

Maladie de Behçet

D. Saadoun, B. Bodaghi

Points clés

- L'atteinte oculaire de la maladie de Behçet est fréquente et grave, mettant en jeu le pronostic visuel des patients. L'inflammation intraoculaire peut être antérieure, postérieure ou totale (panuvéite). L'atteinte oculaire est inaugurale de la maladie dans 20 % des cas ou se manifeste 2 à 3 ans après le début des signes extraoculaires. Le risque de cécité à 5 ans est de l'ordre de 15 à 25 %, principalement dû à l'atteinte maculaire ou à la vascularite rétinienne.
- Une atteinte du segment postérieur requiert l'utilisation de corticoïdes et des immunosuppresseurs, en premier lieu l'azathioprine. Ce traitement ne paraît pas suffisant pour les uvéites sévères avec baisse de l'acuité visuelle ou vascularite rétinienne.
- Plusieurs études prospectives et ouvertes ont montré l'efficacité de l'IFN- α (78 à 98 % de rémission complète) pour le traitement des uvéites sévères de la maladie de Behçet. Il est capable d'induire une rémission prolongée et persistante, après son arrêt, chez 20 à 40 % des patients. Ses effets secondaires (syndrome grippal, effets psychiques) limitent son utilisation en pratique.
- Les anti-TNF- α représentent une alternative thérapeutique séduisante dans les uvéites sévères et réfractaires aux immunosuppresseurs dans la maladie de Behçet. Ils sont quasi constamment (> 90 % des cas) et rapidement efficaces mais leur action est suspensive, ce qui requiert une prescription prolongée ou le relais par un autre immunosuppresseur une fois l'inflammation oculaire contrôlée.

La maladie de Behçet (MB), décrite en 1937 par un dermatologue turc, est une vascularite d'étiologie inconnue. Il s'agit d'une affection inflammatoire systémique évoluant par poussées caractérisées par une inflammation intraoculaire, des ulcérations orales et génitales, des lésions cutanées ainsi que de nombreuses atteintes viscérales : atteintes du tube digestif, du système nerveux central, des vaisseaux ainsi que

Tableau 25-I. Critères internationaux (1990) de classification de la maladie de Behçet [1] (sensibilité 91 %, spécificité 96 %).

Ulcérations orales récurrentes : récidivant plus de 3 fois en 12 mois

Et 2 des manifestations suivantes :

- Ulcérations génitales récurrentes
- Lésions oculaires
- Lésions cutanées
- Test pathergique positif

Critères applicables uniquement en l'absence d'autres explications cliniques

des articulations. Le diagnostic de maladie de Behçet est aidé par la présence de critères de classification. Une première classification avait été établie en 1974 puis en 1987 par un comité de recherche sur la MB au Japon. Une seconde classification a ensuite été établie en 1990 par un groupe d'étude international [1]. Le diagnostic de MB est retenu sur la présence d'ulcérations buccales récidivantes associée à au moins deux des atteintes suivantes : des ulcérations génitales, une atteinte oculaire inflammatoire, une atteinte cutanée, un *pathergy test* positif et en l'absence d'autres explications cliniques (Tableau 25-I). Sensibles (91 %) et spécifiques (96 %), ces critères, quasi exclusivement dermatologiques, sont toutefois mis en défaut lorsque la symptomatologie cutanéomuqueuse est absente ou retardée.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La MB est ubiquitaire mais plus particulièrement répandue dans les pays du Bassin méditerranéen et l'Asie, pays traversés par l'ancienne Route de la

soie. La prévalence de cette affection est de 110 à 420 pour 100 000 habitants en Turquie dans les villes d'Ankara et d'Istanbul. En Asie la prévalence est de 30/100 000 habitants dans la ville d'Hokkaido, varie de 7 à 21/100 000 habitants en Europe et est inférieure à 1/100 000 habitants aux États-Unis. Une étude récente en Seine-Saint-Denis fixe la prévalence à 7,1/100 000, allant de 2,4 chez les sujets européens à 34,6/100 000 chez les sujets originaires d'Afrique du Nord. Le pic de prévalence se situe entre 20 et 30 ans. La MB semble plus fréquente chez les femmes au Japon, en Chine et en Corée où le sex ratio approche 1:1, alors que les hommes semblent plus souvent affectés en Afrique et au Moyen-Orient. Une histoire familiale (2 à 5 % des cas) de MB est plus fréquente dans les formes juvéniles.

Chez les enfants et les hommes jeunes de moins de 24 ans, la maladie est plus sévère et l'atteinte ophtalmologique est plus fréquente.

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de la MB fait intervenir une susceptibilité génétique, des facteurs environnementaux (Tableau 25-II) et des anomalies de la réponse immunitaire innée et cellulaire.

La fréquence du HLA-B51 varie de 40 à 80 % dans la MB et est 2 à 3 fois supérieure à celle des sujets témoins. Les associations phénotype-génotype sont controversées. D'autres gènes proches d'HLA-B pourraient être impliqués dans la susceptibilité génétique de la MB (MICA [Major histocompatibility complex class I. Chain-related A], TNF- α , IL-1, etc.). La présence constante des aphtes buccaux au cours de la MB a suggéré que la flore microbienne orale, notamment streptococcique, pourrait être impliquée dans la pathogénie de la maladie. Dans la MB les neutrophiles expriment des récepteurs d'activation et aux chémokines, produisent des radicaux libres en excès et ont une activité phagocytaire accrue. Au sein des lymphocytes T, les sous-populations T $\gamma\delta$ et Th1 sont reconnues comme des cellules effectrices importantes. Récemment

Tableau 25-II. Principaux facteurs déclenchants étudiés dans la maladie de Behçet.

	LE PLUS FRÉQUENT	AUTRES
Bactéries	<i>Streptococcus sanguis</i>	<i>Mycoplasma fermentans</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i>
Virus	Herpès simplex virus 1	Epstein-Barr Virus, cytomégalovirus, virus varicelle zona, Parvovirus B19, virus des hépatites A, B, C, E et G
Mimétisme moléculaire	Protéine de choc thermique (HSP) 60 kDa	$\alpha\beta$ -crystallin, protéine de choc thermique 70 kDa, antigène rétinien S, α -tropomyosine

une équipe coréenne a retrouvé une expansion de lymphocytes T $\alpha\beta$ CD8^{fort}CD56⁺ dans le sang périphérique et au sein de l'infiltrat intraoculaire. Il s'agit d'une population cytotoxique agissant par la voie FAS-FAS ligand et perforine-dépendante. Cette population semble sensible à l'action combinée de la prednisone et de la ciclosporine.

