

Protocole National de Diagnostic et de Soins

Maladie de BEHÇET



Ce PNDS a été rédigé
sous la coordination
des :

Pr KONE-PAUT Isabelle
et
Pr SAADOUN David

Sous l'égide du

Centre de Référence des Maladies
Auto-inflammatoires et de l'Amylose
Inflammatoire CeRéMAIA

Et de la

Filière des maladies auto-immunes
et auto-inflammatoires rares FAI²R

Protocole National de Diagnostic et de Soins sur la Maladie de Behçet

Isabelle KONE-PAUT¹, Stéphane BARETE², Bahram BODAGHI³, Kumaran DEIVA⁴, Anne-Claire DESBOIS⁵, Caroline GALEOTTI¹, Julien GAUDRIC⁶, Gilles KAPLANSKI⁷, Alfred MAHR⁸, Nicolas NOEL⁹, Maryam PIRAM¹, Tu Anh TRAN¹⁰, Bertrand WECHSLER⁵, David SAADOUN⁵,

1. Pédiatrie, Paris
2. Dermatologie, Paris
3. Ophtalmologie, Paris
4. Neurologie pédiatrique, Paris
5. Médecine interne, Paris
6. Chirurgie vasculaire, Paris
7. Médecine interne et immunologie clinique, Marseille
8. Médecine interne, Suisse
9. Médecine interne, Paris
10. Pédiatrie, Nîmes

*Collaborateurs : Achille AOUBA, médecine interne, Caen, France ; Marc BAYEN, médecine générale, Guesnain, France ; Patrice CACOUB, médecine interne, Paris, France ; Raphael DARBON, association France Vasculaires, Blaisy-Bas, France ; Alban DEROUX, médecine interne, Grenoble, France ; Brigitte GRANDEL, médecine interne, Marseille, France ; Mohamed HAMIDOU, médecine interne, Nantes, France ; Laurent KODJIKIAN, ophtalmologie, Lyon, France ; Marc LAMBERT, médecine interne, Lille, France ; Dan LIPSKER, dermatologie, Strasbourg, France ; Céline MARSAUD, pédiatrie, Paris, France ; François MAURIER, médecine interne, Metz, France ; Isabelle MELKI, pédiatrie, Paris, France ; Tristan MIRAULT, médecine vasculaire, Paris, France ; Antoine PARROT, pneumologie, Paris, France ; Aurélie PLESSIER, hépatologie, Paris, France ; Grégory PUGNET, médecine interne, Toulouse, France ; Karine RETORNAZ, pédiatrie, Marseille, France ; Sophie RIVIERE, médecine interne, Montpellier, France ; Karim SACRE, médecine interne, Paris, France ; Philippe SEKSIK, gastro-entérologie, Paris, France ; Damien SENE, médecine interne, Paris, France ; Pascal SEVE, médecine interne, Lyon, France ; Stéphanie TELLIER, pédiatrie, Toulouse, France ; Benjamin TERRIER, médecine interne, Paris, France.

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet de la filière FAI²R.

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| Liste des abréviations..... | 1 |
| Synthèse à destination du médecin traitant..... | 2 |
| L'essentiel en 30 points | 4 |
| 1. Introduction..... | 7 |
| 1.1 Epidémiologie..... | 7 |
| 1.1.1 Maladie de Behçet de l'adulte..... | 7 |
| 1.1.2 Maladie de Behçet de l'enfant | 8 |
| 1.1.3 Diagnostic, diagnostics différentiels et évaluation de l'activité de la maladie..... | 8 |
| Le diagnostic positif de MB est un diagnostic clinique basé sur l'expertise qui reste très difficile à établir à l'âge pédiatrique où les symptômes sont souvent peu nombreux et où il existe un nombre important de diagnostics différentiels. Comme chez l'adulte, le diagnostic est essentiellement clinique. Des critères de classification adaptés à l'enfant ont été récemment proposés (Tableau 2 | 9 |
| 1.1.4 Physiopathologie..... | 9 |
| 2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins | 10 |
| 2.1 Objectifs..... | 10 |
| 2.2 Méthode de travail..... | 10 |
| 3. Diagnostic et évaluation initiale..... | 11 |
| 3.1 Objectifs..... | 11 |
| 3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)..... | 11 |
| 3.3 Examen clinique..... | 11 |
| 3.3.1 Manifestations dermatologiques | 11 |
| 3.3.2 Manifestations articulaires et musculaires | 13 |
| 3.3.3 Manifestations ophtalmologiques | 13 |
| 3.3.4 Manifestations neurologiques..... | 14 |
| 3.3.5 Manifestations vasculaires | 16 |
| 3.3.6 Manifestations digestives | 17 |
| 3.3.7 Atteinte pulmonaire | 18 |
| 3.3.8 Atteinte rénale..... | 18 |
| 3.3.9 Atteinte génitale et fertilité..... | 18 |
| 3.3.10 Maladie de Behçet de l'enfant..... | 18 |
| 3.4 Confirmation du diagnostic..... | 22 |
| 3.4.1 Poser le diagnostic | 22 |
| Le caractère uniquement clinique du diagnostic implique l'élimination de l'ensemble des diagnostics différentiels en fonction de la présentation (Tableau 1..... | 23 |
| Tableau 1 | 23 |
| Tableau 2 | 24 |
| 4. Prise en charge thérapeutique..... | 27 |
| 4.1 Objectifs..... | 27 |
| 4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)..... | 27 |
| 4.3 Prise en charge thérapeutique..... | 27 |
| 4.3.1 Mesures générales | 27 |
| 4.3.2 Atteinte cutanéomuqueuse..... | 29 |
| 4.3.3 Atteinte articulaire..... | 30 |
| 4.3.4 Atteinte ophtalmologique..... | 30 |

| | | |
|---|---|----|
| 4.3.5 | Atteinte neurologique | 31 |
| 4.3.6 | Atteinte vasculaire..... | 32 |
| 4.3.7 | Atteinte digestive | 33 |
| 4.3.8 | Traitements chez l'enfant | 34 |
| 4.3.9 | Algorithme de traitement | 35 |
| 4.4 | Education thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas) | 38 |
| 4.5 | Transition..... | 38 |
| 4.6 | Aspects socio-professionnel, scolaire et renouvellement ALD..... | 39 |
| 4.7 | Recours aux associations de patients | 40 |
| 5. | Suivi | 40 |
| 5.1 | Objectifs..... | 40 |
| 5.2 | Professionnels impliqués (et modalités de coordination)..... | 40 |
| 5.3 | Rythme et contenu des consultations | 40 |
| ANNEXE 1 – Liste des centres de référence et de compétence de la filière FAI ² R pour les maladies auto-immunes systémiques et pour les maladies auto-inflammatoires | | 42 |
| ANNEXE 2 – Pathologies se présentant sous la forme d'un syndrome Behçet-like avec une CRP élevée..... | | 49 |
| ANNEXE 3 – Traitements locaux des aphtes douloureux..... | | 50 |
| ANNEXE 4 - Principaux traitements utilisés au cours de la maladie de Behçet..... | | 54 |
| Encadré 1 – Modalités d'administration de l'azathioprine | | 54 |
| Encadré 2 – Modalités d'administration du méthotrexate..... | | 55 |
| Encadré 3 – Modalités d'administration du cyclophosphamide..... | | 56 |
| ANNEXE 5 – Score de Rankin modifié | | 57 |
| Remerciements..... | | 58 |
| Conflits d'intérêt | | 58 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | | 59 |
| Epidémiologie | | 59 |
| Diagnostic et évaluation initiale | | 60 |
| Prise en charge thérapeutique | | 62 |

