



Maladie de Behçet

Maladies Auto-Inflammatoires
Pratiques pour les Francophones
Montpellier 4 et 5 septembre 2009

Dr TRAN Tu-Anh
tu-anh.tran@bct.aphp.fr



Qu'est ce que la maladie de Behçet?

- Aftose buccale récurrente (au moins 3 épisodes/an)

plus au moins 2 des critères suivants:

- Aftose génitale
- Erythème noueux, lésions papulo-pustuleuses, pseudo-folliculites
- Uvéite (totale, postérieure) ou vascularite rétinienne
- Hypersensibilité cutanée (test de pathergie positif)



MB: vascularite systémique

- Peau: érythème noueux, lésions papulo-pustules, folliculites nécrotiques
- Atteinte SNC: méningites, encéphalomyélites, thromboses
- Articulations: arthrites
- Yeux: uvéites (post, total)
- Divers: pulmonaire, GI, urinaire, reins

Amylose Secondaire

Maladie de Behçet Pédiatrique

Diagnostic clinique: un défi

Djillele, 11/02/91

- 02/2002 aphtose buccale (2/mois)
- 07/2004 thrombose veineuse fémorale + ulcération anale
- Anticardiolipine 57U, anti $\beta 2$ GP1: 6U, LA négatif
- 11/04: folliculite nécrotique, nodules hypodermiques
- 12/2005: ulcérations génitales avec cicatrices

Diagnostic de MB posé avec un retard de 3 ans

Djillele, 11/02/91



5 rechutes de thromboses
CTC, azathioprine, AVK

3 pulses of ciclophosphamide, cell-cept

Quel est le meilleur traitement?

Leçons tirées de l'histoire de Djillele

- MB peut simuler un syndrome des APL primaire
- Plusieurs années sont parfois nécessaires pour réunir les critères internationaux de diagnostic
- Le meilleur traitement reste à définir

Mehdi, 27/08/88

Septembre 2003

- Céphalées, diplopie intermittente, paralysie du VI
- LCR 49 cellules, stérile
- IRM hypersignal en T2 noyau caudé D



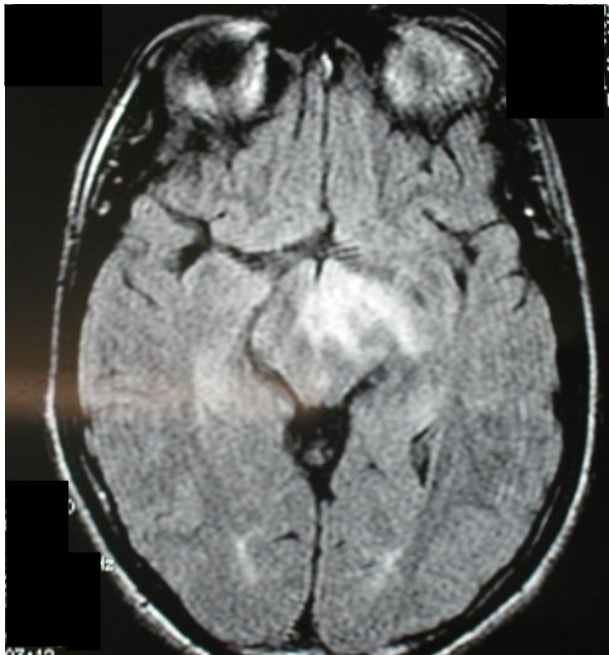
Mehdi, 27/08/88

Janvier 2004: Fièvre et céphalées

LCR: 3100 cellules, protéines: 1,4g/l

Février 2004: hémiparésie D, aphtose buccale

LCR: 21 cellules, protéines: 0,58g /l



Pédoncules cérébrales

Noyau caudé, partie
post de la capsule
interne

Anapath: infiltrat lymphocytaire périvasculaire

Mehdi, 27/08/88

Août 2004

Fièvre, céphalées, méningite

LCR: 860 cellules, protéines: 1,14g/l

aphtose buccale, pseudo-folliculite, pustules



Retard diagnostic: 18 mois

Leçons tirées de l'histoire de Mehdi

- La MB peut se présenter sous forme d'une maladie neurologique ou une méningite récurrente
- Les aphtes buccaux ne sont pas nécessairement présents au début de la maladie
- Retard de diagnostic: 11 mois

Sam, 23/10/00

Mai 2005

- Fièvre récurrente, 3 jours toutes les 3 semaines, frissons
- Aftose buccale
- Pas d'adénopathie, arthralgie du genou
- Efficacité de l'Ibuprofène
- Pas de mutation dans le gène MEFV

PFAPA?