MANIFESTATIONS EXTRA-OPHTALMOLOGIQUES

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

MANIFESTATIONS CUTANÉOMUQUEUSES

Elles sont fondamentales à rechercher (Figure 25-1).

Les *aphtes buccaux* existent dans 98 % des cas et sont exigés dans les critères internationaux ; il s'agit d'ulcérations douloureuses, isolées ou multiples, parfois précédées d'une vésicule éphémère, de quelques millimètres à 1 cm de diamètre, à bords nets ; l'ulcération est tapissée d'un enduit « beurre frais », son pourtour est inflammatoire et douloureux. Ils siègent 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. On ne peut les différencier de l'aphtose buccale banale, mais leur nombre, leur répétition, l'invalidité qu'ils entraînent doivent inquiéter.

Les *aphtes génitaux* existent dans 60 à 65 % des cas et sont très évocateurs de la MB. 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.

Les autres manifestations cutanées comportent des érythèmes noueux, papules, vésicules, pustules et un purpura mais les lésions les plus caractéristiques sont la *pseudo-folliculite*, pustule non centrée sur un follicule pileux, et l'hyperréactivité cutanée aspécifique aux agressions de l'épithélium, qu'il s'agisse d'injection, de site de perfusion, d'éraflure superficielle ou d'intradermoréaction à des antigènes variés.

L'hypersensibilité est à l'origine de la *pathergy test*, critère cardinal, qui est considéré comme positif lorsqu'une papule ou une pustule est obtenue 24 à 48 heures après la piqûre de la face antérieure de l'avant-bras par une aiguille de 21 G (8/10 mm).

ATTEINTES ARTICULAIRES

Elles sont précoces, parfois inaugurales, pouvant précéder de plusieurs années les autres manifestations. Il s'agit d'arthralgies et/ou d'oligoarthrites inflammatoires généralement fixes, siégeant au niveau des articulations porteuses (genoux, chevilles). L'évolution est récidivante et asymétrique. Les formes polyarticulaires (≥ 4 articulations) sont rares (2 %). Les radiographies sont normales, tout au plus existent des érosions osté-

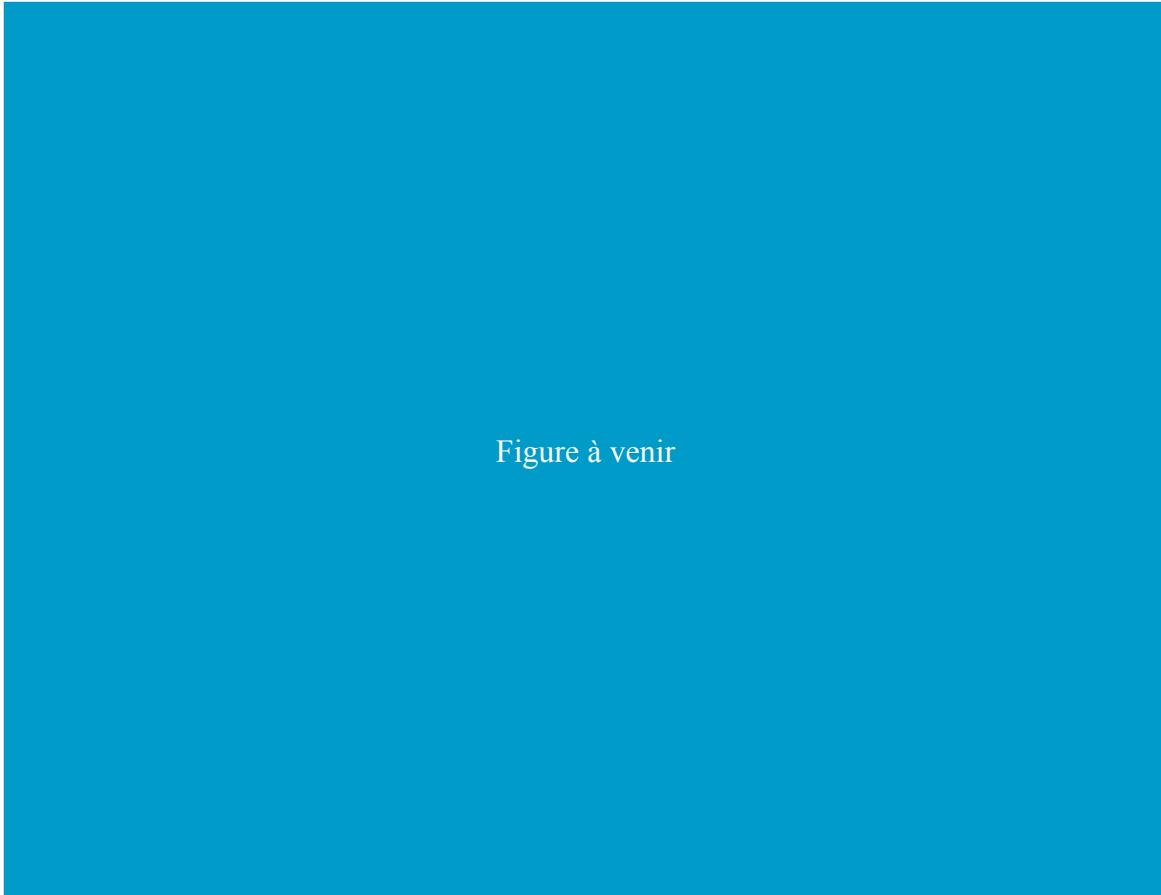


Figure 25-1. Manifestations de la maladie de Behçet. Aphte buccal (a), aphtes génitaux (b, c) et uvéite à hypopion (d).

ocartilagineuses ou de minimes pincements. Les destructions articulaires sont exceptionnelles. La ponction articulaire met en évidence un liquide visqueux, inflammatoire, riche en cellules notamment en polynucléaires neutrophiles.

ATTEINTES CARDIOVASCULAIRES

Elles sont très évocatrices de la MB.