Liste des abréviations

| | |
|--------------------|--|
| AINS | Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens |
| ALD | Affection de Longue Durée |
| AMM | Autorisation de Mise sur le Marché |
| ARS | Agence Régionale de Santé |
| CeRéMAIA | Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et de l'Amylose inflammatoire |
| CPK | Créatine Phospho-Kinase |
| CRP | C Reactive Protein |
| DMARDS | Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs |
| ETP | Education Thérapeutique du Patient |
| EULAR | EUropean League Against Rheumatism |
| FAI ² R | Filière des maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares |
| FMF | Fièvre Méditerranéenne Familiale |
| G | Gauge |
| HLA | Human Leucocyte Antigens |
| HSP | Heat Shock Proteins |
| HTIC | HyperTension IntraCrânienne |
| IFN | Interféron |
| IL | Interleukine |
| IRM | Imagerie par résonance Magnétique |
| LCR | Liquide Céphalo-Rachidien |
| MB | Maladie de Behçet |
| MBP | Maladie de Behçet Pédiatrique |
| MDPH | Maison Départementale des Personnes Handicapées |
| MEFV | Gène de la FMF |
| MICI | Maladie Inflammatoire Intestinale Chronique |
| OCT | Tomographie par cohérence optique |
| PAI | Projet d'Accueil Individualisé |
| PCR | Polymerase Chain Reaction |
| PFAPA | Periodic Fever Aphthosis Pharyngitis and Adenitis |
| PL | Ponction Lombar |
| PNDS | Protocole National de Diagnostic et de Soins |
| SAPL | Syndrome des Anti-PhosphoLipides |
| TDM | Tomodensitométrie |
| TNF | Tumor Necrosis Factor |

Synthèse à destination du médecin traitant

La maladie de Behçet est une vascularite des vaisseaux de tous calibres, touchant les territoires artériels et veineux. Elle atteint préférentiellement les sujets d'âge jeune, de 10 à 45 ans le plus souvent, et touche aussi bien les hommes que les femmes. Une première poussée après 50 ans est rare. La maladie de Behçet est ubiquitaire mais plus fréquente chez les patients issus du bassin méditerranéen, du moyen orient et d'Asie. Les causes de la maladie sont inconnues.

Le diagnostic est essentiellement clinique, du fait de l'absence de critère biologique spécifique. Les critères diagnostiques permettent de porter le diagnostic avec une bonne sensibilité et spécificité. La maladie de Behçet évolue par poussée. Les principales manifestations sont :

- Cutanéomuqueuses, associant une aphtose buccale récidivante et parfois génitale (aphtose dite bipolaire), une pseudo-folliculite (ou une folliculite), une hyperréactivité cutanée (pathergy test). Plus rarement, un érythème noueux.
- Articulaires avec arthralgies et/ou oligoarthritis inflammatoires, récidivantes et asymétriques touchant les grosses articulations.
- Oculaires, se manifestant par des poussées inflammatoires oculaires (uvéïtes) pouvant toucher tous les segments de l'œil (panuvéïte). L'atteinte postérieure est quasi-constante en cas d'atteinte oculaire et expose au risque de cécité.
- Vasculaires :
- Les thromboses veineuses superficielles sont fugaces et migratrices. Les thromboses veineuses profondes peuvent toucher tous les territoires veineux.
- L'atteinte artérielle se manifeste par des thromboses ou des anévrysmes souvent multiples, siégeant dans les vaisseaux pulmonaires, l'aorte ou les artères périphériques.
- Neurologiques : elles sont variées, parfois précédées par de la fièvre et des céphalées, et sont dominées par les méningites ou méningoencéphalites.
- Des atteintes digestives proches des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont également rapportées.

Le pronostic de la maladie de Behçet est variable d'un patient à l'autre mais peut-être potentiellement grave. Les atteintes cutanéomuqueuses peuvent être très invalidantes et altérer profondément la qualité de vie des patients. Les atteintes oculaires engagent le pronostic fonctionnel visuel avec un risque de cécité non négligeable. Les atteintes neurologiques exposent au risque de séquelles neurologiques graves. Enfin, les atteintes vasculaires, notamment artérielles, sont graves et restent la principale cause de décès chez les patients atteints de maladie de Behçet.

Une prise en charge pluridisciplinaire spécialisée dans un centre expert est nécessaire pour cette maladie rare à expression très polymorphe et nécessitant des traitements et un suivi prolongé. Les traitements médicamenteux de la maladie de Behçet dépendent essentiellement des manifestations cliniques.

Le traitement des atteintes cutanéomuqueuses et articulaires repose en première intention sur la colchicine. Les atteintes plus graves, oculaires, vasculaires ou neurologiques, relèvent d'un traitement immunomodulateur, associant le plus souvent une corticothérapie systémique aux immunosuppresseurs ou à une biothérapie (anti-TNF α) selon les indications.

La place du traitement anticoagulant dans la prise en charge des atteintes vasculaires veineuses est débattue mais reste recommandée, le mécanisme thrombotique étant essentiellement une inflammation de la paroi vasculaire. La prescription d'aspirine à dose antiagrégante est envisagée dans les atteintes artérielles sténosantes.

Dans ses formes graves et/ou compliquées, la maladie de Behçet rentre dans le cadre des affections de longue durée, avec exonération du ticket modérateur (prise en charge à 100 %). L'éducation thérapeutique est indispensable afin d'optimiser la prise en charge et l'adhésion du patient au projet thérapeutique.

L'essentiel en 30 points

1. Le diagnostic de la maladie de Behçet est clinique. Les formes pédiatriques et familiales peuvent être syndromiques (d'origine génétique).
2. Le HLA-B51 ne doit pas être utilisé pour confirmer ou infirmer un diagnostic de maladie de Behçet.
3. Une maladie de Behçet active chez un homme jeune justifie d'une surveillance attentive et rapprochée. Ces patients sont en effet plus à risque de complications sévères.
4. L'aphtose buccale de la maladie de Behçet est récidivante (>3 poussées par an) et doit être objectivée par un médecin. Elle ne précède pas systématiquement les atteintes sévères (oculaires, neurologiques et/ou cardiovasculaires) de la maladie mais doit être systématiquement recherchée à l'interrogatoire.
5. L'aphtose génitale doit être distinguée d'autres causes d'ulcérations génitales, et doit être objectivée par un médecin avec un avis dermatologique ou gynécologique.
6. Une aphtose péri-anale est rare et doit faire éliminer une MICI (maladie inflammatoire du tube digestif).
7. L'atteinte articulaire de la maladie de Behçet est le plus souvent oligo-articulaire et non destructrice. Elle touche volontiers les grosses articulations et plus rarement le rachis. Une atteinte axiale peut faire évoquer une spondylo-arthropathie.
8. L'atteinte oculaire de la maladie de Behçet est potentiellement grave et doit être systématiquement recherchée. L'uvéite de la maladie de Behçet n'est jamais granulomateuse.
9. Toute uvéite postérieure de la maladie de Behçet doit bénéficier d'un traitement systémique par corticoïdes et immunosuppresseurs et en cas de gravité (baisse de l'acuité visuelle, vascularite occlusive et/ou œdème maculaire) justifier l'introduction de corticoïdes et d'anti-TNF α . L'interféron- α peut être proposé en alternative thérapeutique.
10. Un syndrome fébrile et/ou un syndrome inflammatoire inexplicé doivent faire rechercher une forme compliquée/sévère avec atteinte cardiaque et/ou vasculaire de la maladie de Behçet.
11. Toute céphalée fébrile au cours d'une maladie de Behçet doit faire éliminer une thrombophlébite cérébrale par un angio-scanner ou une angio-IRM, puis réaliser une ponction lombaire à la recherche d'une méningite ; l'atteinte neurologique parenchymateuse s'accompagne fréquemment d'une méningite aseptique à prédominance lymphocytaire ou à polynucléaires neutrophiles.
12. Une thrombophlébite cérébrale justifie une recherche d'hypertension intra-crânienne. Une atrophie optique et une cécité peuvent survenir en cas d'hypertension intra-crânienne persistante négligée.

