

TRAITEMENT DE LA MALADIE DE BEHÇET

F. OTMANI

Service de Médecine Interne, CHU Mustapha Bacha, Alger

Introduction:

La Maladie de Behçet (MB) demeure une maladie d'actualité du fait de son aspect chronique multisystémique. Les manifestations cliniques sont polymorphes avec comme substratum anatomique une vascularite (fig1). Cette vascularite est à prédominance lymphocytaire ou polynucléaire, selon l'âge des lésions des vaisseaux. La maladie de Behçet est une vascularite d'étiologie inconnue touchant les vaisseaux de tout calibre beaucoup plus souvent les veines que les artères. C'est une affection redoutable par ses complications. En effet le risque dans la maladie de Behçet n'est pas une mortalité 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. Il n'existe pas de traitement spécifique et certains aspects de la maladie exigent l'aide de la chirurgie.

La maladie de Behçet, aussi appelée maladie de la route de la soie, garde encore tous les mystères de l'Orient. Toutefois, l'existence de nouveaux critères cliniques, la meilleure connaissance des facettes de la maladie expliquent le regain d'intérêt pour cette maladie.

Bien que la description princeps de la maladie de Behçet (MB) remonte à 1937, sa physiopathologie reste largement incomprise. Des données expérimentales nouvelles permettent toutefois de mieux comprendre les mécanismes qui président à l'émergence de la maladie et/ou des atteintes viscérales. Elles mettent en exergue le rôle effecteur majeur joué par les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes cytotoxiques. Plusieurs éléments interviennent dans l'apparition des lésions organiques: une susceptibilité génétique, des facteurs environnementaux, des anomalies de la réponse inflammatoire (protéines du choc thermique, dysrégulation de la production du NO) et un dysfonctionnement du système immunitaire. Parmi les facteurs environnementaux, le rôle du Parvovirus B19 a été récemment étudié.

Grâce à une technique quantitative par Real-PCR, une quantité importante d'ADN du Parvovirus B19 a été mise en évidence au niveau de lésions cutanées de patients, et ce de façon significativement plus élevée par rapport à un groupe contrôle. Les auteurs pensent que le Parvovirus B19 pourrait être responsable d'une préactivation des polynucléaires neutrophiles dont on connaît l'hyperfonctionnement au cours de cette maladie.

Les actualités thérapeutiques ont surtout été marquées lors de cette dernière décade par l'utilisation des thérapies biologiques, l'interféron et les anti TNF qui ont prouvé leur efficacité particulièrement dans les atteintes oculaires sévères, les atteintes cutanéomuqueuses et articulaires. D'autres traitements comme la granulocytaphérèse pour des atteintes oculaires réfractaires ou la greffe de moelle osseuse pour des formes viscérales sévères ont été essayés.

La MB est observée avec prédilection dans quatre principaux foyers : l'Est du Bassin Méditerranéen, l'Afrique du Nord, l'Iran, et le Japon. En fait ubiquitaire, la répartition de la maladie dans le monde retrace l'itinéraire de la Route de la Soie d'où le nom de « Maladie de la Route de la Soie ».

Sa prévalence est difficile à préciser dans le temps et dans l'espace .



M.B : Un substratum anatomique unique



Localisations :

- Peau
- Rétine
- Synovial
- Vaisseaux
- intestin

Vascularite leucocytoclasique

- granulome riche en polynucléaires
- dégénérescence fibrinoïde
- infiltrat lympho-plasmocytaire pré-vasculaire

Fig 1 . Maladie de Behçet : un substratum anatomique unique

Pathogénie et Immunopathologie :

La maladie de Behçet est d'origine multifactorielle faisant intervenir des mécanismes intrinsèques (prédisposition génétique) et extrinsèques (rôle des microorganismes). L'association de la maladie de Behçet avec HLA B51 est bien établie, il est présent dans 60–80% des cas. L'aide qu'apporte la présence de cet antigène au diagnostic est

faible à cause de sa relative fréquence chez les témoins. Le rôle du virus herpès et du virus de l'hépatite C a été évoqué par certains et réfuté par d'autres. En revanche, le rôle favorisant des infections et notamment du streptocoque a conduit à des traitements antibiotiques dont l'effet semble positif dans les rares séries publiées.

M B : Antigènes candidats

Hypothèse virale, infectieuse et protéines de stress

1. Herpes simplex virus (H.S.V 1) longtemps incriminé
2. Streptococcus sanguis : de plus probable, MB réaction différée à une infection

Super antigène K.T.H 1

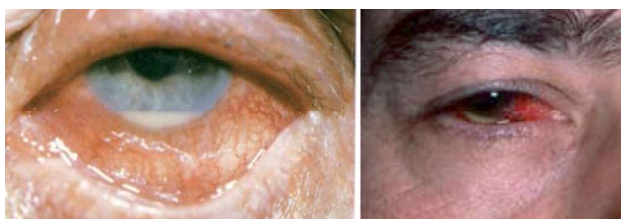
I.L 6, I.F gamma (L.T)

I.L, I.L 8, T.N.F alpha (L.T gamma delta)