Sam, 23/10/00

Mars 2007

- Perte de poids, céphalées sévères, léthargie, photophobie
- Névrite optique, oedème papillaire
- VS accélérée
- Thrombose de la veine jugulaire interne D

*Absence d'autres facteurs de risque de coagulation
1 épisode d'ulcération péri-anale en 2006*

C'est une maladie de Behçet?

Leçons tirées de l'histoire de Sam

- MB peut ressembler à une autre MAI
« banale » chez l'enfant
- Une histoire de fièvre périodique et d'aphtose buccale
- Même si le diagnostic a été suspecté par un expert, les thromboses sont très inhabituelles chez l'enfant
- Besoin d'outil fiable pour le diagnostic

Florence, 1987

16 ans

Fièvre mensuelle depuis l'enfance,
frissons

Aptose bipolaire, acné sévère, érythème
noueux depuis 1 an

Céphalées, conjonctivite

Douleurs abdominales, diarrhée,
arthralgie

Réactions cutanées après vaccination

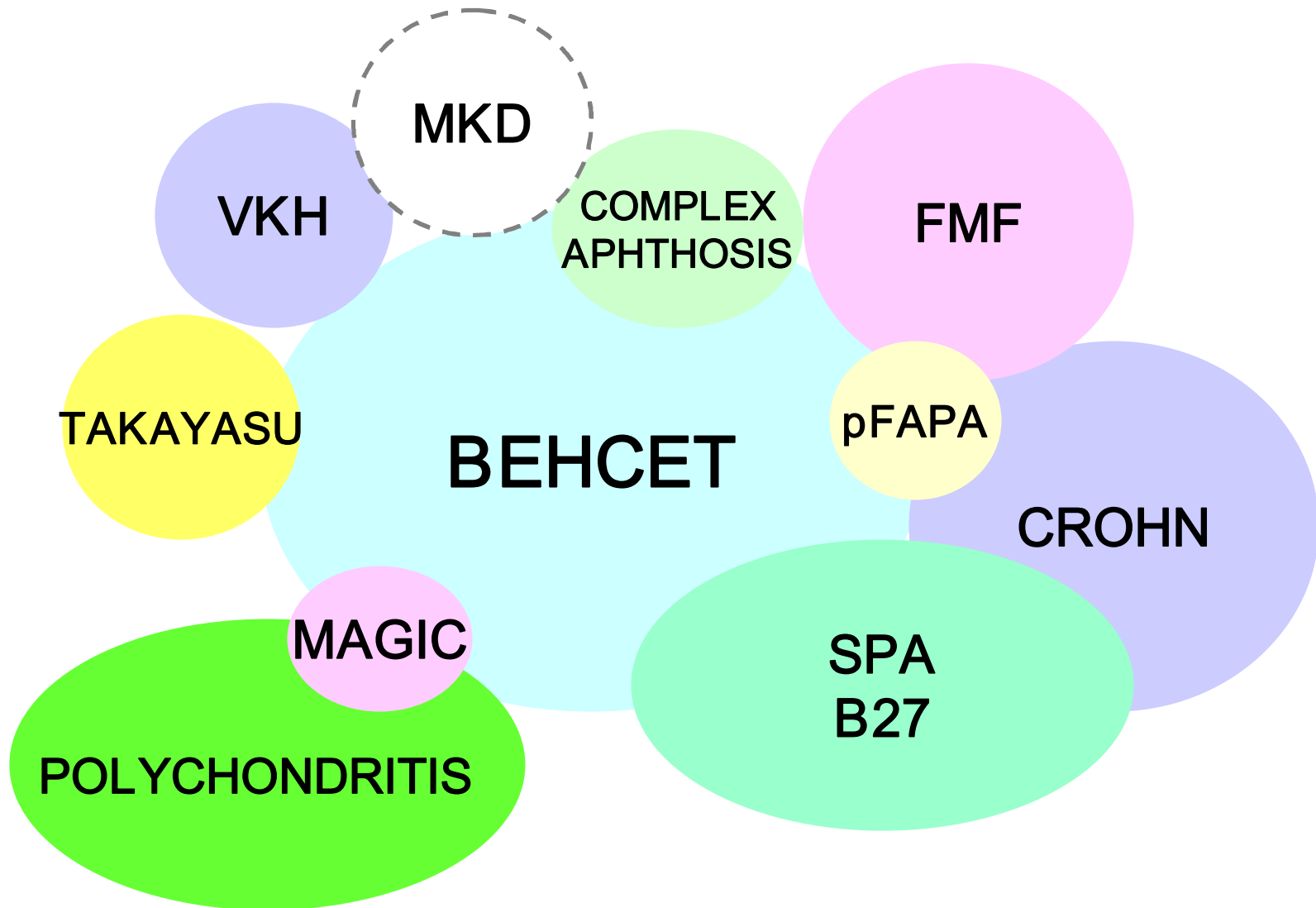
*Koné-paut I, Autoinflammatory gene mutations in Behçet's disease.
Ann Rheum Dis. 2007 Jun;66(6):832-4*