Les *thromboses veineuses* surviennent dans près de 30 % des cas. Les formes superficielles sont fugaces et migratoires et retrouvées à l'intergastro ; les érythèmes noueux qui ont tendance à être étagés sur le trajet veineux peuvent être considérés comme des formes dégradées de thromboses. Les thromboses veineuses profondes peuvent toucher tous les troncs veineux (iliofémoral, cave supérieur et/ou cave inférieur, veines sus-hépatiques [syndrome de Budd-Chiari] ou cérébrales). Les thromboses veineuses, souvent récidivantes, sont parfois révélatrices ou tout au moins sont l'occasion de porter le diagnostic de MB.

Les *atteintes artérielles* sont observées dans 3 à 5 % des cas selon les séries. Il peut s'agir de throm-

boses ou d'anévrysmes, véritables « aphtes artériels », souvent multiples, siégeant sur les vaisseaux pulmonaires, l'aorte, les artères périphériques et alors plus souvent aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs.

Les *atteintes cardiaques* touchent les trois tuniques :
– myocardite, dont on peut rapprocher les troubles du rythme ;

– endocardite avec valvulopathie aortique ou mitrale, endocardite fibroblastique parfois compliquée de thrombus intracavitaires ;

– péricardites pouvant être inaugurales, volontiers récidivantes. Elles ont été également décrites associées à une coronaropathie. L'atteinte coronaire est en effet possible avec anévrysmes et thromboses compliqués d'infarctus du myocarde, d'hémopéricarde et/ou de mort subite.

MANIFESTATIONS GASTRO-INTESTINALES

Elles ressemblent aux lésions digestives de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn, posant des problèmes nosologiques difficiles. La symptomatologie

fonctionnelle est aspécifique. Il n'a pas été décrit d'aspect endoscopique, ni histologique spécifique ; toutefois l'étendue en profondeur des lésions, souvent peu nombreuses (< 5), de forme ovale et de localisation iléocœcale est en faveur de la MB. À la différence de la maladie de Crohn, on ne note jamais de granulome sur les biopsies.

ATTEINTES NEUROLOGIQUES

Leur fréquence au cours de la MB est diversement estimée de 2,2 à 49 % en fonction des biais de recrutement, et est de 5 % dans les séries les plus récentes. Ces atteintes sont graves, car elles hypothèquent lourdement le pronostic fonctionnel et restent encore une des causes de mortalité. Elles surviennent à la trentaine, dans les 4 à 5 ans après le diagnostic, avec une discrète prépondérance masculine où la gravité semble plus importante. Dans 7,5 % des cas, elles inaugurent la première poussée et dans 3 % des cas elles peuvent précéder les autres signes de 1 à 10 ans. Le délai diagnostique reste donc encore élevé du fait du retard ou de la méconnaissance des signes cutanéomuqueux.

Il n'y a pas d'atteinte spécifique. Les manifestations neurologiques peuvent relever de deux grands mécanismes :

- l'atteinte *macrovasculaire* (20 % des cas) comportant les thromboses des sinus duraux et les rares atteintes (anévrismes et/ou thromboses) des artères à destinée cérébrale ;

- l'atteinte *parenchymateuse* (80 % des cas) comportant les méningo-encéphalites, l'atteinte médullaire, les méningites aseptiques isolées. Les atteintes périphériques sont exceptionnelles.

ATTEINTES RÉNALES ET UROLOGIQUES

L'atteinte rénale est exceptionnelle et dominée par la néphropathie amyloïde, survenant en règle chez des malades non contrôlés et après de nombreuses années d'évolution. Des complications liées à des thromboses des veines et/ou des artères rénales ont également été rapportées.

L'atteinte *testiculaire ou épидидymaire* est rapportée par divers auteurs.

DIAGNOSTIC

Devant une suspicion clinique du diagnostic, il n'existe aucun critère biologique d'appoint. Le groupage dans le système HLA n'a qu'un intérêt académique. Les anomalies biologiques retrouvées sont aspécifiques et/ou anecdotiques : hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles ; syndrome inflammatoire notamment dans les atteintes vasculaires. La biopsie cutanée d'une intradermoréaction au sérum physiologique permet d'observer une vascularite avec dépôts de complément, il ne s'agit toutefois pas d'un test diagnostique.

ASPECTS CLINIQUES DE L'ATTEINTE OPHTALMOLOGIQUE

(Figure 25-2)

L'inflammation intraoculaire peut être antérieure, postérieure ou totale (panuvéite). L'atteinte oculaire peut être inaugurale de la MB dans 20 % des cas ou se manifester 2 à 3 ans après le début des signes extraoculaires (aphtose buccale le plus souvent) [28]. Elle conditionne le pronostic fonctionnel, d'autant que la bilatéralisation des lésions est fréquente (78 %) et se produit en général au cours des 2 premières années après le diagnostic.

L'âge au début se situe entre 20 et 30 ans, la survenue de l'atteinte ophtalmologique est très rare après 50 ans (1,7 % dans une série turque de 880 patients) [28].

Son incidence, rapportée à la suite d'une étude épidémiologique sur 3 316 patients japonais, est de 69,1 %. Dans cette étude l'uvéite antérieure était présente chez 59,7 % des patients et l'atteinte postérieure dans 54 % des cas.