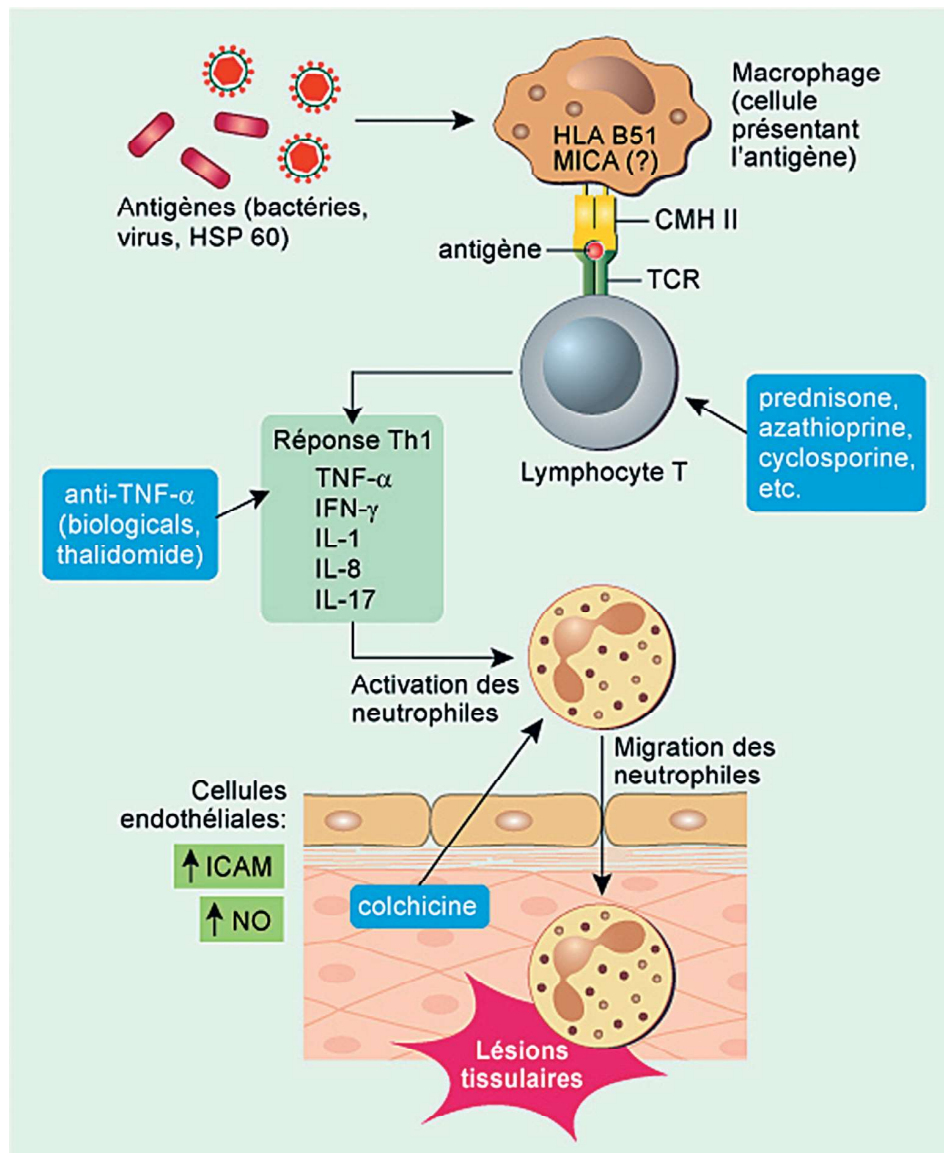
3. Microbial heat shock protéine 65 kd (H.S.P 65)

Les protéines de stress semblent jouer un rôle dans la pathogénie de la MB.

La pathogénie reste inconnue: les facteurs environnementaux et immunologiques sont pour l'instant spéculatifs et sans portée pratique



Modèle hypothétique de la pathogénèse de la Maladie de Behçet implications physiopathologiques et thérapeutiques récentes.



In: <http://www.immunologyresearch.ch>

Des anomalies de la réponse inflammatoire et un dysfonctionnement du système immunitaire ont été rapportés.

Les cytokines jouent un rôle majeur dans la physiopathologie de la MB. De nombreux travaux ont montré la production importante de l'IFN gamma et du tumor necrosis factor α (TNF-alpha), deux marqueurs de la voie Th1 et inducteurs majeurs de la NOSII, source principale du monoxyde d'azote, molécules hautement immunorégulatrice et cytotoxique. Plusieurs données récentes suggèrent l'implication des lymphocytes T Natural Killer (NK) et

un rôle direct des lymphocytes Th1 dans la pathogénie des lésions observées au cours de la MB. Ainsi, une augmentation significative du taux de plusieurs cytokines type Th1, incluant interleukine IL-2, TNF- α , interféron gamma, IL- 12 et IL-18 a été constatée au niveau du sérum et de certaines lésions de la maladie (1,2). Ces découvertes ont des implications importantes dans la prise en charge des patients atteints d'une MB. Elles constituent une base rationnelle pour le développement de nouvelles thérapeutiques immunomodulatrices dont certaines sont en cours d'évaluation (anti-TNF- α , interféron- α 2a, bloqueurs de molécules d'adhésion intercellulaire, etc.).

Epidémiologie

C'est une affection de l'adulte jeune avec un pic de fréquence entre 20 et 30 ans. Elle est rare après 60 ans et seulement quelques cas ont été rapportés chez l'enfant. L'âge intervient dans l'expression clinique et la sévérité de la maladie. En effet, les formes des sujets jeunes (<25 ans) sont plus sévères que les formes tardives.

Il existe une prédominance masculine (3H/1F). Cependant, elle est de degré variable selon les pays et actuellement, ce rapport semble s'inverser en faveur d'une prédominance féminine de la maladie caractérisée par un âge de survenu tardif et une expression clinique moins sévère.

Elle est observée avec prédilection dans les pays du Bassin Méditerranéen et au Japon.

Diagnostic positif de la Maladie de Behçet : Existe-t-il plusieurs classifications et critères ? Il faut retenir surtout les critères ISG (International Study Group)

Anciens critères diagnostiques de la maladie de Behçet de l'ISG

- Ulcération buccale récurrente** = critère obligatoire:
aphtose mineure, aphtose majeure ou ulcération herpétiforme au moins 3 fois/an
+ 2 des 4 critères suivants:
- Lésions cutanées** : érythème noueux observé par un clinicien ou le malade, pseudo-folliculites ou lésions papulopustuleuses ou nodules acnéiformes observés par un clinicien en dehors de la période d'adolescence et de traitement corticoïde.
- Ulcération génitale récurrente** : aphtose ou cicatrice observée par un clinicien ou le malade.
- Lésions oculaires**: uvéite antérieure, uvéite postérieure ou hyalite à l'examen à la lampe à fente ou vascularite rétinienne observée par un ophtalmologiste.
- Test pathergique** : lu par un clinicien entre la 24 et la 48 ème heure.
Présence d'une pustule ou d'une papule après 24 à 48 h,
au point de ponction d'une aiguille sous-cutanée à la face antérieure de l'avant-bras
Critères applicables en l'absence d'autres diagnostics

Nouveaux critères diagnostiques de la maladie de Behçet: 2007

Les critères de diagnostic de la maladie de Behçet selon l'International Study Group ont une faible sensibilité (82,4 %). Afin d'améliorer ces critères, un nouveau groupe international s'est rassemblé pour comparer 2556 patients atteints de maladie de Behçet et 1163 contrôles. Les nouveaux critères qui ont été définis sont les suivants :

- | | | |
|-------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| - Aphtes buccaux : 1 point | - Lésions vasculaires : 1 point | - Test pathergique positif : 1 point |
| - Manifestations cutanées : 1 point | . Thrombose artérielle | - Aphtes génitaux : 2 points |
| . Pseudo folliculite | . Thrombose veineuse | - Lésions oculaires : 2 points |
| . Erythème noueux | . Anévrisme | |

Le diagnostic de maladie de Behçet peut être retenu si le patient rassemble 3 points et plus. Ces critères ont été testés sur la cohorte étudiée, ils ont une sensibilité de 96,1 %, une spécificité de 88,7 % et une précision de 93,8 %.