- 13.** Les lésions cérébrales en cas d'atteinte parenchymateuse sont localisées préférentiellement dans le tronc cérébral, les noyaux gris centraux et au niveau capsulo-thalamique.
- 14.** Devant une méningo-rhombencéphalite, avant d'affirmer qu'il s'agit d'une maladie de Behçet, il faut systématiquement éliminer une cause infectieuse (listériose, tuberculose).
- 15.** Les atteintes vasculaires peuvent être multiples et associer des lésions veineuses et artérielles, généralement des vaisseaux de gros ou moyen calibre.
- 16.** Les thromboses veineuses superficielles précèdent souvent les atteintes veineuses profondes.
- 17.** L'atteinte thrombotique veineuse de la maladie de Behçet est de nature inflammatoire. Elle justifie d'un traitement anti-inflammatoire par corticoïdes par voie systémique et éventuellement un immunosuppresseur (azathioprine, cyclophosphamide) ou un immunomodulateur (anti-TNF α), ainsi qu'un recours à un centre expert. La prescription d'anticoagulant est controversée, mais doit être discutée chez l'adulte à la phase aigüe, en l'absence de risque hémorragique notamment lié à des anévrysmes artériels associés.
- 18.** La survenue d'une thrombose veineuse chez l'enfant et l'adulte jeune doit faire rechercher une autre cause de thrombophilie.
- 19.** Les atteintes viscérales sévères (oculaire, digestive, neurologique, cardiovasculaire et pulmonaire) doivent être prises en charge par un centre expert.
- 20.** Une équipe multidisciplinaire est indispensable à la prise en charge de la maladie de Behçet.
- 21.** Les atteintes oculaires et neurologiques sont les principales causes de séquelles et de handicap de la maladie de Behçet.
- 22.** Le pronostic vital peut être engagé en cas d'atteinte vasculaire sévère (anévrismes artériels pulmonaires et aortiques et syndrome de Budd- Chiari).
- 23.** L'épargne cortisonique est un objectif essentiel, compte-tenu du caractère cortico-dépendant et de la grande fréquence des rechutes au cours de la maladie de Behçet.
- 24.** Toute maladie de Behçet non contrôlée doit faire rechercher un défaut d'observance thérapeutique.
- 25.** La colchicine est le traitement de fond de première intention de toute maladie de Behçet pour l'atteinte cutanéomuqueuse et articulaire.
- 26.** La colchicine (à la posologie de 1 à 2 mg/j) doit être poursuivie au minimum 3 à 6 mois avant de juger de son inefficacité.
- 27.** La posologie de la colchicine doit être adaptée à la fonction rénale et hépatique. Sa prescription doit s'entourer de précautions concernant les interactions médicamenteuses et la prise de pamplemousse.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a90a7e83a649086c46aa73ea1f9e1b56.pdf

- 28.** Une diminution (ou un arrêt) du traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur ne doit être discutée sauf cas exceptionnel qu'après au moins 2 ans de rémission dans le cadre d'une maladie de Behçet sévère (atteinte ophtalmologique, digestive, neurologique, cardiovasculaire et pulmonaire). Un avis d'expert est conseillé.
- 29.** La maladie de Behçet est une maladie chronique qui nécessite un suivi régulier et prolongé associé à l'éducation thérapeutique.
- 30.** Une transition de la pédiatrie vers la médecine adulte doit être mise en place chez l'adolescent atteint de maladie de Behçet.

1. Introduction

1.1 Epidémiologie

1.1.1 Maladie de Behçet de l'adulte

La Maladie de Behçet (MB) a des particularités épidémiologiques importantes à connaître car pouvant avoir des implications dans le diagnostic. La caractéristique la plus notable est la franche disparité géographique dans la prévalence de la MB. Les pays et régions à plus haut risque de MB sont la Turquie, les pays d'Asie (Japon, Chine, Corée), les pays du Moyen Orient et d'Afrique du Nord. Au sein de l'Europe, la MB est plus fréquente en Europe du sud alors qu'en Europe du nord, la maladie est très rare. Il en va de même pour les pays d'Amérique du Nord. Cette distribution géographique particulière a valu le surnom de « maladie de la route de la soie » à la MB mais cette appellation n'est probablement pas adaptée car la répartition géographique de la MB est plus large que cette zone allant de l'Asie de l'Est au pourtour méditerranéen. De manière intéressante, cette disparité ethnique persiste chez des migrants (ou descendants de migrants) qui vivent dans des zones où la MB est spontanément rare, telles que les personnes d'origine maghrébine ou turque.

Une autre caractéristique épidémiologique importante de la MB est l'âge de début de la maladie qui survient relativement tôt dans la vie. L'âge moyen au diagnostic d'une MB est environ de 30 ans et la très grande majorité des diagnostics sont posés entre 15 et 45 ans. A l'inverse, il est exceptionnel de poser un nouveau diagnostic de MB avant l'âge de 15 ans et après l'âge de 50 ans. Les hommes comme les femmes peuvent être touchés par la MB dont le sex-ratio est proche de 1 à l'échelle internationale. Il y a cependant quelques incertitudes quant à une éventuelle plus grande prédisposition à développer une MB qui serait conférée par le genre dans certaines zones géographiques. En particulier, les études asiatiques indiquent une plus grande fréquence de la MB chez les femmes alors qu'au Moyen Orient, la MB semble plus fréquente chez les hommes. Pour la France et le reste de l'Europe, le sex-ratio de la MB semble assez équilibré. Ces variations dans les données sur la survenue préférentielle de la MB en fonction du sexe sont peut-être expliquées par le fait que le genre est un facteur déterminant dans la sévérité d'une MB. Il est effectivement bien établi que les hommes présentent des maladies plus sévères avec notamment une plus grande fréquence d'événements vasculaires ou oculaires majeurs. Il est ainsi concevable que les variations de sex-ratio observées dans les études reflètent une plus ou moins grande disposition à diagnostiquer des formes moins sévères de MB.

Il y a plusieurs autres éléments qui soulignent le rôle important de la génétique dans la MB, dont en premier lieu, le lien bien établi entre la MB et l'allèle B*51 du HLA de classe 1. Cet allèle est retrouvé chez environ 30 à 60 % des patients alors qu'il n'est présent que chez 10 à 20 % des personnes en population générale. La répartition géographique de la fréquence du HLA-B*51 en population générale se superpose grossièrement à celle de la fréquence de la MB. Ceci apporte un élément supplémentaire en faveur du rôle de cet allèle dans la pathogénie de la MB en sachant qu'il n'est ni nécessaire ni suffisant au développement de la maladie et qu'il ne peut expliquer qu'une partie de l'étiologie de la MB. En dehors du HLA-B*51, d'autres allèles HLA de classe 1, tels que A*26, B*15 et B*27, et d'autres gènes tels que celui codant l'interleukine 10 auraient été identifiés comme facteurs génétiques de susceptibilité à la MB. Ils ont cependant

un poids bien moins important que le HLA-B*51. La fréquence des formes familiales avec plusieurs membres souffrant de MB témoigne de l'influence de la génétique dans cette maladie.

En dehors des facteurs génétiques, des facteurs de risque environnementaux pourraient influencer l'apparition de la MB. Sur le plan infectieux, différents agents bactériens ou viraux (tels que le streptocoque ou le virus Herpes simplex) ont été étudiés comme facteurs étiologiques de la MB.

1.1.2 Maladie de Behçet de l'enfant

Particulièrement rare à l'âge pédiatrique, la MB peut survenir à un âge médian de 8 ans et avec une répartition équivalente entre les sexes. La MB est reconnue en moyenne après 6 années d'évolution dans cette tranche d'âge où les symptômes sont peu nombreux et apparaissent souvent de manière successive. Le facteur géographique reste prépondérant avec une fréquence plus forte de cas dans les populations connues comme à risque de la MB. L'incidence de la MB pédiatrique (MBP) n'est pas connue mais ces cas représenteraient selon les sources entre 3 et 26 % de l'ensemble des cas de MB, dont ils se distinguent par une forte agrégation familiale (10 fois plus fréquente que chez les adultes) sous-tendant une composante génétique plus expressive. Les garçons ont une MB plus sévère avec plus d'atteintes oculaires et vasculaires tandis que les filles ont plus d'aphtose génitale.