UVÉITE ANTÉRIEURE

L'uvéite antérieure isolée est rare, représentant environ 10 % des cas. Elle se traduit cliniquement par une vision trouble, une rougeur oculaire associée parfois à une douleur périorbitaire, une photophobie, un myosis ou un larmoiement. Elle se manifeste par une uvéite aiguë non granulomateuse avec un effet Tyndall important dans la chambre antérieure associé dans un tiers des cas à un hypopion. L'hypopion est dû à un afflux de polynucléaires neutrophiles dans l'humeur aqueuse. Cette atteinte antérieure n'est pas associée à une atteinte sclérale ou cornéenne. L'uvéite antérieure aiguë peut rétrocéder spontanément. La répétition des uvéites va provoquer l'apparition de synéchies antérieures ou irido-cristalliniennes, d'une atrophie de l'iris. L'inflammation oculaire peut être associée à un glaucome. L'hypertonie oculaire peut être liée aux synéchies antérieures, à une fermeture de l'angle iridocornéen secondaire à une séclusion pupillaire, ou à la prescription de corticoïdes locaux ou généraux. L'uvéite antérieure, parfois déclenchée par un traumatisme, un geste chirurgical, notamment sur le cristallin, est souvent quiescente. L'inflammation antérieure peut être mesurée par le *laser flare cell meter*. Cet appareil permet de réaliser une évaluation quantitative du taux de protéines présentes dans l'humeur aqueuse traduisant une rupture de la barrière hématoaqueuse. Les patients atteints d'une uvéite liée à une MB ont une rupture chronique de la barrière hématoaqueuse responsable d'un effet Tyndall (*flare*) chronique. Le *laser flare cell meter* permet d'assurer une meilleure surveillance des patients en dépistant une augmentation infraclinique du *flare* pouvant précéder une authentique rechute. Les mesures de l'inflammation antérieure au *laser flare cell meter* permettent également d'adapter au mieux les traitements. Les récurrences plus ou moins rapprochées sont la règle.

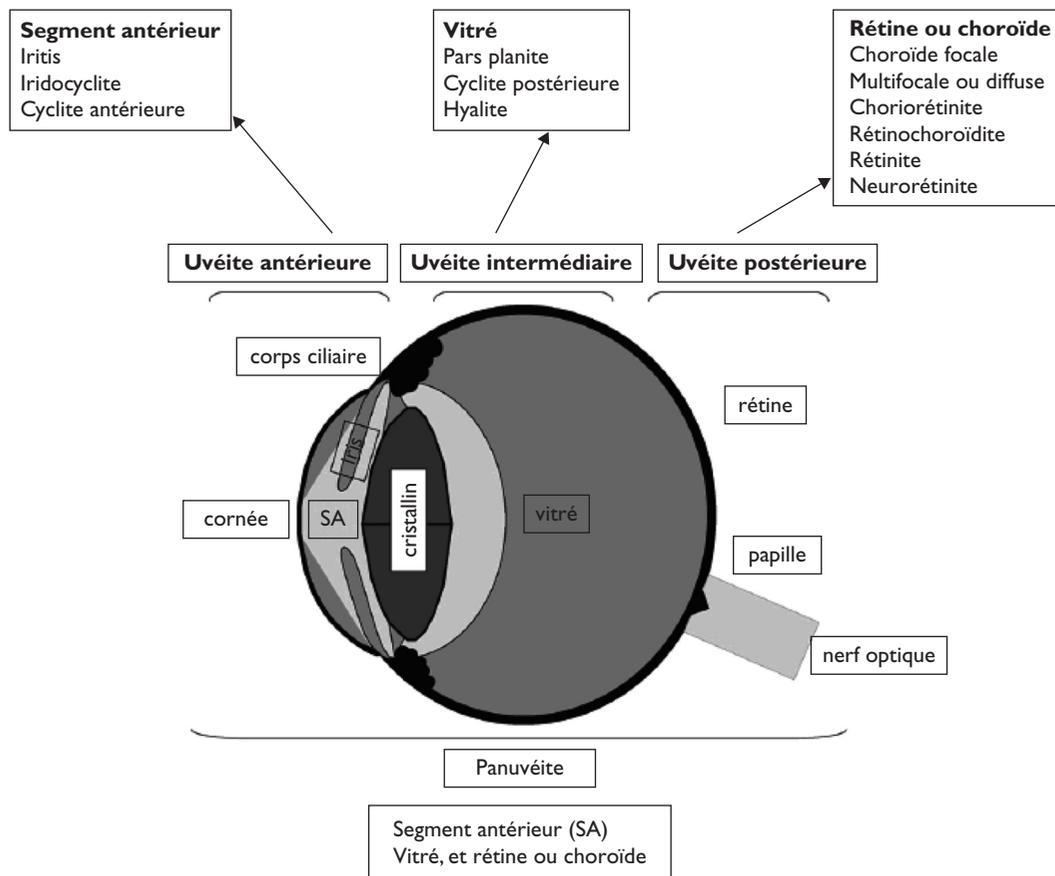


Figure 25-2. Schéma récapitulatif des atteintes oculaires au cours de la maladie de Behçet. SA : Segment antérieur ; CC : Corps ciliaires.

UVÉITE POSTÉRIEURE

C'est la manifestation inflammatoire la plus fréquente et la plus grave. Elle est marquée par une baisse indolore de l'acuité visuelle et peut être asymptomatique. L'examen du fond d'œil peut objectiver une hyalite d'importance variée. L'atteinte rétinienne se traduit par l'apparition de plages de rétinite hémorragique très évocatrices de cette affection.

Dans une série de 540 patients présentant une maladie de Behçet, une uvéite a été mise en évidence dans 85 % des cas [23]. Les vascularites artérielles et/ou veineuses sont fréquentes avec des engainements inflammatoires, un rétrécissement du calibre artériel, des occlusions artérielles responsables de plages d'ischémie rétinienne. Ces ischémies rétiniennes peuvent se compliquer de néovascularisation rétinienne qui peut entraîner des hémorragies intravitréennes récidivantes ou un glaucome néovasculaire dans 6 % des cas. Un œdème papillaire peut être associé. Il peut être soit inflammatoire soit, surtout s'il est bilatéral, lié à une hypertension intracrânienne secondaire à une thrombophlébite des sinus veineux du crâne.

Après plusieurs poussées d'uvéite postérieure, l'inflammation disparaît, laissant une rétine atrophique, des vaisseaux déshabités, un nerf optique pâle, des altérations de l'épithélium pigmentaire.

L'angiographie à la fluorescéine permet de faire le bilan de l'atteinte rétinienne et de dépister des anomalies infracliniques. L'angiographie peut objectiver un œdème papillaire, des fuites de colorant au niveau des vaisseaux ou des capillaires rétiens, un œdème maculaire ou des plages d'œdème rétinien, d'hémorragies ou d'exsudats. L'angiographie est également importante pour visualiser des plages d'ischémie rétinienne objectivées par des dilatations et des occlusions des capillaires rétiens, des zones d'hypoperfusion ou une néovascularisation pré-rétinienne. Cet examen est donc particulièrement utile pour un diagnostic précoce et pour le suivi. La panuvéite est couramment observée (40-50 % des cas), notamment chez l'homme [5].