(71e congrès de l'ACR, Boston, 06-11 novembre 2007)

Le traitement proprement dit

Le traitement de la Maladie de Behçet obéit à une véritable escalade thérapeutique avec une réponse thérapeutique graduée.

Colchicine –AINS => Corticothérapie => Immunosuppresseurs => Plasmaphérèses, Immunoglobulines => Interféron – AC monoclonaux ...

Les traitements utilisés sont variés et non standardisés, il est nécessaire d'approfondir le traitement classique. Le choix du traitement dépend de la présentation clinique, du siège des lésions et de la sévérité des atteintes systémiques. Il devra être individualisé pour chaque patient. Ce traitement a pour but la suppression des phénomènes inflammatoires, la récupération fonctionnelle d'une atteinte viscérale, notamment oculaire et/ou neurologique et la prévention des rechutes. Le traitement ne permet une amélioration que s'il est prescrit rapidement et à des doses efficaces. Les ulcérations orales qui constituent la base du tableau clinique, sont souvent traitées par des topiques corticoïdes.

En plus des corticoïdes, d'autres agents sont utilisés pour traiter l'inflammation oculaire et les manifestations systémiques sévères, incluant la colchicine, la thalidomide, l'azathioprine, mycophénolate mofétil, la cyclosporine, le tacrolimus, le cyclophosphamide ou le chlorambucil. La réponse à ces agents est variable et il y a un besoin différent pour un traitement plus rationnel. La crainte des effets secondaires des corticoïdes, principale arme thérapeutique depuis plusieurs années, a incité à introduire d'autres thérapeutiques à visée d'épargne cortisonique comme plusieurs variétés d'immunosuppresseurs (IS) ou bien récemment les agents biologiques qui sont utilisés dans le traitement des atteintes plus sévères et résistantes.

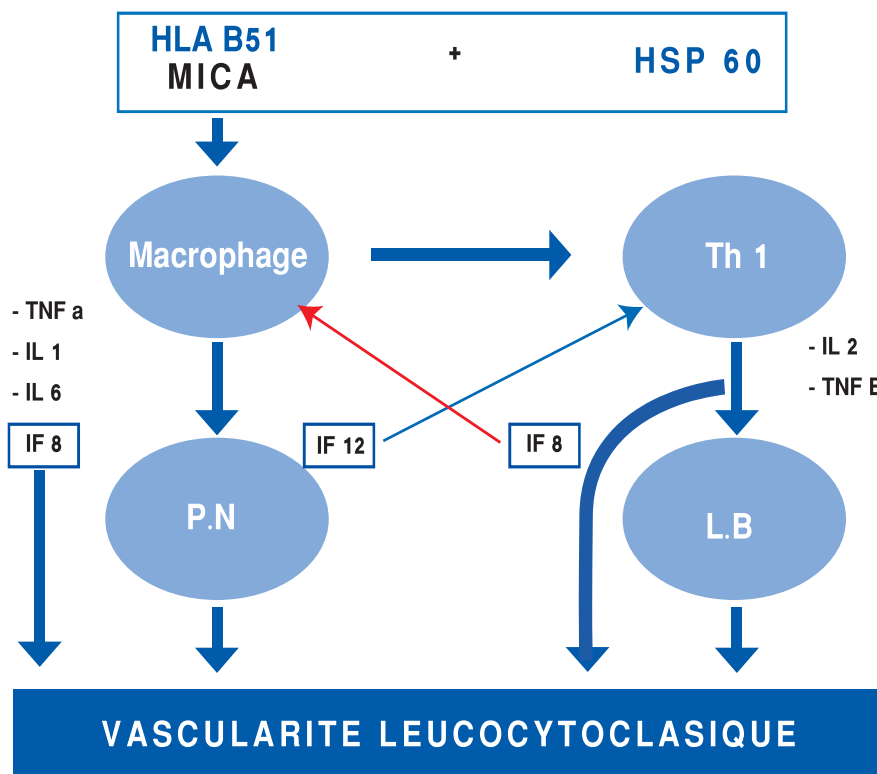
Principes de traitement :

- 1) Il faut tenir compte du fait, que le pronostic de la MB s'améliore avec le temps et donc ne pas retarder un traitement agressif si le pronostic vital ou fonctionnel est mis en jeu.
- 2) Obtenir par tous les moyens l'observance du traitement.
- 3) La Colchicine et l'Aspirine sont la base du traitement et doivent sauf exception être maintenus au long cours même chez les patients sous Immunosuppresseurs. (Recommandations Françaises)
- 4) Il faut ajuster le traitement à la gravité+++.

- Formes peu sévères (cutanées, articulaires, uvéite antérieure) : traitements locaux , Colchicine, corticoïdes à petites doses.
- Formes sévères (uvéites postérieures et angio-neuro ou entéro-Behçet) : Corticoïdes parfois en bolus, Cyclophosphamide, Azathioprine, Anti-TNF plus rarement Methotrexate (Neuro-Behçet).
- Formes moyennement sévères : (atteintes audio-vestibulaires, testiculaires , phlébites des MI ou uvéites réfractaires): Ciclosporine ou Interféron.
- Thromboses profondes : Anticoagulants au long cours sauf lésion anévrysmale menaçante de rupture.

Quoi qu'empirique, le traitement précoce des poussées inflammatoires aiguës et la prévention des rechutes aide à améliorer le devenir de la MB. Les données des essais cliniques sont limitées mais plusieurs agents ont des effets favorables incluant les corticoïdes, l'azathioprine, la colchicine, les Immunosuppresseurs et la thalidomide (fig 2).

Fig 2 . Maladie de Behçet : Immunopathogénie



LES THERAPEUTIQUES CLASSIQUES

Thérapeutiques d'efficacité démontrée

1) La Colchicine

Immunomodulateur, inhibe le chémotactisme des PN.1 à 2 mg/j, réponse positive 70% des cas (surtout F. CM et articulaires).

Colchicine + anti-agrégant plaquettaire (AAP) = rôle préventif des poussées (oculaire ou neurologique) mais les poussées sont déclenchées par son arrêt intempestif ? (3) Yurdakul et al 2001 : démontrent l'efficacité modeste de la Colchicine sur l'aphtose buccale mais significative sur l'aphtose génitale, les arthralgies et l'érythème noueux surtout chez les femmes.

Ainsi , c'est le Traitement de 1ère intention des atteintes cutanéomuqueuses +++

2) La Thalidomide

Immunosuppresseur agissant sur la réduction du TNF et migration des neutrophiles. Très efficace sur les formes CM rebelles, sans effet apparent sur une autre atteinte (4,5,6,7). Son effet est purement suspensif(4). Il est réservé aux lésions sévères, invalidantes et /ou résistantes à la colchicine ou ulcères intestinaux perforés de façon récurrente malgré une thérapie immunosuppressive soutenue.