1.1.3 Diagnostic, diagnostics différentiels et évaluation de l'activité de la maladie

1.1.3.1 Chez l'adulte

Le diagnostic de la MB est essentiellement clinique et il est posé sur un faisceau d'arguments. Il existe plusieurs critères de classification pour la MB. Bien que certains de ces critères de classification aient été publiés, en pratique clinique courante, ces différentes classifications sont à utiliser avec précaution puisqu'aucune ne permet d'identifier ou d'exclure une MB avec certitude. Les critères de classification internationaux de la MB les plus utilisés sont ceux de l'International criteria for the classification of Behçet's disease révisés en 2013.

La maladie de Behçet est retenue si ≥ 4 points

| Symptômes | Points |
|------------------------------|--------|
| Aphtes buccaux | 2 |
| Aphtes génitaux | 2 |
| Atteinte oculaire | 2 |
| Atteinte cutanée | 1 |
| Atteinte vasculaire | 1 |
| Atteinte neurologique | 1 |
| Pathergy test positif | 1 |

D'autres éléments peuvent contribuer au diagnostic. En France (ou dans les pays où la MB «autochtone» est rare), un diagnostic de MB paraît plus probable lorsqu'il s'agit d'une personne originaire d'une région géographique où la MB est hautement prévalente. Chaque atteinte

viscérale grave peut être isolée et inaugurale (ex : thrombose de la veine cave, veines sus-hépatiques, anévrysmes pulmonaires, thromboses cérébrales et rétinienne...) et doit faire évoquer une MB et amener à demander un avis d'expert systématique. Un antécédent familial de MB augmente aussi la probabilité diagnostique. La recherche de l'haplotype HLA-B51 n'apporte pas d'élément diagnostique fort mais peut s'avérer utile dans des situations d'incertitude diagnostique.

1.1.3.2 Chez l'enfant

Le diagnostic positif de MB est un diagnostic clinique basé sur l'expertise qui reste très difficile à établir à l'âge pédiatrique où les symptômes sont souvent peu nombreux et où il existe un nombre important de diagnostics différentiels. Comme chez l'adulte, le diagnostic est essentiellement clinique. Des critères de classification adaptés à l'enfant ont été récemment proposés ([Tableau 2](#)

) : aphtose buccale récurrente, aphtose génitale, uvéite, atteinte cutanée, atteinte neurologique et atteinte vasculaire avec un descriptif un peu modifié et une absence de pondération. Un enfant est classé avec une MBP s'il a un score ≥ 3 . S'agissant de critères de classification, ils ne sont pas indispensables à un diagnostic de MB.

Chez l'enfant, il existe une liste croissante de diagnostics différentiels, dont la plupart sont d'origine génétique ([ANNEXE 2](#)).

1.1.4 Physiopathologie

Bien que l'étiopathogénie de la MB demeure inexplicée, de nouvelles données suggèrent que la réaction inflammatoire au cours de la MB résulte d'une perturbation de l'homéostasie des réponses immunitaires innée et adaptative chez des individus génétiquement prédisposés. Il en découle une activation des lymphocytes T au niveau du sang périphérique et des sites inflammatoires. Le HLA-B*51 en demeure le principal facteur de susceptibilité génétique. Les études génomiques récentes ont confirmé cette donnée et ont permis de mettre en évidence de nouveaux gènes de susceptibilité (IL-10, IL-23R, IL-12RB2). Un agent infectieux bactérien pourrait être le déclencheur de la maladie par une réponse anormale des cellules T vis-à-vis des protéines de choc thermique ou Heat Shock Proteins (HSP) bactériennes provoquant secondairement, par réactivité croisée, la prolifération de cellules T auto-réactives vis-à-vis des HSP humaines.

Différents agents infectieux ont été étudiés, et *Streptococcus sanguis* est l'agent pathogène le plus souvent incriminé. Récemment, il a été démontré un déséquilibre des lymphocytes T consistant en l'expansion des Th1 et Th17 et une diminution des lymphocytes T régulateurs (Treg). Les cytokines de type IL-17, IL-23 et IL-21 jouent un rôle déterminant. Les principales cellules impliquées dans l'inflammation au cours de la MB sont les polynucléaires neutrophiles, les cellules NK, lymphocytes T CD4+ et les cellules T CD8+ cytotoxiques. Enfin, une dysfonction de la cellule endothéliale joue un rôle dans la MB.

2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

2.1 Objectifs

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de MB. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication, mais non prévues dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin généraliste en concertation avec les autres médecins spécialistes.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut donc pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Cependant, le PNDS décrit la prise en charge de référence actuelle d'un patient atteint de MB. Il devrait être mis à jour en fonction des nouvelles données validées.

Tous les traitements médicamenteux sont prescrits hors AMM au cours de la maladie de Behçet.

2.2 Méthode de travail

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

3. Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Savoir reconnaître les symptômes évoquant une MB ;
- Se donner les moyens de confirmer le diagnostic de MB et d'écarter les diagnostics différentiels ;
- Rechercher et anticiper les éventuelles complications de la MB ;
- Faire un bilan pré-thérapeutique.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

En raison de l'extrême polymorphisme de la maladie, tout médecin peut être confronté à une MB débutante. La prise en charge initiale du patient atteint de MB pourra donc être assurée par :

- Le médecin généraliste ou un pédiatre de ville. Le diagnostic doit alors être confirmé par un médecin ayant l'expérience de la MB ;
- Les spécialistes d'adultes ou pédiatriques les plus souvent impliqués : médecin interniste, rhumatologue, ophtalmologiste, dermatologue, neurologue, médecin vasculaire, gastro-entérologue ;
- Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique peut être consulté.

Un avis pourra être pris auprès des centres de référence, des centres de compétence et de leurs réseaux de correspondants.

3.3 Examen clinique

La MB étant une maladie protéiforme, l'interrogatoire et l'examen physique sont des étapes clefs du diagnostic et doivent être exhaustifs.

La MB évolue par poussées, sans parallélisme strict entre les lésions cutané-muqueuses et viscérales. La fièvre est rare dans les formes non compliquées de la MB, sa présence doit alors faire rechercher une complication vasculaire sous-jacente.

3.3.1 Manifestations dermatologiques

Les manifestations cutané-muqueuses sont fondamentales à objectiver. Leur présence est une aide cruciale pour un diagnostic de certitude, trois des quatre critères de classification de la MB étant d'ordre dermatologique. Ces manifestations peuvent précéder ou survenir concomitamment aux autres manifestations systémiques. Apparemment banales, elles sont à rechercher systématiquement à l'interrogatoire du patient. Elles peuvent parfois survenir plusieurs mois voire plusieurs années après les autres manifestations. Leur absence rend difficile un diagnostic de certitude, expliquant d'importants retards diagnostiques.

Les aphtes buccaux sont présents dans 98 % des cas. Il s'agit d'ulcérations douloureuses, uniques ou multiples de quelques millimètres à plus d'1 cm de diamètre, à bords nets, parfois

précédées d'une vésicule éphémère. L'ulcération est tapissée d'un enduit d'aspect "beurre frais" ou grisâtre, son pourtour est inflammatoire. Les aphtes buccaux devront être objectivés par un médecin pour éliminer les nombreuses autres causes d'ulcérations buccales récidivantes (ulcérations traumatiques, érythème polymorphe...). 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. Typiquement spontanés, ils peuvent aussi être favorisés par l'alimentation (peau des fruits, noix, noisettes, amandes), les traumatismes dentaires, parfois par les cycles menstruels et les émotions (stress). Lorsqu'ils sont nombreux ou de grande taille, ils peuvent gêner l'alimentation et l'élocution. L'évolution se fait spontanément vers la guérison sans cicatrice et ils ne sont pas accompagnés d'adénopathie. Ils ne peuvent en pratique pas être différenciés de l'aphtose buccale idiopathique, mais leur nombre, leur répétition, l'invalidité qu'ils entraînent, doivent orienter vers une MB.

Les aphtes génitaux existent dans 60 à 65 % des cas et sont évocateurs de la MB quand ils sont objectivés, que ce soit à la phase aiguë ou à la phase secondaire cicatricielle. Les aphtes génitaux sont souvent plus profonds et de plus grande taille que les aphtes buccaux. Ils récidivent moins que ces derniers mais laissent des cicatrices dépigmentées permettant un diagnostic rétrospectif. 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 utérin. Ils peuvent être disséminés et douloureux, ou totalement latents.