AUTRES ATTEINTES

L'épisclérite et la kératite sont rares. Des aphtes conjonctivaux peuvent exceptionnellement être notés.

L'atteinte oculaire peut également comporter des paralysies des nerfs oculomoteurs ou une névrite rétrobulbaire.

PRONOSTIC OCULAIRE

L'atteinte oculaire de la MB est fréquente et grave mettant en jeu le pronostic visuel des patients. L'uvéite est responsable d'un grand nombre de cécités ou de basses visions dans les pays où la maladie est la plus fréquente [30].

Le pronostic visuel dépend de la prise en charge des patients qui peut être influencée en fonction des pays par des considérations économiques ou culturelles. Il dépend également de la rapidité et de la précocité de la prise en charge rendant la collaboration entre ophtalmologistes et internistes particulièrement importante.

Dans une série israélienne de 49 patients, Benezra et al. rapportent une perte de la vision utile dans 74 % des yeux dans les 10 ans suivant le début de l'atteinte oculaire, et ce malgré un traitement corticoïde et immunosuppresseur [2].

Classiquement, la cécité survient dans environ 50 % des cas dans les 5 ans suivant le premier signe oculaire [28]. En Turquie, on observe parmi les patients ayant une atteinte oculaire initiale 43 % de cécité à 20 ans chez l'homme et 21 % chez la femme [15]. Le risque de perte fonctionnelle oculaire augmente au cours des 10 premières années puis tend à se stabiliser. Dans une étude française, chez 60 patients suivis régulièrement pendant une durée moyenne de 6 ans, l'acuité visuelle des patients est restée globalement stable et seulement 16 % des yeux avaient une acuité visuelle inférieure ou égale à 1/10 en fin d'étude [6]. En Turquie, le risque de cécité à 1, 5 et 7 ans, qui était avant les années 1990 respectivement de 9, 26 et 30 % est passé depuis à 5, 16 et 21 % [28].

Le pronostic oculaire est plus sévère chez l'homme. Chez les enfants, l'atteinte ophtalmologique est plus grave avec un taux plus important d'atteinte maculaire et de décollement de rétine.

La présence d'un typage HLA-B51 positif a été discutée comme marqueur pronostique dans l'atteinte oculaire de la maladie de Behçet. Cependant, ces données ne se vérifient pas dans les études regroupant des patients caucasiens.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DE L'ATTEINTE OPHTALMOLOGIQUE

Dans les formes incomplètes de la maladie de Behçet sans lésion cutanéomuqueuse, le diagnostic n'est pas toujours aisé. Les uvéites antérieures à hypopions récidivantes peuvent être associées aux maladies liées à l'antigène HLA-B27. Dans ce cas, l'atteinte du segment postérieur est exceptionnelle. La sarcoïdose peut également occasionner une uvéite postérieure avec des vascularites et des occlusions veineuses. Cependant, dans ce cas, l'atteinte vasculaire est plutôt veineuse et segmentaire avec la présence possible de granulomes choroïdiens, absents dans la MB. La rétinite nécro-

sante peut également être liée à une infection virale par les herpès virus. Au cours de l'infection virale, la nécrose rétinienne est extensive et aboutit rapidement à la perte de l'œil. Ces données soulignent l'importance de rechercher des signes extra-oculaires, notamment cutanéomuqueux. Le diagnostic de MB reste un diagnostic d'élimination.

TRAITEMENT

TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS EXTRA-OPHTALMOLOGIQUES

Le traitement repose comme dans les autres vascularites sur la corticothérapie et les immunosuppresseurs dans les formes sévères.

L'atteinte vasculaire relève également des corticoïdes et des immunosuppresseurs (cyclophosphamide en bolus IV [intraveineux] mensuels de 750 mg à 1 g puis relais par azathioprine 2,5 mg/kg/jour) qui sont indispensables en cas d'atteinte artérielle ou des gros troncs veineux. Le traitement anticoagulant dans les atteintes vasculaires reste discuté. L'atteinte articulaire relève prioritairement de la colchicine. L'atteinte neurologique justifie comme l'atteinte oculaire de traitements immunosuppresseurs. Des bolus de méthylprednisolone (1 g en IV/jour pendant 3 jours) y sont particulièrement utiles en initiation thérapeutique. Quelques publications font état de l'efficacité des anti-TNF dans les formes neurologiques.

L'atteinte cutanéomuqueuse ne pose des problèmes que lorsqu'elle est isolée car sinon elle est contrôlée par le traitement systémique. Elle répond en règle à la colchicine et aux traitements locaux. Dans notre expérience, la prescription continue de colchicine aux doses de 1 à 2 mg/24 heures et d'antiagrégant plaquettaire (aspirine) est active dans les formes articulaires et dans les formes cutanéomuqueuses en diminuant le nombre, l'importance et la répétition des lésions. Elle pourrait avoir un rôle préventif sur les poussées, d'autant que celles-ci ont pu être observées à son arrêt intempestif. La pentoxifylline ou la thalidomide peuvent être parfois utiles.

TRAITEMENT DE L'ATTEINTE OCULAIRE

Uvéite antérieure

Elle peut régresser spontanément. Cependant la répétition des poussées expose à des complications oculaires (synéchies iridocristalliniennes, glaucome, cataracte, etc.).

Elle requiert donc la mise en route urgente d'un traitement local par corticoïdes en collyre ou en injections sous-conjonctivales (beaucoup plus efficaces et moins dangereuses que les injections latérobulbaires) dont la posologie varie selon l'intensité de l'inflammation. Ce traitement est associé à un cycloplégique (atropine) afin d'éviter la constitution de synéchies iridocristalliniennes. Le Mydriaticum® peut être utilisé en relais

ou s'il existe une inflammation très modérée car la dilatation ne dure que 2 heures.

Uvéite postérieure

L'atteinte oculaire lorsqu'il existe des signes de gravité (hypopion, hyalite majeure, atteinte postérieure) nécessite un traitement par voie générale.