3) L'Azathioprine

Inhibe la synthèse d'ADN et ARN, action sur T lymphocytes. Son utilisation précoce améliore le pronostic lointain (8,9). Elle est particulièrement efficace sur l'atteinte oculaire et sur la diminution significative des ulcérations oro-génitales et des atteintes articulaires.

Le traitement doit durer au moins 2 ans pour un réel bénéfice dans le devenir à long terme de la vision. Yazici et al suggèrent l'AZA comme une mesure prophylactique chez les jeunes de sexe masculin avec des poussées d'aphtes bucco-génitaux à risque de développement d'une inflammation oculaire (8).

4) La Ciclosporine A

Occupe une position clé dans le traitement de la MB. Agit sur T lymphocytes, Inhibe les cytokines (IL2), effet suspensif. Sa toxicité rénale pour des doses > 5 mg /Kg /j limite son utilisation. A éviter dans le Neuro-Behçet (moins d'efficacité, effets indésirables neurologiques) (11,12). Masuda et al : rapportent que la Ciclosporine est meilleure par comparaison à la Colchicine sur les poussées oculaires et les lésions cutanées (10).

Thérapeutiques d'efficacité variable

1) La Disulone, Pentoxifylline, Sucralfate

Disulone : agit sur les aphtes buccaux et les lésions cutanées (13). Son action est voisine de la Thalidomide. Sa tolérance hématologique est médiocre.

Pentoxifylline: Formes cutanéomuqueuses et oculaires par diminution du chémotactisme et inhibition du TNF alpha. Sa véritable place est inconnue

Sucralfate: Connu pour la cicatrisation des ulcères peptiques. Il est utilisé en topique dans le traitement des ulcérations orales (14).

2) Traitement anti-bactérien = Pénicilline-Retard

Penicilline Retard (Extencilline): En administration prolongée dans les manifestations cutanéomuqueuses et articulaires. Des données récentes suggèrent qu'un long traitement d'antibiotiques peut être un complément utile à la colchicine. Dans une étude prospective, randomisée, Calgueneri et al. rapportent qu'en intra-musculaire tous les 21 jours de 1M 200 000 UI d'extencilline associée à la colchicine est supérieure à la colchicine seule dans le traitement des lésions articulaires et cutanéomuqueuses (15). Le lévamisole et l'isoprinosine sont actuellement abandonnés.

Le Tacrolimus FK 506 :

Rôle émergent en transplantation rénale et maladie auto-immune, per os, à raison de 0,05 à 0,20 mg/kg par jour.

Son efficacité sur l'inflammation oculaire au cours de la MB semble supérieure à celle de la ciclosporine A, dont il partage le mode d'action et les effets indésirables. Par voie locale, appliqué deux fois par jour, il serait efficace dans la réduction de la fréquence et la douleur des ulcères buccaux en cas de résistance aux traitements usuels (22).

Le Mycophénolate Mofétil :

Il est administré per os à raison de 2 g/j. Il agit sur les lymphocytes T et B; il empêche la synthèse de novo de la guanosine nucléotide par inhibition réversible de l'inosine monophosphate déhydrogénase. Les effets secondaires sont digestifs. Il est contre-indiqué en cas d'allaitement, la contraception est nécessaire. Mycophénolate mofétil peut avoir des effets d'épargne cortisonique dans le traitement des uvéites sans qu'aucun essai contrôlé ne soit présenté à ce jour dans la MB.

Les Plasmaphérèses ou Immunoglobulines Intraveineuses

Ils sont rarement proposées, aux effets transitoires, devant être réservées aux atteintes oculaires ou neurologiques sévères en attendant l'action des traitements anti-inflammatoires et/ou Immunosuppresseurs (22,24,25).

THERAPEUTIQUES DITES MAJEURES

1) Les corticoïdes :

Pierre angulaire du traitement des formes graves. Atteinte oculaire et /ou neurologique indiscutables. Efficace par voie locale et générale. La thérapeutique est souvent initiée par des bolus lors des poussées aiguës quotidiennes de trois à cinq jours de méthylprednisolone (1 g en intraveineuse en 90 minutes), relayés par une corticothérapie orale aux doses initiales de 1 mg/kg par jour de prednisone. Ces bolus ont pour principal intérêt une rapidité d'action, d'évaluation thérapeutique et d'introduction d'un autre traitement. La dose d'attaque sera maintenue au moins six semaines, puis diminuée selon les modalités habituelles de 10% tous les cinq à 15 jours. Si la corticorésistance est exceptionnelle, la corticodépendance est la règle. Le sevrage des corticoïdes expose aux rechutes et le maintien d'une corticothérapie d'entretien (0,1 mg/kg/j) est préférable, surtout si le malade garde des séquelles des précédentes poussées oculaires et /ou neurologiques.

Les effets secondaires non négligeables doivent être combattus précocement par les mesures adjuvantes habituelles (16,18).

2) Les anticoagulants (AC) :

Faut-il anticoaguler les complications thrombotiques de la MB ? Pas de guidelines +++

La principale priorité est l'immunosuppression.

Les AC restent proposés en cas de thromboses artérielles ou veineuses profondes (19). Leur indication reste problématique en présence d'anévrismes artériels pulmonaires associés avec leur risque de rupture et en cas d'antécédents digestifs (hémorragie digestive).

En cas de TVP, il faut instaurer d'emblée le traitement AC associé au traitement IS. La décision de maintenir le traitement AC au long cours dépend du patient et de la réponse au traitement. Depuis que l'on sait que la pathologie vasculaire prédominante dans la MB est veineuse, le rôle de l'aspirine dans la prophylaxie des thromboses n'est pas clair.

3) Les Immunosuppresseurs :

Facilitent le sevrage cortisonique mais ne sont pas utilisés seuls du fait de leur lenteur d'action. Ils sont réservés aux formes majeures menaçant le Pc vital et /ou fonctionnel. Il faut 2 ans de traitement en moyenne.

Les plus utilisés sont :

- **Pazathioprine**: sus-citée;
- **le cyclophosphamide**: per os à raison de 2 mg/kg par jour, ou en bolus mensuel intraveineux de 750 mg/m² d'action rapide et efficace (20,22). Cependant, il n'a pas fait l'objet d'études contrôlées. Il agit sur les lymphocytes B et T. Ses effets secondaires, dose-dépendants (fibrose pulmonaire, toxicité rénale et cystite hémorragique) plaident en faveur de son remplacement progressif par l'IFN et les anti-TNF. Il n'y a pas de supériorité des bolus mensuels par rapport à la forme orale;

- **le chlorambucil**, d'efficacité reconnue, agit sur les lymphocytes B et T. Il est d'utilisation moins fréquente à cause d'une toxicité hématologique et un risque oncogénique plus important. Il est utilisé à 0,1 à 0,2 mg/kg par jour par voie orale. Il n'y a pas de supériorité du chlorambucil par rapport au cyclophosphamide (22) ;

- **le méthotrexate** est faiblement actif dans la MB. Il est prescrit per os à raison de 7,5 mg répartis en trois prises, administré une fois par semaine. Sa toxicité est hépatique et pulmonaire. Il est tératogène et abortif.