Les aphtes peuvent également siéger sur l'œsophage, l'estomac, l'intestin (entraînant exceptionnellement des perforations) et la marge anale. Des ulcérations cutanées arrondies, de grande taille, similaires sémiologiquement à des aphtes, le plus souvent multiples siégeant préférentiellement à la face intérieure des cuisses sont également décrites.

Parmi les autres manifestations cutanées, les lésions papulo-pustuleuses non centrées sur un poil (pseudo-folliculite, lésions acnéiformes) et l'hyperréactivité cutanée aspécifique aux agressions de l'épithélium (site d'injection, de perfusion, éraflure superficielle ou d'intradermoréaction à des antigènes variés) sont les plus caractéristiques. L'hyperréactivité est à l'origine du test de pathergie. Ce test est considéré comme positif lorsqu'une papule ou une pustule est obtenue 24 à 48 heures après une piqûre intradermique à 45° de la face antérieure de l'avant-bras par une aiguille de 20 à 26 G. La sensibilité de ce test est diminuée par l'usage de matériel jetable et par la désinfection cutanée.

Des nodules hypodermiques sont souvent rencontrés, il s'agit soit :

- d'un érythème noueux volontiers récidivant rapporté chez environ 1/3 des sujets.
- de thrombophlébites superficielles se présentant sous forme de nodules érythémateux sensibles à disposition parfois linéaire, souvent confondues avec un érythème noueux.

D'autres manifestations cutanées sont décrites comme le purpura et les lésions nécrotiques en lien avec la vascularite cutanée et des lésions de dermatose neutrophilique.

3.3.2 Manifestations articulaires et musculaires

L'atteinte articulaire est précoce, parfois inaugurale pouvant précéder de plusieurs années les autres manifestations. Il s'agit d'arthralgies et/ou plus rarement, d' «oligoarthrites inflammatoires» généralement fixes, siégeant au niveau des articulations porteuses (genoux, chevilles). L'atteinte des petites articulations des mains et des pieds est rare. Les atteintes temporo-maxillaire, sterno-claviculaire, manubrio-sternale, atloïdo-axoïdienne et de la hanche sont exceptionnelles. L'évolution est récidivante et asymétrique. Les formes polyarticulaires sont rares (2 %). Les radiographies sont généralement normales ; exceptionnellement, des érosions ostéocartilagineuses ou de minimes pincements peuvent être retrouvés. Les destructions articulaires sont exceptionnelles. Des déformations peuvent alors être observées. La ponction articulaire met en évidence un liquide visqueux, inflammatoire, riche en polynucléaires.

La survenue de kyste poplité est possible et sa rupture peut être difficile à différencier d'une thrombophlébite d'autant que des associations ont pu être observées. Une atteinte des sacro-iliaques est retrouvée de façon variable selon les auteurs (1 à 34 %), de même que l'association à une authentique spondylarthrite ankylosante chez des sujets HLA-B27 (2 %). Des ostéonécroses ont été rapportées, en règle chez des patients traités par corticoïdes.

L'atteinte musculaire est rare mais indiscutable et peut s'associer aux manifestations articulaires. Elle s'exprime essentiellement par des myalgies diffuses ou prédominant aux muscles proximaux, une myosite vraie est possible. Les formes localisées peuvent poser des problèmes de diagnostic différentiel avec une thrombophlébite. A l'examen on peut noter des tuméfactions douloureuses. La biopsie montre une dégénérescence des fibres musculaires et une infiltration par des cellules mono et polynucléées. Les CPK sont exceptionnellement élevées et doivent alors faire discuter les myopathies et les rares rhabdomyolyses secondaires à la colchicine qui sont essentiellement rapportées en cas d'insuffisance rénale ou hépatique associée.

3.3.3 Manifestations ophtalmologiques

Les manifestations oculaires viennent au 3ème rang par leur fréquence après l'atteinte cutanée et articulaire. Elles conditionnent le pronostic fonctionnel d'autant que la bilatéralisation des lésions peut être rapide (2 ans en moyenne). Elles se caractérisent par des poussées récidivantes d'inflammation intraoculaire associées à un risque de cécité.

Les segments antérieur et/ou postérieur de l'œil peuvent être touchés.

L'uvéite antérieure est une uvéite non granulomateuse. Parfois quiescente, elle peut n'être visible qu'à l'examen à la lampe à fente. Appréciée subjectivement par une cotation du Tyndall, elle peut être mesurée objectivement par le Laser flare meter. Elle expose particulièrement aux synéchies cristalliniennes et à l'hypertonie. Elle peut s'accompagner d'un hypopion, ce qui est très évocateur de la MB. L'uvéite antérieure est rarement isolée (10 % des cas), mais le plus souvent associée à une atteinte du segment postérieur.

En effet, en cas d'atteinte oculaire, l'uvéïte postérieure est pratiquement constante. L'atteinte peut être pauci-symptomatique et toute MB justifie d'un examen ophtalmologique systématique. L'atteinte du segment intermédiaire et postérieur peut retrouver une hyalite, des vascularites rétiniennes essentiellement veineuses et souvent occlusives, un œdème maculaire, des foyers de nécroses rétiniennes. L'âge jeune, le sexe masculin et la sévérité de l'atteinte initiale sont associés à un mauvais pronostic visuel. Les vascularites rétiniennes peuvent être occlusives et nécrosantes associées à un Tyndall vitréen. Ces vascularites sont marquées par un engainement blanchâtre œdémateux péri veineux puis péri artériel visible au fond d'œil parfois seulement en périphérie ou par angiographie à la fluorescéine qui montre les dilatations capillaires avec des zones d'obstruction et des fuites. Le caractère occlusif des lésions est marqué par des hémorragies et un œdème rétinien et peut mener à la cécité. L'extension d'une ischémie peut se compliquer d'une prolifération néo vasculaire pré rétinienne. L'œdème maculaire est la complication redoutée, pouvant mener à la cécité centrale s'il est ischémique. Le vitrée est touché secondairement, perd sa transparence, se rétracte et se durcit ayant tendance à tirer sur la rétine qu'il peut déchirer. D'autres lésions oculaires peuvent être plus rarement observées: *aphte conjonctival, épisclérite, kératite*.

Le pronostic de ces atteintes oculaires est sévère. Les lésions évoluent par poussées. Elles peuvent conduire à des complications majeures: cataracte, hypertonie oculaire et cécité par atteinte du segment postérieur.

Les études précédentes montraient qu'un patient sur deux serait aveugle dans les 5 ans suivant le premier signe oculaire. Actuellement, sous couvert d'une bonne observance thérapeutique et d'une prise en charge adaptée par des équipes spécialisées sachant utiliser corticothérapie et immunosuppresseurs et organiser un suivi régulier, l'incidence de la cécité a nettement diminué.

L'atteinte oculaire peut également s'intégrer **dans les lésions neurologiques** : neuropathie optique, paralysies des nerfs moteurs de l'œil, œdème papillaire avec hypertension intracrânienne par thrombose veineuse intracrânienne, papillite entraînant toujours une baisse de l'acuité visuelle et une atteinte du champ visuel.

3.3.4 Manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques de la MB sont essentiellement en lien avec des atteintes du système nerveux central de type «parenchymateuses» (atteinte de la substance blanche, préférentiellement de la jonction méso-diencephalique) ou «extra-parenchymateuses» (atteintes vasculaires veineuses ou artérielles). L'existence d'atteintes du système nerveux périphérique a été rarement décrite mais son véritable lien avec la MB reste débattu.

Les manifestations neurologiques surviennent chez environ 25-30 % des patients. Les atteintes parenchymateuses sont plus fréquentes (70-80 % des patients avec atteinte neurologique) que les atteintes extra-parenchymateuses. La coexistence des deux formes est exceptionnelle chez un même patient. La particularité de ces atteintes est qu'elles peuvent être inaugurales de la MB, avant que les manifestations cutanéomuqueuses n'apparaissent ou soient diagnostiquées.

