformes (> 50 aphtes), herpétiformes avec lésions groupées en bouquet et nécrotiques. La récurrence d'au moins 3 épisodes par an est un élément clé du diagnostic. Un traumatisme local peut induire de nouvelles lésions aphteuses des muqueuses, qui sont un équivalent de la réaction de pathergie au niveau muqueux. L'AO peut être le seul signe de la MBP durant 6 à 7 ans avant l'apparition d'un second signe.

>>> Aphtose génitale

L'aphtose génitale (AG) est présente dans 55 à 83 % des MBP. Elle apparaît en moyenne vers 11 ± 4 ans. Les lésions sont arrondies, profondes, de grande taille, de bord irrégulier, avec une base ulcérée et un fond nécrotique (*fig. 2*). Le plus souvent multiples, elles siègent préférentiellement sur la vulve ou le scrotum, et laissent des cicatrices qu'il faut chercher à l'examen clinique. Dans 7 % des cas, les lésions peuvent être périanales.

>>> Pseudo-folliculite

C'est la lésion cutanée la plus fréquente. Elle siège essentiellement au niveau des



FIG. 2 : Ulcération génitale dans la maladie de Behçet.



FIG. 3 : Lésions de pseudo-folliculites.

fesses et de la racine des cuisses. Elle se présente sous forme d'une papule rouge surmontée d'une pustule qui, en 24 à 48 heures, se recouvre d'une croûte noirâtre (*fig. 3*). Quand elle siège au niveau du visage, elle peut être confondue avec l'acné vulgaire. Elle est plus fréquente chez les garçons.

>>> Nodules hypodermiques

Ces nodules, présents dans 1/3 des cas de MB, ont une forme ronde ou ovale et siègent essentiellement sur les membres inférieurs. Ces lésions touchent essentiellement les filles. Elles peuvent constituer un authentique érythème noueux quand elles sont rouge sombre et contemporaines d'une poussée d'arthrite (*fig. 4*). Elles peuvent parfois correspondre à une phlébite superficielle. Elles disparaissent en 2 à 3 semaines.



FIG. 4 : Érythème noueux.

>>> Hypersensibilité aux points de piqure (test de pathergie)

L'hypersensibilité cutanée se définit par l'apparition d'une papule surmontée d'une pustule, 24 à 48 heures après une piqure simple ou après l'injection intradermique d'une solution saline avec une aiguille de 20G. Sa positivité étant très variable, sa présence n'est plus nécessaire pour faire le diagnostic de MB chez l'adulte et l'enfant.

2. Autres manifestations

>>> Atteintes articulaires

On note que 20 à 40 % des enfants ont des signes articulaires de type arthralgie au niveau des genoux, des chevilles, des coudes ou des poignets.

>>> Atteintes oculaires

L'atteinte la plus typique de la MB est une uvéite postérieure bilatérale avec vascularite rétinienne – qui est indolore – associée à une baisse bilatérale de l'acuité visuelle. L'uvéite totale (antérieure et postérieure) s'accompagnant d'un épanchement purulent de la chambre antérieure (appelé hypopion)

dans 20 % des cas est très caractéristique de la MB. L'âge moyen de survenue est de 11 ± 3 ans. L'uvéite antérieure peut survenir avant l'âge de 10 ans et l'uvéite intermédiaire est rare. La fréquence et la sévérité des uvéites sont associées au sexe masculin après 10 ans.

>>> Atteintes neurologiques

Les céphalées chroniques sont fréquentes dans la MBP. Le neuro-Behçet atteint surtout les garçons avec des signes de début précoce. Les manifestations aiguës sont des méningites aseptiques récurrentes et des méningo-encéphalites avec, dans le LCR, une hyperprotéinorachie, une pléiocytose avec polynucléaires et lymphocytes. Le patient présente des céphalées aiguës, un œdème papillaire bilatéral, une hémiparésie et des signes d'atteinte du tronc cérébral : ataxie, syndrome pyramidal et extrapyramidal, épilepsie, atteinte des nerfs crâniens.

Les manifestations chroniques sont parenchymateuses et vasculaires. Elles se manifestent par des troubles neuropsychiatriques comme des déficits cognitifs, une perte de mémoire, une dépression, de l'anxiété, un syndrome pseudo-bulbaire, des déficits sensitivo-moteurs. Ces lésions sont généralement irréversibles. Les myosites ou neuropathies périphériques sont rares.