Il pourrait avoir un effet d'épargne cortisonique agissant sur l'inflammation oculaire et l'atteinte neurologique (23).

Limites des Thérapeutiques Classiques :

Les traitements utilisés sont variés et non standardisés. Les traitements ne sont pas prescrits précocement, à doses optimales et pendant longtemps. Il y a souvent un phénomène suspensif pour plusieurs médicaments. Les effets secondaires ne sont pas négligeables.

D'où la nécessité d'une nouvelle approche thérapeutique+++ avec des attentes bien définies telles: Réduction de l'handicap fonctionnel et de la mortalité, durabilité de l'action du médicament, effets secondaires mieux contrôlés, standardisation de la stratégie thérapeutique et production en masse des biothérapies à des coûts moindres.

THERAPEUTIQUES NOUVELLES

Les actualités thérapeutiques ont surtout été marquées lors de cette dernière décade par l'utilisation des thérapies biologiques, l'IFN et les anti-TNF qui ont prouvé leur efficacité surtout dans les atteintes oculaires sévères, les atteintes cutanéomuqueuses et articulaires. La durée du traitement reste cependant inconnue.

L'interféron- α 2a ou 2b (IFN- α)

L'interféron- α 2a ou 2b (IFN alpha) semble efficace dans la MB. Immunomodulateur, antiviral, cytostatique, il a fait l'objet de nombreux travaux et a permis de contrôler des atteintes oculaires résistantes aux IS (24,25). Plusieurs questions restent sans réponse. Ces interrogations concernent la posologie, la durée du traitement, le moment du traitement, l'association éventuelle à d'autres thérapeutiques. En effet, il semble qu'en association avec la colchicine et la pénicilline, la prescription d'IFN- α pendant six mois réduit le risque d'atteinte systémique, notamment oculaire et améliore le pronostic lointain (26). D'après une étude turque, l'IFN- α -2a semble efficace comme thérapie alternative dans le traitement de la MB, notamment concernant les lésions cutanéomuqueuses. L'étude menée par Erkan Alpsoy et al. a été réalisée en double insu contre placebo sur 50 patients atteints de MB; les patients ont bénéficié soit d'un traitement sous-cutané d'IFN- α 2a (6×106 UI) trois fois par semaine pendant trois mois, soit d'un placebo.

Le traitement par IFN- α 2a a significativement réduit la durée ($p = 0,02$) et la douleur des ulcères buccaux ($p = 0,01$), ainsi que la fréquence des ulcères génitaux ($p = 0,03$) et des lésions papulopustuleuses ($p = 0,01$). On a noté aussi une diminution des signes articulaires et de l'érythème noueux sans signification statistique (27).

Wechsler et al. avaient aussi rapporté des résultats positifs dans une série de huit patients ayant résisté à divers traitements IS, ayant reçu trois MUI d'IFN α -2a trois fois par semaine. Après plusieurs années de recul, six patients restaient contrôlés, deux ont pu être sevrés en IFN avec un recul respectif de 14 et 29 mois (28).

D'après une méta-analyse récente, une réponse complète ou partielle a été obtenue dans plus de 90% des cas dans le traitement des manifestations cutanéomuqueuses ou oculaires (25). Cette action bénéfique a été confirmée par une étude randomisée démontrant qu'en association avec la colchicine et la pénicilline, la prescription d'IFN dès le diagnostic posé et pendant six mois réduit le risque d'atteinte systémique, notamment oculaire et améliore le pronostic lointain (26).

Lors de la 13e Conférence internationale de la MB, une étude prospective égyptienne utilise deux fois par jour des tablettes sublinguales d'IFN- α comme traitement préventif des lésions buccales chez 21 patients porteurs de MB, 16 d'entre eux avaient des aphtes majeurs ulcéreux. Après une période de suivi de 13,5 mois, la fréquence des ulcères a significativement diminué d'un épisode tous les 28 jours avant l'IFN à une fois tous les 61 jours après addition d'IFN. De plus, la durée des aphtes a régressé de 9,5 jours à 4,6 jours.

On dispose d'une petite expérience de l'utilisation de l'IFN chez l'enfant en cas d'uvéite permettant d'épargner les corticoïdes. Les données concernant l'utilisation de l'IFN- α dans les autres atteintes de la MB sont limitées. Il s'agit de petites séries où il était difficile d'évaluer l'effet de l'IFN- α car il n'était pas administré seul.

Néanmoins, dans une revue systématique de la littérature incluant 338 patients traités par IFN- α -2a ou 2b, Kotter et al. ont rapporté que 86 et 96% parmi ceux qui avaient respectivement une atteinte cutanéomuqueuse ou articulaire, ont évolué vers une rémission complète ou partielle mais les aphtes oraux ne répondaient que dans 36% des cas (30).

Zouboulis et al. ont signalé une amélioration des manifestations cutanéomuqueuses à partir du deuxième mois de traitement avec une rechute dans 38% des cas, immédiatement ou dans les sept mois suivant l'arrêt du traitement; l'IFN-alpha 2a semble plus efficace que l'IFN- α 2b sur l'atteinte cutanée (47 contre 7% de réponse complète) (25). Il n'y a que peu de données sur les atteintes neurologiques, vasculaires et intestinales. La durée optimale du traitement n'était pas claire. La tendance est à privilégier un traitement de longue durée, et à espacer les injections à partir du sixième mois pour envisager un sevrage au bout de 12 à 24 mois de traitement (28). La rechute conduit à la reprise du traitement de façon plus prolongée. Les rémissions les plus longues sont observées avec les doses les plus élevées mais pas avec un traitement plus long.

Les effets indésirables sont fréquents, dose-dépendantes et non sévères. L'IFN- α constitue donc une arme nouvelle dans le traitement de la MB. Cependant, ses effets indésirables et ses astreintes d'administration doivent être mis en balance avec son efficacité, le faisant réserver aux formes oculaires et articulaires résistantes. Il faut attendre de mieux préciser les doses, le type d'IFN et la durée du traitement.