Le diagnostic de ces formes neurologiques a fait l'objet d'un consensus international en 2014

1. Neuro-Behçet défini :
 - A. Patients répondant aux critères internationaux de diagnostic de la MB
 - B. Syndrome neurologique clinique objectif en lien avec la maladie de Behçet et associé à des anomalies de neuro-imagerie et/ou de l'analyse du LCR
 - C. Pas d'alternative étiologique aux troubles présentés
2. Neuro-Behçet probable :
 - A. Syndrome neurologique objectif comme défini en 1, mais chez un patient ne répondant pas à l'ensemble des critères diagnostiques de MB
 - B. Syndrome neurologique non caractéristique chez un patient avec une MB définie

3.3.4.1 Présentation clinique des atteintes neurologiques parenchymateuses

Cliniquement, les symptômes les plus représentatifs sont : les céphalées (> 50 % des cas), associées à un syndrome pyramidal uni- ou bilatéral (50-90 %), une ataxie cérébelleuse et des troubles sphinctériens (25-40 %). Cette atteinte diffuse du parenchyme cérébral peut également prendre la forme d'une encéphalite avec au premier plan un ralentissement psychomoteur et des troubles du comportement. Des manifestations épileptiques surviennent dans 5 à 10 % des cas. Une méningite lymphocytaire ou puriforme aseptique isolée peut survenir.

Des atteintes des paires crâniennes, un syndrome cérébelleux, des troubles sensitifs, des mouvements anormaux ou un syndrome extra-pyramidal peuvent également être observés. Les céphalées isolées sont un symptôme fréquent au cours de la MB. Leur modification doit faire rechercher des anomalies de l'examen neurologique, une thrombose veineuse cérébrale, mais également une méningite associée ou une uvéite.

Les atteintes médullaires isolées sont rares et plutôt de type myélite transverse. Elles peuvent atteindre l'ensemble des segments médullaires.

Dans 2/3 des cas, les manifestations neurologiques sont aiguës et évoluent par crises entrecoupées de périodes de rémission (avec ou sans séquelles des accès précédents). Néanmoins, des formes progressives primaires ou secondairement progressives peuvent se rencontrer.

3.3.4.2 Présentation clinique des atteintes neurologiques extra-parenchymateuses

Les atteintes neurologiques extra-parenchymateuses sont essentiellement représentées par les thrombophlébites cérébrales.

En cas de thrombose veineuse cérébrale : les signes cliniques sont essentiellement des symptômes d'hypertension intra-crânienne (céphalées et œdème papillaire surtout), une fièvre, plus rarement un déficit focal ou une crise comitiale. Toutes les veines peuvent être atteintes, mais les thromboses du sinus sagittal supérieur et des sinus transverses sont les plus fréquentes. Le mode de révélation des symptômes peut être brutal (< 48 heures) ou progressif (< 1 mois).

Les atteintes d'artères à visée cérébrale sont beaucoup plus rares. On trouve essentiellement des occlusions des artères carotides et vertébrales, ainsi que des anévrysmes avec risque de rupture hémorragique.

3.3.5 Manifestations vasculaires

L'atteinte toute particulière de la MB au niveau des vaisseaux peut à elle seule faire évoquer le diagnostic de MB. L'atteinte vasculaire ne relève pas d'anomalies thrombophiliques authentifiées de l'hémostase.

Thromboses veineuses

Elles surviennent dans près de 30 % des cas.

Les thromboses veineuses superficielles sont fugaces et migratrices et retrouvées à l'interrogatoire et à l'examen clinique.

Thromboses veineuses profondes

Elles peuvent toucher tous les axes, sont souvent récidivantes et parfois révélatrices. On sera particulièrement attentif devant certaines localisations proximales ou atypiques : ilio-fémorale, veine cave, veines sus-hépatiques, veines cérébrales... La MB doit être évoquée devant une thrombose inexpliquée de l'adulte jeune, sans autre facteur de risque vasculaire et avec un bilan de thrombophilie négatif. Ces thromboses s'accompagnent volontiers d'un syndrome inflammatoire biologique. L'atteinte veineuse peut être multiple et associée à une atteinte artérielle.

Le syndrome de Hughes-Stovin (association d'une thrombose veineuse profonde à des anévrysmes artériels pulmonaires) est à haut risque d'hémoptysies.

Les thromboses veineuses intracrâniennes peuvent se compliquer de cécité, du fait de l'œdème papillaire qui est à rechercher systématiquement.

Atteintes artérielles

Elles sont actuellement mieux reconnues et observées dans 5 à 10 % des cas selon les séries. Cette fréquence est vraisemblablement sous-estimée si l'on tient compte de données autopsiques où l'atteinte artérielle était observée chez 1 malade sur 3. Il peut s'agir d'occlusions ou anévrysmes artériels (véritables "aphtes artériels") avec un risque de rupture, souvent multiples, siégeant sur les vaisseaux pulmonaires, l'aorte et les artères périphériques (plus fréquemment aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs). Toutes les artères peuvent être touchées. Les patients peuvent être asymptomatiques en cas de développement de

collatérales secondaires à une occlusion, ou présenter des signes d'ischémie aiguë en cas de thrombose artérielle aiguë, ou des hémoptysies, douleurs thoraciques/abdominales, ou tableau de détresse vitale en cas de rupture d'anévrisme pulmonaire ou artériel d'une autre localisation.

Des anévrismes peuvent survenir aux points de ponction artérielle, ce qui incite à privilégier des techniques non traumatiques.

Les atteintes anévrysmales artérielles pulmonaires sont rares, graves, marquées par des hémoptysies parfois massives. Le pronostic extrêmement sévère (mortalité estimée à 60 %), s'est amélioré grâce à un meilleur diagnostic de cette complication, à l'introduction des traitements médicaux avec l'emploi systématique d'immunosuppresseurs et au recours à la radiologie interventionnelle. L'indication de l'anticoagulation en cas de thrombose associée doit être adaptée au cas par cas, notamment après avis des centres experts.

Le pronostic des atteintes artérielles reste sévère puisqu'elles représentent la principale cause de décès (environ 30-40 %).

Atteintes cardiaques

Elles (< 5 % des cas) peuvent concerner les trois tuniques : myocardite, dont on peut rapprocher les troubles du rythme; endocardite avec valvulopathie aortique ou mitrale, endocardites fibroblastiques parfois compliquées de thrombus intra-cavitaires; les péricardites peuvent être inaugurales, volontiers récidivantes. L'atteinte coronaire est aussi décrite avec anévrismes et thromboses compliqués d'infarctus myocardique, d'hémopéricarde et/ou de mort subite.

3.3.6 Manifestations digestives

Les manifestations gastro-intestinales ressemblent macroscopiquement aux lésions de la maladie de Crohn surtout, et plus rarement à celles de la rectocolite hémorragique (atteinte diffuse restreinte au rectum et au colon), posant alors des difficultés nosologiques. Ainsi la fréquence est diversement appréciée allant de 30 % dans les séries japonaises à moins de 5 % dans les séries européennes.

La symptomatologie fonctionnelle est aspécifique: flatulences, nausées, ballonnement, éructations, diarrhée, anorexie ou rectorragies. 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 iléo-caecale est en faveur de la MB. A la différence de la maladie de Crohn, on ne note jamais de granulome sur les biopsies. L'histologie retrouve fréquemment des lésions inflammatoires non spécifiques. Quelques cas de pancréatite ont été rapportés.

Une présentation digestive au premier plan doit faire rechercher un diagnostic différentiel (MICI) ou une cause génétique (cf chapitre demande de diagnostic génétique).

3.3.7 Atteinte pulmonaire

L'atteinte pulmonaire est rare et consiste essentiellement en des lésions nodulaires de consolidation post infarctus pulmonaire qui ont tendance par la suite à s'excaver. On peut parfois observer des infiltrats en verre dépoli traduisant une hémorragie intra-alvéolaire. Dans quelques cas, une vascularite a été mise en évidence. L'angio-TDM et la scintigraphie de ventilation/perfusion permettent de les dépister.