La fréquence du neuro-Behçet chez l'enfant est de 15 à 30 % (jusqu'à 50 % si l'on considère des céphalées isolées). Les principales manifestations à l'âge pédiatrique sont des thromboses veineuses cérébrales et une paralysie des nerfs crâniens. Les séquelles sont importantes (75 %), assorties d'un retentissement sur la scolarité dans presque tous les cas.

>>> Atteinte vasculaire

L'inflammation vasculaire conduit à la formation de thrombus. L'activation des neutrophiles et la production de radi-

caux libres et des enzymes lysosomales entraînent des lésions de la paroi vasculaire avec formation d'anévrysmes. Le thrombus est habituellement adhérent et n'entraîne pas d'embolie. La fréquence de survenue chez l'enfant est de 5 à 20 % avec une prédominance masculine (*sex ratio* 6/1). Les localisations préférentielles sont les membres inférieurs (55 %), la veine cave inférieure (11 %) ou l'artère pulmonaire (10 %). La mortalité sur 5 ans est de 6,4 %.

>>> Atteintes digestives

Les atteintes gastro-intestinales surviennent dans 40 % des cas de MBP, sous forme de douleur ou d'inconfort intestinaux. Les aphtes peuvent concerner tout le tube digestif.

Traitement

La colchicine est largement utilisée pour traiter l'AO et l'AG sans que les études aient démontré leur efficacité. Les corticoïdes par voie systémique en cure courte peuvent être prescrits pour des ulcérations muqueuses sévères. D'autres traitements peuvent être des options dans les lésions chroniques : corticoïdes topiques, antalgiques, azathioprine et anti-TNF α . Une étude récente de phase II contre placebo a démontré l'efficacité de l'apremilast, un inhibiteur de la phosphodiesterase 4, à réduire le nombre d'AO à 12 semaines de traitement.

Les atteintes vasculaires, neurologiques ou oculaires demandent une combinaison de corticoïdes et d'immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine, cyclophosphamide). Les anti-TNF α deviennent le traitement standard de l'atteinte neurologique, digestive ou oculaire sévère pour les patients résistants aux immunosuppresseurs classiques. L'utilisation des anti-IL1 (anakinra, canakinumab) ou anti-IL6 (tocilizumab) est de plus en plus rapportée dans des manifestations sélectives de la MB. Un

LE DOSSIER

Vascularites systémiques de l'enfant

essai en phase II avec le gevokizumab (anti-IL1) sur les uvéites est en cours.

devenus un traitement standard pour les manifestations sévères.

Conclusion

La maladie de Behçet pédiatrique est rare et difficile à diagnostiquer. Des critères de diagnostic ont été récemment proposés et sont à évaluer. La composante familiale et génétique est importante. La colchicine reste le traitement le plus utilisé pour des manifestations muco-cutanées et les anti-TNF α sont

Pour en savoir plus

- KONÉ-PAUT I. Behçet's disease in children, an overview. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2016;14:10.
- Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet*, 1990;335:1078-1080.
- International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). 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.

- KONÉ-PAUT I, SHAHRAM F, DARCE-BELLO M *et al*. PEDBD group. Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. *Ann Rheum Dis*, 2016;75:958-964
- METREAU-VASTEL J, MIKAELOFF Y, TARDIEU M *et al*. Neurological involvement in paediatric Behçet's disease. *Neuropediatrics*, 2010;41:228-234.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Bétésil®

2.25 mg

Valérate de Bétaméthasone



**DERMATOSES INFLAMMATOIRES
QUI NE RÉPONDENT PAS AUX CORTICOÏDES
DE NIVEAU D'ACTIVITÉ INFÉRIEUR**, telles qu'eczéma,
lichénification, lichen plan, granulome annulaire, pustulose
palmaire et plantaire, et mycosis fongoïde. Du fait de sa forme
pharmaceutique particulière, BETESIL® est adapté au traitement du
PSORIASIS CHRONIQUE EN PLAQUES, localisé aux endroits
difficiles à traiter (genoux, coudes et face antérieure du tibia, sur
une surface ne dépassant pas 5% de la surface corporelle).
BETESIL® est un traitement indiqué chez l'adulte uniquement.

Je vous plaque!



Le seul dermo-corticoïde en film bio-adhésif qui traite,
contrôle la dose et protège la plaque.

BETESIL®, comme les autres dermocorticoïdes d'action forte, est un traitement
de première intention dans le psoriasis en plaques, en dehors des zones
sensibles (visages et plis). Dès qu'une amélioration notable est constatée, il
doit être relayé par une autre forme de dermocorticoïde, dont la fréquence des
applications sera diminuée progressivement.


**Laboratoires
Genevrier**
L'EXIGENCE DE VOTRE SANTÉ