Les corticoïdes sont le plus souvent associés à un immunosuppresseur. De nombreuses drogues immunosuppressives ont été utilisées dans le traitement de l'atteinte oculaire de la MB. L'azathioprine, le cyclophosphamide, la ciclosporine, le chlorambucil ont démontré leur intérêt dans le contrôle de l'atteinte oculaire dans différentes séries de la littérature [11, 12, 23, 31]. Le chlorambucil, historiquement le plus utilisé, doit à notre avis être actuellement abandonné en raison de ses effets oncogènes et du risque d'infertilité à long terme, et de la possibilité d'utiliser d'autres immunosuppresseurs aussi efficaces et moins toxiques. Le méthotrexate et le mycophénolate mofétil n'ont fait l'objet que d'observations anecdotiques au cours de l'atteinte oculaire de la MB [4, 7, 18].

À titre d'exemple, nous avons rapporté rétrospectivement 17 patients présentant une atteinte oculaire sévère et/ou neurologique centrale de la MB traités par cyclophosphamide [9]. Chacun avait reçu une moyenne de 10 injections mensuelles de cyclophosphamide (dose moyenne 922 ± 127 mg). La tolérance était satisfaisante et l'acuité visuelle a été améliorée dans 12 des 22 yeux ayant des lésions actives. Les signes inflammatoires ont disparu dans tous les cas et les doses de corticoïdes ont pu être significativement réduites [9].

Yazici et al. dans une étude contrôlée comparant l'azathioprine (2,5 mg/kg/jour) à un traitement placebo en association à la corticothérapie chez 73 patients ayant une MB [groupe 1 (n = 25) sans atteinte oculaire et groupe 2 (n = 48) avec atteinte oculaire] a montré que l'azathioprine était supérieure au placebo pour prévenir l'atteinte oculaire (1 vs 8 atteintes oculaires, $p < 0,01$) [31]. Dans le groupe 2, les patients recevant l'azathioprine ont eu moins d'épisodes d'uvéite à hypopion et moins de bilatéralisation des lésions oculaires ($p < 0,001$). Aucun effet secondaire sévère n'a été signalé [31]. Le suivi à long terme de ces patients montre que la survenue d'une baisse d'acuité visuelle sévère et/ou d'une cécité était significativement plus fréquente dans le groupe ayant reçu initialement le placebo [12, 23]. L'azathioprine apparaît significativement moins efficace dans les uvéites sévères ou associées à une vascularite rétinienne [23].

La ciclosporine A dans le traitement de l'uvéite a également fait l'objet de nombreuses études [3, 20, 21, 26, 29]. Nussenblatt a montré qu'elle pouvait être efficace en cas d'uvéites réfractaires à une première ligne d'immunosuppresseurs et de corticoïdes [20]. Masuda a montré sa supériorité par rapport à la colchicine dans la maladie de Behçet [16]. Le principal effet secondaire est sa néphrotoxicité responsable d'une diminution de la filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal, d'une hypertension artérielle, de lésions tubulaires proximales et en cas d'administration prolongée, de lésions artérielles et de fibrose interstitielle. Ceci a conduit à l'utili-

sation de doses moins importantes [29]. Ozyazgan [22] a mené une étude contrôlée comparant la ciclosporine au cyclophosphamide chez 23 patients atteints d'une maladie de Behçet et présentant une uvéite. À 6 mois, l'amélioration visuelle était supérieure dans le groupe ciclosporine mais elle ne s'est pas maintenue à 12 mois. À la dose initiale de 5 mg/kg/jour, la ciclosporine a également été étudiée dans deux études ouvertes chez 52 et 12 patients porteurs d'une uvéite réfractaire à la corticothérapie dans le cadre d'une maladie de Behçet en association éventuelle à la corticothérapie. Dans l'étude d'Ozdal, l'acuité visuelle s'est améliorée dans 30 % des cas ; elle s'est détériorée dans 30 % des cas et s'est stabilisée dans 40 % des cas [21]. La ciclosporine a dû être arrêtée dans 17 % des cas en raison d'effets secondaires. Dans l'étude de Sullu, l'acuité visuelle est restée stable dans 54 % des cas et s'est améliorée pour 8 % des yeux. [25]. Elle serait également rendue responsable d'augmenter l'expression neurologique de la MB [13].

Plus récemment, le tacrolimus (FK506) a été étudié dans des uvéites réfractaires déjà multitraitées [24]. Dans l'étude multicentrique ouverte de Sakane, les effets ont été favorables dans 75 % des cas avec cependant une toxicité dose-dépendante rénale (28,3 %), neurologique (22,6 %) et digestive (20,8 %) [24]. Murphy a mené une étude contrôlée comparant le tacrolimus (0,03 à 0,08 mg/kg/jour) à la ciclosporine (2,5 à 5 mg/kg/jour) chez 37 patients présentant une uvéite postérieure ou intermédiaire corticorésistante de cause variée (maladie de Behçet, sarcoïdose, ophtalmie sympathique, uvéite idiopathique) [17]. L'efficacité était équivalente : 68 % des patients traités par tacrolimus et 67 % de ceux traités par ciclosporine ont répondu mais avec une fréquence d'effets secondaires supérieure dans le groupe traité par ciclosporine conduisant à l'arrêt de la ciclosporine chez 2 patients et du tacrolimus chez 1 patient.

L'interféron alpha est utilisé depuis plusieurs années dans la MB. C'est Alpsoy qui l'a initialement testé à la dose de 6 MUI \times 3/semaine versus placebo chez 50 patients atteints de MB avec une diminution significative de l'aphtose et de la fréquence et de la sévérité des poussées oculaires chez 5 des 6 patients traités par interféron α versus 1 sur 3 sous placebo. Ces résultats très intéressants ont été confirmés dans plusieurs études ouvertes [10, 14, 27]. Dans notre expérience, tant au cours de la MB que d'uvéites d'autres causes, il s'est montré efficace après l'échec de plusieurs lignes d'immunosuppresseurs. Trois séries récentes de 50 [14], 44 [27] et 32 [10] patients, avec MB et uvéites sévères réfractaires et/ou récidivantes sous corticoïdes et immunosuppresseurs notaient 90 % d'efficacité sous interféron alpha (6 MUI/jour [14, 27] et 3 MUI \times 3/semaine [10]). Des rechutes sous traitement ont été observées dans 20 à 30 % des cas [10, 14]. Les doses de corticoïdes ont pu être diminuées de 20,5 à 7 mg/jour ($p < 0,0001$) [10]. Aux posologies de 3 MUI \times 3/semaine, aucun arrêt pour intolérance n'était observé même si 53 % des patients présentaient un syndrome pseudo-grippal, 19 % une leucopénie et 10 % une dépression [10]. Ce traitement paraît modifier le cours évolutif de la maladie de certains patients car environ 40 % des répondeurs ne rechutent pas à son arrêt [8].