3.3.8 Atteinte rénale

L'atteinte rénale est exceptionnelle et dominée par la néphropathie amyloïde, survenant toujours chez des malades non contrôlés après de nombreuses années d'évolution. Quelques rares observations font également état de néphropathies glomérulaires dominées par les glomérulopathies prolifératives avec croissants épithéliaux et des néphropathies glomérulaires à dépôts d'IgA. Des complications liées à des thromboses des veines et/ou des artères rénales ont été rapportées.

3.3.9 Atteinte génitale et fertilité

Atteinte testiculaire ou épидидymaire

Elle (orchite et/ou orchépididymite) est rapportée par divers auteurs.

Fertilité

Elle ne semble pas être modifiée au cours de la MB, ni par la maladie, ni par la colchicine. La MB peut affecter les femmes jeunes en âge de procréer. L'incidence des poussées de MB paraît plus faible pendant la grossesse et le post-partum, en particulier chez les patientes traitées par colchicine. Ainsi, la prise de colchicine semble efficace pour réduire le risque de poussée de la MB sans danger additionnel pour le bébé. Il ne semble pas exister d'augmentation des complications de la grossesse au cours de la MB. Les rares situations où une grossesse est déconseillée sont liées à des atteintes d'organe sévères mettant en jeu le pronostic vital et/ou fonctionnel et nécessitant la prise d'immunosuppresseurs potentiellement tératogènes. Il existe de rares cas de Behçet néonataux avec des atteintes cutanées mais d'évolution habituellement favorable.

3.3.10 Maladie de Behçet de l'enfant

3.3.10.1 Clinique

Les signes cliniques de la MBP peuvent concerner de nombreux organes et sont peu différents de ceux de l'adulte ; ils apparaissent souvent de manière successive ou plus rarement simultanée entre les âges de 8 et de 11 ans et c'est le plus souvent l'aphtose buccale récurrente qui signe l'entrée dans la MB (données de la plus grande cohorte internationale de MBP : PEDBD, 219 patients analysés).

3.3.10.2 Fièvre

Alors que très rarement observées dans la MB non compliquée de l'adulte, les fièvres récurrentes sont présentes chez 44 % des patients de la cohorte PEDBD. Ces fièvres peuvent accompagner des poussées d'aphtose buccale au début de la maladie et passer pour un syndrome PFAPA. Au cours de la MBP, une fièvre associée à une élévation des protéines de phase aiguë de l'inflammation (CRP) peut être révélatrice d'une atteinte neurologique ou vasculaire sévère et doit donc faire pousser les investigations. La présence de fièvre récurrente doit également faire discuter les diagnostics différentiels des syndromes autoinflammatoires héréditaires.

3.3.10.3 Manifestations cutanéomuqueuses

Chez l'enfant, les aphtes buccaux sont dans 80 % des cas la première manifestation de la MBP et surviennent à un âge moyen de 7,4 ans. La récurrence d'au moins trois épisodes par an est un élément clé du diagnostic et les lésions doivent être objectivées par un médecin. Dans la cohorte internationale PEDBD, en moyenne, les enfants avaient 12 épisodes d'aphtes buccaux par an.

Les aphtes génitaux sont rares avant la puberté et touchent plus fréquemment les jeunes filles (96 %). Leurs récurrences sont en moyenne de 4 par an. Les ulcérations péri-anales sont plus fréquentes chez l'enfant (7 % des cas) que chez l'adulte et posent le problème du diagnostic différentiel avec les maladies inflammatoires du tube digestif. Les atteintes cutanées débutent souvent vers la puberté et sont dominées par les lésions pustuleuses (40-60 %) et l'érythème noueux (40 %). La pseudo-folliculite siège essentiellement au niveau des fesses et de la racine des cuisses. Elle est plus fréquente chez le garçon et se présente sous forme d'une papule érythémateuse surmontée d'une pustule non centrée par un poil, et qui en 24 à 48 heures se recouvre de croûte noirâtre. Les lésions pustuleuses du visage peuvent être confondues avec l'acné vulgaire.

3.3.10.4 Manifestations articulaires

D'authentiques arthrites sont présentes chez environ 30 % des malades. Cependant, l'atteinte articulaire est bien plus fréquente quand les arthralgies isolées sont prises en compte (50 % dans la cohorte PEDBD). Les manifestations articulaires touchent habituellement les grosses articulations des genoux et chevilles, et ne sont en règle générale ni érosives, ni déformantes. Elles évoluent par poussées et peuvent s'accompagner d'une aggravation transitoire de l'aphtose ou d'un érythème noueux. Une atteinte axiale (17 %) et/ou une enthésiopathie peuvent être observées chez des patients porteurs de l'antigène HLA B27 (2 %). L'atteinte périphérique concerne 48 % des cas.

3.3.10.5 Manifestations oculaires

L'atteinte oculaire apparaît en moyenne vers l'âge de 11 ans dans la cohorte PEDBD. L'atteinte antérieure réalise une iridocyclite avec œil rouge, douloureux et photophobie. L'atteinte postérieure peut être plus insidieuse chez les jeunes enfants se manifestant par un flou visuel,

des métamorphopsies (vison déformée) ou de myodésopsies (mouches volantes), ce qui retarde le diagnostic et aggrave le pronostic. Elle est remarquable par son caractère récidivant et par la sévérité de son pronostic, aboutissant à la cécité dans 10 % des cas. Une uvéite antérieure (rarement isolée) se voit dans 24 % des cas et une uvéite postérieure dans 21 % des cas. L'aspect le plus caractéristique est une uvéite totale (antérieure et postérieure ou panuvéite) s'accompagnant d'un épanchement puriforme de la chambre antérieure dans 19 % des cas pouvant réaliser un hypopion. L'atteinte est le plus souvent bilatérale et comporte presque toujours une vascularite rétinienne qui se traduit par une inflammation du vitré avec possible présence d'hémorragies et de thromboses vasculaires rétiniennes (veineuse 10 %, artérielle 2 %). Les autres manifestations oculaires : œdème papillaire (8 %), papillite, névrite optique rétrobulbaire, découlent directement de la vascularite cérébrale. Les garçons ont nettement plus d'atteintes oculaires que les filles et présentent surtout des uvéites postérieures, des vascularites rétiniennes, un œdème papillaire et une thrombose veineuse.

3.3.10.6 Manifestations vasculaires

Les thromboses veineuses superficielles et profondes caractérisent la MB et sont présentes chez environ 10 % des patients, essentiellement aux membres inférieurs. L'atteinte artérielle, moins fréquente (2 à 5 %), se manifeste presque toujours par ses complications, notamment les ruptures d'anévrysmes.

Atteintes veineuses

La MB arrive au premier rang des pathologies non néoplasiques pouvant entraîner des thromboses chez l'enfant. Cependant, les complications emboliques sont exceptionnelles (< 1 %). Les thromboses veineuses profondes peuvent concerner les veines caves, fémoro-iliaques et cérébrales. L'atteinte des vaisseaux superficiels se manifeste par des nodules «sous-cutanés» et/ou des thromboses des extrémités. Chez un même patient, les thromboses sont souvent multiples et récidivantes avec présence d'un réseau collatéral.

Atteintes artérielles

L'atteinte artérielle est la première cause de mortalité au cours de la MBP. Elle siège préférentiellement au niveau des artères pulmonaires et de l'aorte abdominale. Les lésions peuvent être multiples et comporter à la fois des thromboses et des anévrysmes.

3.3.10.7 Manifestations digestives

Elles surviennent dans 40 % des cas de MBP et correspondent surtout à des douleurs abdominales isolées ou un inconfort digestif. La mucite ulcéreuse de Behçet peut atteindre l'ensemble du tube digestif et la cavité buccale (4,5 %). L'atteinte colique est la plus fréquente (caecum, côlon ascendant) et se manifeste par des douleurs abdominales avec diarrhée glairo-sanglante (2,5 %). Elle peut être à l'origine d'hémorragies ou de perforations. Sa présence doit absolument faire rechercher une autre maladie que la MB : déficit en mévalonate kinase, haploinsuffisance de A20, déficit en IL-10 ou anomalie du chromosome 8.