MVK Genotype V377I, S135L

Diagnostic final en 2006! Déficit en Mévalonate Kinase

Maladie de Behçet et les autres maladies inflammatoires



Prévalence de la maladie de Behçet

● Total

Japon: 10-15/100 000

Iran: 16/100 000

Arabie Saoudite : 20/100 000

Allemagne: 2.26/100 000

Turquie: 8-37/100 000

Italie: 2.5-3.8/100 000

● Cas pédiatriques

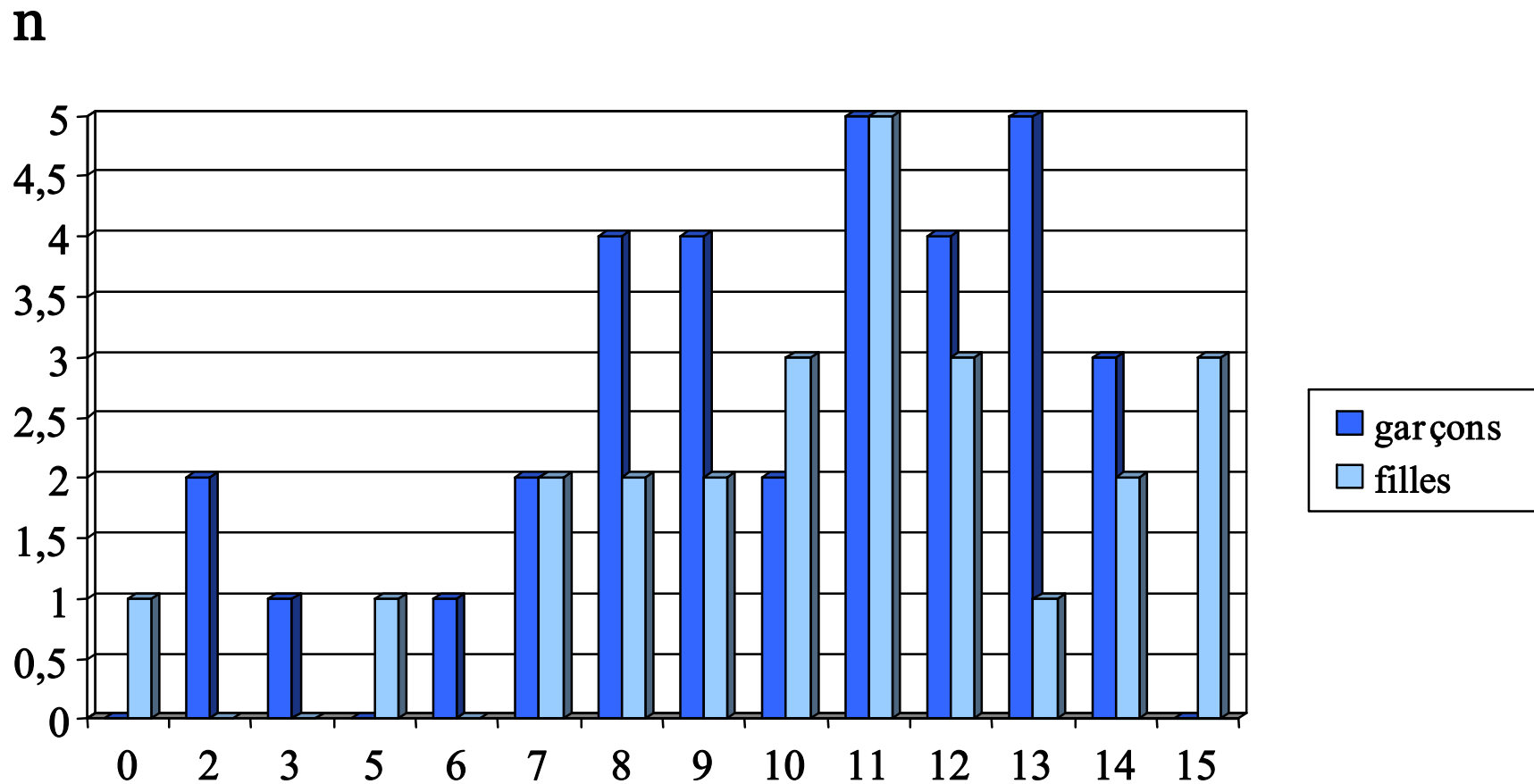
France: 1/150 000 (Koné-Paut, 2000)