Les inhibiteurs du TNF- α (anti-TNF- α)

La MB est une maladie inflammatoire où le TNF- α est une cytokine fortement impliquée, sécrétée de manière importante au cours des poussées. Un premier épisode d'uvéite postérieure impose un traitement par anti-TNF, qui n'est en revanche pas recommandé en cas d'atteinte du segment antérieur. En cas d'atteinte du SNC, les anti-TNF peuvent être essayés en cas d'échec au cyclophosphamide et à l'azathioprine. En cas d'atteinte digestive non stabilisée par les corticoïdes, c'est l'Infliximab qui est recommandé.

Les manifestations cutanéomuqueuses peuvent faire l'objet d'un traitement par l'Infliximab ou Etanercept, en fonction de leur résistance à la Thalidomide ou à la Colchicine. Les arthrites invalidantes peuvent aussi bénéficier de l'Infliximab et de l'Etanercept. Un groupe japonais a présenté lors de la 13e Conférence internationale de la MB, le devenir d'une forme chronique de Neuro-Behcet sous Infliximab. Ils ont démontré que 14 semaines d'un traitement par Infliximab pouvait stopper la progression de la maladie chez des patients résistants au Méthotrexate, par réduction du niveau de l'IL6 dans le LCR.

Des chercheurs turcs ont aussi montré le bénéfice de l'Infliximab dans l'atteinte oculaire, après six mois de traitement. Une étude grecque : une simple instillation d'Infliximab réduit l'inflammation oculaire, plus rapidement que des instillations intravitréennes de Triamcinolone ou de fortes doses de Méthylprednisolone intraveineuse.

Plus intéressant, des chercheurs iraniens ont montré que les patients porteurs de MB surtout les hommes, avec atteinte oculaire, avaient des taux plus élevés de TNF- α dans le sérum en comparaison aux patients sans atteinte oculaire suggérant le rôle du TNF- α dans l'expression de la maladie. Une étude pilote iranienne, utilisant le rituximab pour dix cas d'oculo-Behcet, et résistant aux produits immunosuppresseurs et corticoïdes a montré une amélioration nette après six mois de l'atteinte oculaire avec régression de l'œdème. L'acuité visuelle et la vascularite rétinienne se sont améliorées sans signification statistique. Vu le coût élevé des produits tels le Rituximab et l'Infliximab et le besoin d'un traitement agressif pour prévenir la cécité, les chercheurs iraniens utilisent volontiers l'association de ces produits aux agents cytotoxiques.

L'association au Cyclophosphamide, à l'Azathioprine et au Prednisolone est efficace dans l'amélioration de l'acuité visuelle, l'uvéite postérieure et de la vascularite rétinienne et cela à long terme (plus de cinq ans). Parmi les anti-TNF, l'utilisation de l'Etanercept n'a pas été importante dans le traitement de la MB par comparaison à l'Infliximab.

Dans la seule étude ouverte qui a évalué l'Etanercept en cas d'atteinte oculaire sévère, en association pendant six mois au traitement conventionnel antérieur (corticoïde, azathioprine, ciclosporine), on a noté une stabilisation de l'acuité visuelle (32), mais cet effet n'est pas maintenu dans les six mois qui ont suivi l'arrêt du traitement. L'Infliximab a été utilisé dans la majorité des cas de MB pour le traitement des manifestations oculaires. L'expérience du traitement des manifestations oculaires par l'Infliximab s'agrandit de plus en plus depuis les cinq premiers cas de panuvéites rapportés par Sfikakis.

Dans la plus large série publiée à ce jour, 24 des 25 patients avec une atteinte oculaire (dont 15 réfractaires) ont eu une rémission rapide dès la première perfusion d'Infliximab avec une amélioration de l'acuité visuelle de 3/10 sur l'échelle de Snellen (33).

Plus récemment, Lanthier et al. ont évalué l'efficacité de l'adjonction de l'Infliximab au traitement des uvéites de la MB avec un suivi à long terme. Il s'agissait d'une étude rétrospective de quatre patients ayant une uvéite sévère réfractaire aux traitements par corticoïdes et IS. La durée moyenne de suivi était de 11 mois (deux à 29 mois). Huit perfusions en moyenne (trois à 16) de 5 mg/Kg d'Infliximab ont été administrées. L'efficacité du traitement (deux fois sur quatre) a été rapide mais transitoire.

Une diminution des doses de corticoïdes est obtenue au prix de perfusions répétées d'Infliximab (34). Quelques cas d'atteintes gastro-intestinales (35), cutanéomuqueuses (36), articulaires (37) ou neurologiques centrales (38,39) ont pu bénéficier de ce traitement. Ce médicament semble efficace dans l'induction de rémission à court terme de toutes les manifestations de la MB, en particulier les panuvéites sévères et résistantes au traitement conventionnel. Cependant, l'évaluation de l'effet de l'Infliximab est souvent biaisée par l'administration d'autres traitements et la courte durée de suivi.

Son utilisation peut aussi être limitée par la survenue de nombreux effets indésirables: irritation aux points d'injections, céphalées, vertiges, nausées, douleurs thoraciques, dyspnée, prurit. Des infections sévères peuvent survenir dominées par la réactivation de tuberculose latente. L'apparition d'anticorps antinucléaires, voire de véritables syndromes lupus like ont été rapportés de même que l'aggravation d'une insuffisance cardiaque, apparition d'une embolie pulmonaire, de lymphomes...

Il est difficile de considérer ainsi l'Infliximab comme traitement de fond de première intention dans la MB. Du fait de sa rapidité d'action, il serait possible de l'administrer au début de l'évolution de l'atteinte dans un but d'épargne de corticoïdes et de faciliter l'action d'autres IS conventionnels (40). Cependant, la posologie, le rythme et la durée optimale des perfusions méritent d'être standardisés.

La connaissance de ces effets indésirables rappelle la nécessité de respecter les contre-indications des anti-TNF, de réaliser un bilan préthérapeutique et d'informer le patient et son médecin traitant des effets indésirables potentiels.

Bilan préthérapeutique recommandé avant la prescription d'un agent anti-TNF

Interrogatoire	Contre – Indications
Antécédents infectieux ■ Antécédents néoplasiques ■ Infection chronique (VHB, VHC. . .) ou récidivante (herpès) ■ Risque infectieux (BPCO, prothèse articulaire, prothèse valvulaire, ■ Diabète, splénectomie. . .) Examen clinique ■ Recherche de foyer infectieux latent, adénopathies, tumeur ■ Signes d'insuffisance cardiaque Examens complémentaires •Systématiques ■ Anticorps antinucléaires ■ Sérologies VHB, VHC, VIH ■ IDR tuberculine (Tubertest 5 unités) ■ Radiographie pulmonaire •Éventuels ■ Test QuantiFERON-TB ■ Radiographie ou scanner des sinus ■ Scanner thoracique ■ ECBU	. Toute infection évolutive . Tuberculose ou autres infections sévères telle que sepsis, abcès ou infections opportunistes . Insuffisance cardiaque modérée ou sévère . ATCD d'hypersensibilité à la molécule ou à l'un des excipients.