Les anti-TNF représentent une alternative thérapeutique séduisante dans la MB. Nous avons traité par infliximab (5 mg/kg à S0, S2, S6 puis toutes les 8 semaines) 21 yeux chez 12 patients après l'échec de plusieurs lignes d'immunosuppresseurs. Il a été constamment et rapidement efficace, mais une rechute est survenue dans un tiers des cas lors de l'espacement des perfusions toutes les 10-12 semaines et seule une patiente a pu être sevrée en anti-TNF [4]. Nicoli et al. ont rapporté 12 patients présentant une uvéite postérieure réfractaire à au moins 1 immunosuppresseur (azathioprine, ciclosporine, méthotrexate et/ou cyclophosphamide) [19]. Neuf patients (75 %) ont eu une amélioration significative de l'inflammation oculaire après la 1^{re} injection d'infliximab (5 mg/kg) associée à la prednisone à la dose de 1 mg/kg/jour. Les corticoïdes ont été interrompus après 22 semaines de traitement chez ces 9 patients. À la 24^e semaine, 7 des 9 répondeurs (78 %) étaient toujours en rémission. Tugal-Tutkun et al. ont rapporté 13 patients présentant au moins deux épisodes d'uvéite postérieure et/ou vascularite rétinienne malgré un traitement associant corticoïdes, azathioprine et ciclosporine. Sous infliximab (5 mg/kg) administré à S0, S2, S6, et S14 en association aux corticoïdes et à l'azathioprine, 4 patients (30,8 %) n'ont présenté aucune poussée d'uvéite et 9 ont eu un total de 13 rechutes oculaires survenant en majorité entre les semaines 14 et 22. La tolérance était bonne dans ces deux études sans aucun effet secondaire sévère. Tognon et al. ont également rapporté 7 cas d'uvéite postérieure réfractaire aux immunosuppresseurs traités par infliximab (5 mg/kg à S0, S2 et S4 puis

tous les 6 à 8 semaines) et faible dose de prednisone, azathioprine ou méthotrexate. Avec 23 mois de suivi, le nombre de rechutes était de 6 comparé aux 21 poussées avant infliximab. L'acuité visuelle a été améliorée chez 4 patients et stabilisée dans 9 cas.

Les doses de corticoïdes et d'immunosuppresseurs ont pu être diminuées sous infliximab mais des rechutes oculaires étaient notées à l'arrêt des anti-TNF et/ou lorsque l'intervalle entre les perfusions dépassait 8 semaines, soulignant le caractère suspensif de ce traitement.

Stratégie thérapeutique

Le traitement à la phase initiale repose sur la corticothérapie à forte dose (bolus de méthylprednisone relayés par de la prednisone) puis un traitement immunosuppresseur (Figure 25-3). Les traitements immunosuppresseurs préviennent les rechutes et facilitent le sevrage cortisonique mais ne doivent pas être employés seuls notamment du fait de leur latence d'action. Leur prescription est légitime quand une récupération fonctionnelle est envisageable et qu'un suivi régulier est possible. Mis à part l'azathioprine et la ciclosporine, ils contre-indiquent la grossesse et un stockage séminal est nécessaire lorsque le patient le souhaite en cas de traitement par cyclophosphamide. Dans les formes sévères avec vascularite rétinienne mettant en jeu le pronostic oculaire à court terme, on peut utiliser l'infliximab, aux doses initiales de 5 mg/kg ou l'adalimumab (40 mg SC [sous-cutané] tous les 15 jours) qui sont rapidement efficaces. L'infliximab impose, en

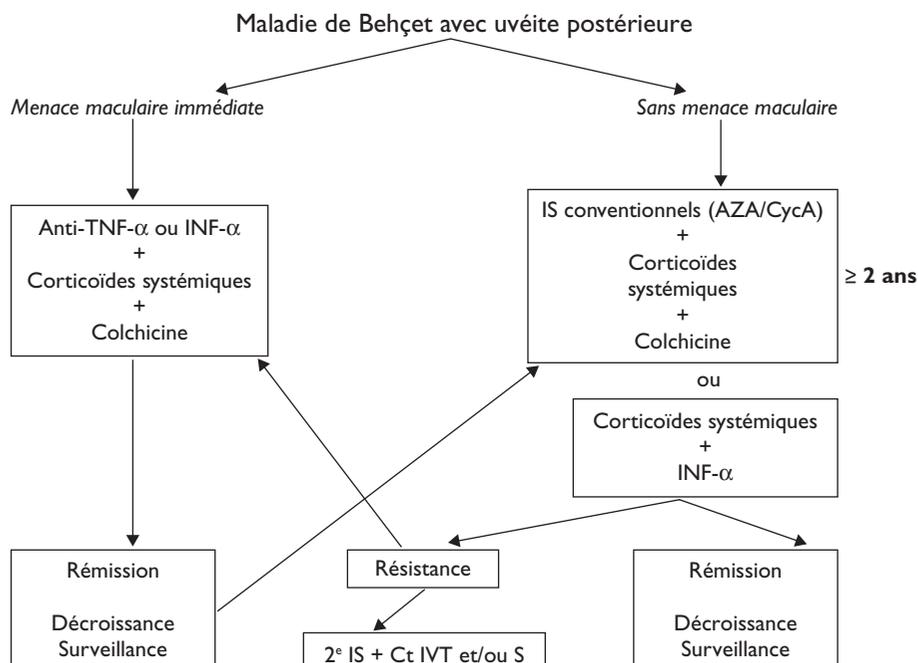


Figure 25-3. Schéma thérapeutique des uvéites postérieures de la maladie de Behçet. IS : immunosuppresseurs ; AZA : azathioprine ; CycA : ciclosporine ; Ct : corticoïdes ; IVT : intravitréen ; S : systémique.

particulier, une surveillance étroite vis-à-vis du risque infectieux, notamment tuberculeux. L'interféron alpha (3 MUI SC × 3/semaine) est également efficace dans les formes sévères et permet d'obtenir une épargne cortisonique rapide.