Italie: 1/150 000 (P.Picco, 2002)

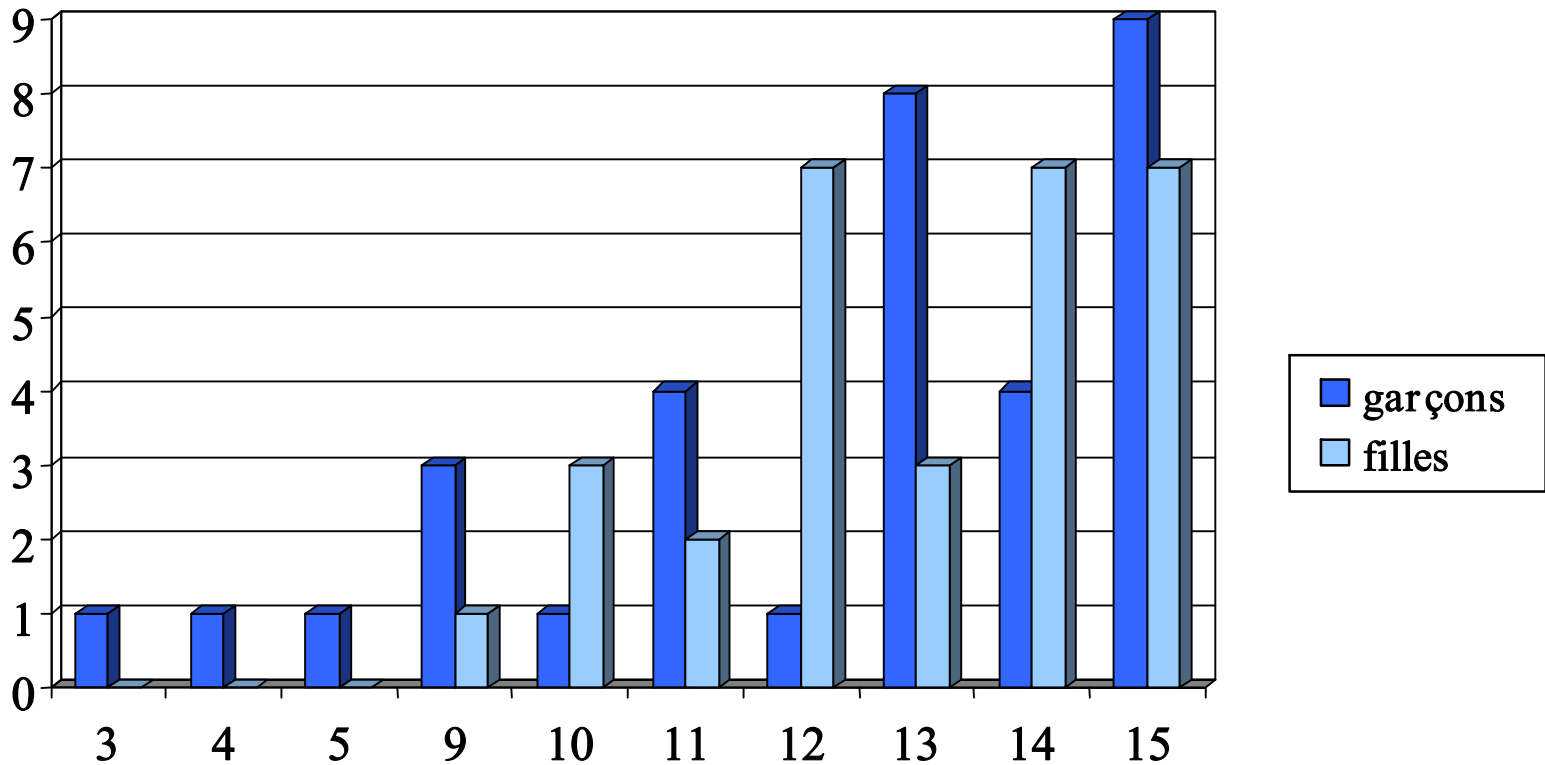
Allemagne: Zouboulis (6.9% des cas)