Vaccins vivants (s'ils sont nécessaires : à réaliser avant de débiter le traitement)

THERAPEUTIQUES ALTERNATIVES

Agents tolérants :

Méthode d'induction de tolérance orale pour la prévention de la poussée d'uvéïte ou autre manifestation de la MB(protéine de choc thermique HPS).

Cinq patients sur huit avec atteinte oculaire retirent progressivement leurs trts IS sans rechute d'uvéïte après avoir reçu la protéine de choc et trois patients sur cinq répondeurs ne présentent pas d'uvéïte sur 10 à 18 mois après tolérisation donnée en discontinue mais cet essai ouvert est limité (17).

Greffes de moelle : L'efficacité de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans l'induction de rémissions des formes sévères de la MB a été rapportée (42 ,43).

AC anti CD52: Lockwood et al évalue la réponse thérapeutique d'une déplétion lymphocytaire par un AC antiCD 52 (Alemtuzumab Macampath®), 134 mg chez dix huit patients avec MB active. Après 6 mois: treize patients en rémission , dose de prednisone réduite de 17,7 à 6,7 mg/j .Rechutes chez sept patients après un délai moyen de 25 mois de suivi(44).

Agents anti-oxydants : l'effet de stress oxydant dans la genèse des lésions endothéliales est rationnel. Une supplémentation en vitamines (vit C, E) et/ou en oligoéléments s'accompagne d'une diminution du stress et donc amélioration de certaines manifestations cliniques de la maladie (45-48).

Lactobacilli: Effet immunomodulateur et diminue la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires.

Des chercheurs portugais dans une étude préliminaire ont montré que 17 patients avec des ulcères oraux actifs en consommant 2 fois /j un yaourt contenant du bifidobacterium lactis => 3 semaines plus tard = nb et durée des lésions nettement diminués chez 10 patients.

La Chirurgie : délicate en général, réservée pour des cas de MB non contrôlée médicalement. Encadrée par un Trt anti-inflammatoire (phénomène d'hyperergie).

Les principales indications sont:

- **Complications oculaires** : cataracte , glaucome , synéchies iridocrist ...
- **Vasculaires** : Anévrismes pulmonaires (lésion limitée et unique), interruption cave, désobstruction des veines sus-hépatiques ...
- **Digestives** : perforations intestinales, fistules, résection intestinale ...

De nouvelles méthodes de traitement par voie endovasculaire sont de plus en plus employées.

Conclusion

Pour aboutir à un traitement rationnel il faut tenir compte des points cardinaux suivants :

- 1- Les lésions de la MB intéressent de nombreux sites avec une symptomatologie dépendante.
- 2- La cause de la MB est inconnue
- 3- Il faut débiter le traitement précocement
- 4- Identifier la sévérité de la maladie
- 5- Les données des essais cliniques randomisés et contrôlés sont limités
- 6- L'utilisation des corticoïdes est habituelle
- 7- L'utilisation des immunosuppresseurs pour certains
- 8- Utiliser l'association IS +CS dans l'atteinte vasculaire
- 9- Infliximab ou Interféron pour les atteintes oculaires résistantes
- 10-Veiller aux effets indésirables spécifiques de la MB

Comme toute maladie chronique, le malade doit être informé et éduqué car l'observance est en grande partie responsable des résultats à long terme+++

L'avènement des biothérapies depuis 10 ans a amélioré la prise en charge thérapeutique de la MB. L'espoir des sociétés savantes est de pouvoir élaborer dans un avenir proche, des recommandations et guides

thérapeutiques permettant aux Internistes de proposer au patient une stratégie adaptée à l'activité de la maladie, à ses comorbidités et à son mode de vie, en gardant toujours à l'esprit le rapport bénéfice / risque de ces thérapeutiques. L'avenir des biothérapies passe avant tout par les progrès de la biologie moléculaire , de la génétique et de l'immunologie. Le coût élevé de ces molécules justifie une stratégie rigoureuse d'utilisation