Un traitement par azathioprine (2,5 mg/kg/jour) est utilisé en relais du traitement initial de ces formes graves. La ciclosporine A (3 à 5 mg/kg/jour) est fréquemment administrée en Turquie et plus rarement en France en raison de sa toxicité.

Prise en charge ophtalmologique

La prise en charge des complications oculaires est également importante pour l'avenir visuel des patients. Parmi les complications antérieures, le glaucome et la cataracte sont les plus fréquentes. La chirurgie de la cataracte se déroule la plupart du temps sans incident à condition d'observer quelques règles. Il convient tout d'abord d'évaluer le bénéfice de la chirurgie en fonction de l'état de la rétine et du nerf optique. L'œil ne doit pas être inflammatoire depuis au moins 3 mois. La chirurgie est réalisée sous couverture d'un traitement corticoïde et comporte l'extraction du cristallin en phacoémulsification et la mise en place d'un implant souple acrylique hydrophobe. Le suivi postopératoire doit être rigoureux afin de dépister toute reprise de l'inflammation. Le traitement des complications postérieures est également très important. Les zones d'ischémies rétinienues étendues et persistantes doivent être photocoagulées au laser pour éviter la survenue d'une néovascularisation rétinienne, d'hémorragies intravitréennes ou d'un glaucome néovasculaire. Dans les formes sévères asymétriques déjà traitées par voie générale, l'injection de corticoïdes en intravitréen (implant de dexaméthasone) pourrait être envisagée.

RÉFÉRENCES

- Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet*. 1990;335:1078-80.
- BenEzra D. Clinical aspects and diagnostic guidelines of ocular Behcet's disease. *Dev Ophthalmol*. 1999;31:109-17.
- BenEzra D, Cohen E, Chajek T, et al. Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine A in Behcet's syndrome. *Transplant Proc*. 1988;20:136-43.
- Bodaghi B, Bui Quoc E, Wechsler B, et al. Therapeutic use of infliximab in sight threatening uveitis: retrospective analysis of efficacy, safety, and limiting factors. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:962-4.
- Bodaghi B, Gendron G, Wechsler B, et al. Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight threatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:335-9.
- Cochereau-Massin I, Wechsler B, Le Hoang P, et al. [Ocular prognosis in Behcet's disease]. *J Fr Ophtalmol*. 1992;15:343-7.
- Davatchi F, Shahram F, Chams H, et al. High dose methotrexate for ocular lesions of Behcet's disease. Preliminary short-term results. *Adv Exp Med Biol*. 2003;528:579-84.
- Deuter CM, Zierhut M, Mohle A, et al. Long-term remission after cessation of interferon-alpha treatment in patients with severe uveitis due to Behcet's disease. *Arthritis Rheum*. 2010;62: 2796-805.
- Du LT, Fain O, Wechsler B, et al. [Value of « bolus » cyclophosphamide injections in Behcet's disease. Experience of 17 cases]. *Presse Med*. 1990;19:1355-8.
- Gueudry J, Wechsler B, Terrada C, et al. Long-term efficacy and safety of low-dose interferon alpha2a therapy in severe uveitis associated with Behcet disease. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:837-44 e1.
- Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Fresko Y, et al. Interferon alfa combined with azathioprine for the uveitis of Behcet's disease: an open study. *Isr Med Assoc J*. 2002;4:928-30.
- Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, et al. Azathioprine in Behcet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum*. 1997;40:769-74.
- Kotake S, Higashi K, Yoshikawa K, et al. Central nervous system symptoms in patients with Behcet disease receiving cyclosporine therapy. *Ophthalmology*. 1999;106:586-9.
- Kotter I, Deuter C, Stubiger N, Zierhut M. Interferon- α (IFN- α) application versus tumor necrosis factor- α antagonism for ocular Behcet's disease: focusing more on IFN. *J Rheumatol*. 2005;32:1633; author reply 1634.
- Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:60-76.
- Masuda K, Nakajima A, Urayama A, et al. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behcet's disease. *Lancet*. 1989;1 1093-6.
- Murphy CC, Greiner K, Plskova J, et al. Cyclosporine vs tacrolimus therapy for posterior and intermediate uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:634-41.
- Neri P, Mariotti C, Cimino L, et al. Long-term control of cystoid macular oedema in noninfectious uveitis with Mycophenolate Mofetil. *Int Ophthalmol*. 2009;93:155-8.
- Niccoli L, Nannini C, Benucci M, et al. Long-term efficacy of infliximab in refractory posterior uveitis of Behcet's disease: a 24-month follow-up study. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1161-4.
- Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, et al. Effectiveness of cyclosporin therapy for Behcet's disease. *Arthritis Rheum*. 1985;28:671-9.
- Ozdal PC, Ortac S, Taskintuna I, Firat E. Long-term therapy with low dose cyclosporin A in ocular Behcet's disease. *Doc Ophthalmol*. 2002;105:301-12.
- Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behcet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol*. 1992;76:241-3.
- Saadoun D, Wechsler B, Terrada C, et al. Azathioprine in severe uveitis of Behcet's disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1733-8.
- Sakane T, Mochizuki M, Inaba G, Masuda K. [A phase II study of FK506 (tacrolimus) on refractory uveitis associated with Behcet's disease and allied conditions]. *Ryumachi*. 1995;35:802-13.
- Sullu Y, Oge I, Erkan D, et al. Cyclosporin-A therapy in severe uveitis of Behcet's disease. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76:96-9.
- Tabbara KF, Al-Hemidan AI. Infliximab effects compared to conventional therapy in the management of retinal vasculitis in Behcet disease. *Am J Ophthalmol*. 2008;146: 845-50 e1.
- Tugal-Tutkun I, Guney-Tefekli E, Urgancioglu M. Results of interferon- α therapy in patients with Behcet uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244:1692-5.

28. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, et al. Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:373-80.
29. Whitcup SM, Salvo EC, Jr., Nussenblatt RB. Combined cyclosporine and corticosteroid therapy for sight-threatening uveitis in Behcet's disease. *Am J Ophthalmol.* 1994;118:39-45.
30. Yazici H, Fresko I, Yurdakul S. Behcet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007;3:148-55.
31. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med.* 1990 ;322:281-5.