Nécessité d'un registre pédiatrique

Age de début chez 65 enfants



Age de diagnostic MB



Résultats principaux

- Sex ratio égal
- Surtout des signes cutanéomuqueux chez l'enfant
- Uvéites moins fréquentes que chez l'adulte, plus sévères chez les garçons
- Mortalité 3%
- Variations géographiques des symptômes
- Cas familiaux 15%

Comment faire le diagnostic de maladie de Behçet chez l'enfant?

- Uvéites typiques
- Aphthoses bipôlaires
- Ulcérations orales récurrentes et sévères
- ATCD familiaux
- Absence d'autres explications pour les symptômes cliniques

Physiopathologie

AGENTS INFECTIONS
Streptococcus sanguis
ANTIGENES
HSP



GENETIQUE
HLA B5101
MICA
MEFV



Hyperactivité des neutrophiles
Domage vasculaire
Anomalie de la fonction lymphocytaire
Réponse Auto-immune

Caractéristiques de MB pédiatrique

- Forte composante génétique
 - Taux de récurrence dans la fratrie = 4.2 –10
Gul et al. Ann Rheum Dis 2000; 59: 622-5
Koné-Paut et al. J Pediatrics 1999; 135: 89-93
 - Anticipation génétique
Fresko et al. Ann Rheum Dis 1998; 57: 45-8
 - mode de transmission récessive autosomique
Molinari et al. Am J Med Genet 2003; 122A: 115-8

Colchicine

- Certaines efficacité sur les lésions muqueuses, érythème noueux, arthralgie
- Prévention de rechute d'uvéite
- 0.5 - 2 mg/j chez l'enfant quelque soit l'âge et le poids
- Bien toléré, signes GI minimales, leucopénie

Corticoïdes

- Doses minimales efficaces ($< 0,3$ mg/kg/j)
- 1 fois/j si possible
- GH parfois nécessaire pour les troubles de croissance

Azathioprine

- Dose: 2 mg/kg/j
- Efficace sur lésions des muqueuses, rechutes d'uvéite, épargne CTC dans les atteintes du SNC, prévention des rechutes
- Très bien toléré

Thalidomide

Inhibe l'activation de NF κ B par TNFa

- Lésions cutanéomuqueuses
- Doses faibles efficaces [50-100mg/j]
- Neuropathies à détecter avant l'irréversibilité
- Tératogénicité

IFN- α et uvéite MB

- Effet d'épargne cortisonique: 4/7
- Rémission prolongée après arrêt de l'IFN- α : 3/7
- Combinaison IFN- α + Azathioprine utile dans l'uvéite résistante in 2/7
- Rechute à distance toujours possible
- Utilisation prudente chez l'enfant

Conclusion

- MB pédiatrique est difficile à:
 - Diagnostiquer: avis d'expert plus important que critères de diagnostic
 - Définir: une nomenclature commune est nécessaire
 - Traiter: suivre les recommandations de l'adulte avec certaines restrictions
 - L'histoire naturelle de la MBP et son évolution restent à décrire
 - Nécessité d'une étude de cohorte

Merci pour votre attention!