Bibliographie

1. Ben Ahmed M, Houman H, Miled M, Dellagi K, Louzir H. Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behç, et's disease. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2291–5.
2. Houman MH, Hamzaoui A, Smiiti-Khanfir M, Ben Ghorbel I, Fki M, Hamzaoui K. Abnormal expression of chemokine receptors in Behç, et's disease: Relationship to intracellular Th1/Th2 cytokines and to clinical manifestations. *J Autoimmun* 2004;23:267–73.
3. Vignes S, Vidailhet M, Dormont D, Soulie J, Wechsler B. Présentation pseudotumorale de Neuro-Behç, et : rôle de l'arrêt de la Colchicine ? *Rev Med Interne* 1998;19:55–9.
4. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behç, et syndrome. A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128/443650.
5. De Wazière B, Gil H, Magy N, Berthier S, Vuitton DA, Dupond JL. Traitement de l'aphtose récurrente par thalidomide à faible dose. Étude pilote chez 17 patients. *Rev Med Interne* 1999;20:567–70.
6. Brik R, Shamali H, Bergman R. Successful thalidomide treatment of severe infantile Behçet's disease. *Pediatr Dermatol* 2001;18:143–5.
7. Kari JA, Shah V, Dillon MJ. Behçet's disease in UK children: clinical features and treatment including thalidomide. *Rheumatology* 2001;40: 933–8.
8. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med* 1990;322:281–5.
9. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, Mat C, Yurdakul S, Tuzun Y, et al. Azathioprine in Behçet's syndrome : effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum* 1997;40:769–74.
10. Masuda K, Uramaya A, Kogure M, Nakajima A, Nakae K, Inaba G. Doublemasked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behç, et's disease. *Lancet* 1989;1:1093–6.
11. Kotter I, Gunaydin I, Batra M, Vonthein R, Stubiger N, Fierlbeck G, et al. CNS involvement occurs more frequently in patients with Behç, et's disease under other cyclosporine (CSA) than under other medications – results of a retrospective analysis of 117 cases. *Clin Rheumatol* 2005;1–5.
12. Kotake S, Higashi K, Yoshikawa K, Sasamoto Y, Okamoto T, Matsuda H. Central nervous system symptoms in patients with Behç, et disease receiving cyclosporine therapy. *Ophthalmology* 1999;106:586–9.
13. Sharquie KE, Najim RA, Abdughafir AR. Dapsone in Behç, et's disease, a double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol* 2002;29: 267–79.
14. Yasui K, Ohta K, Kobayashi M, et al. Successful treatment of Behç, et disease with pentoxifylline. *Ann Intern Med* 1996;124:891–3.
15. Alpsoy E, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behç, et's disease. *Arch Dermatol* 1999;135:329–32.
16. Calguneri M, Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Karaarslan Y, Celik I. The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behç, et's disease: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 1996;39:2062–5.
17. Houman MH, Smiiti-Khanfir M, Hamzaoui K. Traitements actuels et perspectives thérapeutiques dans la maladie de Behçet. *Presse Med* 2008;37:e25–35.
18. Wechsler B, Du-Boutin LTH. Maladie de Behç, et. *Synoviale* 2002;107:33–43.
19. Nauntou M, et al. Prévenir l'ostéoporose cortisonique. *J Rheumatol* 2004;31:550.
20. Wechsler B, Le Thi Huong du, Kieffer E. Manifestations cardiovasculaires de la maladie de Behç, et ; mise au point thématique. *Ann Med Interne* 1999;150(7):542–50.
21. Du-Boutin LTH, Fain O, Wechsler B, Cochereau I, Le Hoang, Souillem J, et al. Intérêt des bolus de cyclophosphamide dans la maladie de Behç, et. *Presse Med* 1990;19:1355–8.
22. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet's disease. *Surv Ophthalmol* 2005;50:297–350.
23. Davatchi F, Shahram F, Chams H, Akbarian N, Nadiji A, Gharibdoost C, et al. Methotrexate for ocular lesions of Behç, et's disease. Cohort study on 262 patients (abstr). *Arthritis Rheum* 1998;41:S356 (Suppl.).
24. Le Thi Huong-Du Boutin, Wechsler B. Maladie de Behç, et. Thérapeutique dermatologique (2001) on line www.therapeutique-dermatologique.org [consulté le 7 mars 2008].
25. Zouboulis CC, Orfanos CE. Treatment of Adamantiades-Behç, et disease with systemic interferon alfa. *Arch Dermatol* 1998;134:1010–6.
26. Demiroglu H, Ozcebe O, Barista I, Dundar S. Interferon alfa 2b, colchicine, and benzathine penicillin versus colchicine and benzathine penicillin in Behç, et's disease: a randomised trial. *Lancet* 2000;355: 605–9.
27. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, Ozgurel Y, Ermis O, Yazar S, et al. Interferon alfa 2a in the treatment of Behç, et disease: a randomized placebo controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 2002;138: 467–71.
28. Wechsler B, Du-Boutin LTH. Interferons and Behç, et's Disease. *Rev Med Interne* 2002;23(Suppl. 4), 495s–9s.
29. Seyahi E, Ugurlu S, Ozyazgan Y, Melikoglu M, Fresko I, Hamuryudan V, et al. *Arthritis Rheum* 2005;52:S647 (abstr).
30. Kötter I, Günaydin I, Zierhut M, Stübiger N. The use of interferon alfa in Behçet's disease: Review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33:320–35.
31. Melikoglu M, Ozyazgan Y, Fresko I, Mat C, Yurdakul S, Hamuryudan V, et al. Short-term trial of etanercept in Behç, et's disease: A double-blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005;32: 98–105.
32. Melikoglu M, Ozyazgan Y, Fresko I, Mat C, Yurdakul S, Hamuryudan V, et al. The response of treatment resistant uveitis in Behç, et's syndrome (B5) to a TNF – a blocker etanercept: an open study. *Arthritis Rheum* 2002; 46:S181.
33. Sfrikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, Katsilambros N, Theodossiadis PG, Papaefthimiou S, et al. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades – Behç, et disease. *Ann Intern Med* 2004;140:404–6.
34. Lanthier N, Parc C, Scavennec R, Dhôte R, Brézina AP, Guillemin L. Infliximab in the treatment of posterior uveitis in Behç, et's disease. Long term follow-up in four patients. *Presse Med* 2005;34:916–8.
35. Kram MT, May LD, Goodman S, Molinas S. Behç, et's ileocolitis: successful treatment with tumor necrosis factor-alpha antibody (infliximab) therapy: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2003;46:118–21.
36. Haugeberg G, Velken M, Johnsen V. Successful treatment of genital ulcers with infliximab in Behç, et's disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63: 744–5.
37. Andonopoulos AP, Meimaris N, Daoussis D, Bounas A, Yiannopoulos G. Intra-articular anti-tumor necrosis factor- α antibody in recalcitrant arthritis of Behç, et's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S57–8.
38. Sarwar H, McGrath Hjr, Espinoza LR. Successful treatment of long-standing Neuro-Behç, et's disease with infliximab. *J Rheumatol* 2005;32:181–3.
39. Behrens F, Zollner T, Moeller B, Kaltwasser JP, Kaufmann R, Ochsendorf FR. Antitumor necrosis factor monoclonal antibody therapy in a woman with severe Adamantiades – Behç, et's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:561–2.
40. Wechsler B, Sablé-Fourtassou R, Boghadi B, Houong DLT, Cassoux N, Badelon I, et al. Infliximab in refractory uveitis due to Behç, et's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(Suppl. 34):S14–6.
41. Stanford M, Whittall T, Bergmeier LA, Lindblad M, Lundin S, Shinnick T, et al. Oral tolerization with peptide 336–351 linked to cholera toxin B subunit in preventing relapses of uveitis in Behç, et's disease. *Clin Exp Immunol* 2004; 137:201–8.
42. Breitbart A, Ho AD. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for Behç, et's disease with pulmonary involvement. *N Engl J Med* 2004;344:69.
43. Rossi G, Moretta A, Locatelli F. Autologous hematopoietic stem cell
44. Lockwood CM, Hale G, Waldman H, Jayne DR. Remission induction in Behç, et's disease following lymphocyte depletion by the anti-CD52 antibody CAMPATH 1-H. *Rheumatology* 2003;42:1539–44.
45. Chambers JC, Haskard DO, Koener JS. Vascular endothelial function and oxidative stress mechanisms in patients with Behç, et's syndrome. *J Am Cardiol* 2001;37:517–20.
46. Kokcam I, Naziroglu M. Effects of vitamin E supplementation on blood antioxidant levels in patients with Behç, et's disease. *Clin Biochem* 2002;35:6330–9.
47. Sharquie KE, Najim RA, Al-Dori WS, Al-Hayani RK. Oral zinc sulfate in the treatment of Behç, et's disease: a double blind crossover study. *J Dermatol* 2006;33:541–6.
48. Saglam K, Serce AF, Yilmaz MI, Bulucu F, Aydin A, Akay C, et al. Trace elements and antioxidant enzymes in Behç, et's disease. *Rheumatol Int* 2002;22:93–6.