3.3.10.8 Manifestations neurologiques et psychiatriques

Les manifestations neurologiques sont présentes dans environ 20-30 % des cas. Une prédominance masculine a été souvent notée dans plusieurs séries. Les atteintes neurologiques peuvent parfois être inaugurales (10 % - 33 %,) mais dans la plupart des cas, elles surviennent en moyenne 2 à 5 ans après le début de la maladie. Les manifestations neurologiques sont non spécifiques, se traduisant le plus souvent par des céphalées (92 %), des atteintes des paires crâniennes (38 %) et parfois des crises convulsives (12 %). Des troubles cognitifs, un syndrome pseudo-bulbaire ou des troubles cérébelleux, associés une fois sur deux à des troubles neuropsychiatriques divers (syndrome confusionnel, syndrome dépressif, manifestations psychotiques) ont été aussi observés. Des tableaux de myélite aiguë transverse ont été aussi décrits. L'atteinte méningée est fréquente; elle comporte une méningite aseptique. Elle reste latente chez plus d'un malade sur deux, ne se traduisant que par des céphalées isolées. Un tableau d'HTIC «bénigne» est présent dans 20 % des cas. Il se traduit par des céphalées en casque associées à des vomissements, une paralysie du VI avec parfois raideur méningée. L'imagerie cérébrale révèle dans la grande majorité des cas contrairement aux adultes une thrombophlébite cérébrale (89 % dans la série turque d'Uluduz) qui, si elle est inaugurale et isolée, doit faire suspecter le diagnostic de neuro-Behçet, tout comme une atteinte parenchymateuse touchant le tronc cérébral, et notamment le diencéphale. L'évolution spontanée du neuro-Behçet se fait vers la progression des symptômes et la multiplication des lésions. Le pronostic du neuro-Behçet est sombre. La mortalité serait de 5 % et des séquelles graves seraient présentes chez 80 % des patients survivants. 50 % des enfants atteints de neuro-Behçet ne peuvent suivre un cursus scolaire normal et 50 % d'entre eux ont besoin d'aménagement particulier pour rester dans le système scolaire.

3.3.10.9 Manifestations diverses

Atteintes cardiaques

Elles sont très rares chez l'enfant et sont la conséquence de la vascularite des gros vaisseaux : anévrysmes aortiques, coronariens, ischémies myocardiques. Des péricardites et myocardites avec thrombus intracardiaque sont également possibles.

Atteintes pulmonaires

La vascularite se traduit essentiellement par des anévrysmes des artères pulmonaires, dont la rupture peut être mortelle. Des lésions parenchymateuses comme des nodules, cavités, épanchements pleuraux, ou des adénopathies médiastinales font également partie de la MBP. Il est nécessaire d'éliminer une infection dans ce contexte.

Signes génito-urinaires

Ils sont très rares et comprennent outre l'ulcération scrotale ou labiale, des urétrites aseptiques et des épидидymites.

Amylose AA

L'amylose AA est une complication rare de la MB. Elle peut être suspectée devant un syndrome néphrotique ou être découverte fortuitement lors d'une autopsie. Les dépôts amyloïdes

peuvent intéresser les poumons, les reins, la thyroïde, la rate et les surrénales. L'amylose est de plus en plus rare avec la prise en charge précoce de la MBP.

3.4 Confirmation du diagnostic

3.4.1 Poser le diagnostic

3.4.1.1 Chez l'adulte

Le diagnostic de MB est clinique et repose sur un faisceau d'arguments.

Il faut 4 points pour classer le patient comme ayant une maladie de Behçet. S'agissant de critères de classification uniquement, un patient ne répondant pas à ces critères ne peut être exclu comme ayant une MB.

| Symptômes | Points |
|------------------------------|--------|
| Aphtes buccaux | 2 |
| Aphtes génitaux | 2 |
| Atteinte oculaire | 2 |
| Atteinte cutanée | 1 |
| Atteinte vasculaire | 1 |
| Atteinte neurologique | 1 |
| Pathergy test positif | 1 |

Cependant, il faut savoir évoquer le diagnostic de MB devant des présentations clinico-radiologiques évocatrices (cardio-vasculaires, neurologiques, oculaires..) même en l'absence de l'ensemble de ces critères afin d'éviter des retards de prise en charge.

Devant une suspicion clinique de MB, il n'existe aucun critère biologique d'appoint. L'haplotypage du HLA de classe I ne doit donc pas être réalisé. Le syndrome inflammatoire biologique est inconstant et plus volontiers retrouvé dans les MB avec atteinte vasculaire et/ou en cas d'arthrite.

La biopsie cutanée d'une intradermoréaction au sérum physiologique permet parfois d'observer une vascularite. Il ne s'agit toutefois pas d'un test diagnostique.

Il faut évoquer la MB devant une uvéite (atteinte postérieure avec vascularite occlusive et/ou atteinte antérieure avec hypopion), une uvéo-méningite et/ou une méningoencéphalite, une thrombose de localisation inhabituelle (syndrome de Budd-Chiari, en particulier lorsqu'il y a une atteinte de la veine cave), en particulier en cas de forme sévère et/ou récidivante chez un patient jeune a fortiori s'il est originaire d'une zone de forte endémie ou en cas d'anévrisme pulmonaire, de faux anévrisme et/ou de maladie thromboembolique récidivante même en l'absence de l'ensemble des critères de classification internationaux.

La suspicion de MB doit faire rechercher la présence des critères de classification notamment des signes cutanéomuqueux (aphtose buccale et génitale dont les cicatrices scrotales, érythème

nouveaux, pseudo-folliculite) et/ou des anomalies ophtalmologiques asymptomatiques apportant un argument fort de diagnostic rétrospectif.

Il n'y a pas d'explorations paracliniques standard de MB, mais le bilan doit comporter un examen ophtalmologique systématique méthodique complet, un doppler veineux et/ou artériel en cas de manifestations faisant évoquer une atteinte vasculaire. Une IRM cérébrale et/ou une PL seront systématiques devant des céphalées persistantes et/ou l'apparition de symptômes neurologiques. Il est trop tôt pour déterminer la place du TEP scan dans le dépistage et la surveillance des atteintes viscérales notamment vasculaires.

Diagnostiques différentiels de la MB

Le caractère uniquement clinique du diagnostic implique l'élimination de l'ensemble diagnostiques différentiels en fonction de la présentation (Tableau 1

).

Tableau 1

| Type d'atteinte | Diagnostiques différentiels |
|-----------------------------------|--|
| Ulcérations muqueuses | Herpès, neutropénie, pemphigus, MICI, médicaments, carences vitaminiques. |
| Aptose bipolaire | MICI, MAGIC syndrome, déficit en mévalonate kinase, haplo-insuffisance A20 |
| Atteinte articulaire | Spondylo-arthropathies |
| Atteinte gastrointestinale | MICI, toxicité des AINS, colites infectieuses |
| Thrombose veineuse | Situations de thrombophilie, génétique ou acquise |
| Atteinte artérielle | Anévrysmes septiques, polychondrite atrophiante, Takayasu |
| Atteinte neurologique | SEP, sarcoïdose, pathologies tumorales, lymphomes ou méningo-encéphalite infectieuse |

Notamment, une aptose buccale peut se rencontrer de façon banale dans la population générale; en revanche l'aptose bipolaire est nettement plus évocatrice de MB. Les aphtes doivent être objectivés par un médecin afin d'éliminer des autres causes d'ulcérations muqueuses (herpès, pemphigus, traumatiques, neutropénie sévère...). D'autres causes d'ulcérations muqueuses ou d'aphtes peuvent se rencontrer dans la maladie de Crohn, des dermatoses neutrophiliques, d'autres maladies auto-inflammatoires, des carences vitaminiques et la prise de certains médicaments (nicorandil, AINS, sirolimus...). Devant une aptose bipolaire, il faut évoquer une MICI, un déficit en mévalonate kinase, une haplo-insuffisance A20, un MAGIC syndrome (Tableau 1

L'uvéite peut faire discuter de nombreuses étiologies pour lesquelles l'expertise ophtalmologique est indispensable. L'atteinte veineuse doit faire rechercher d'autres situations

de thrombophilie, génétique ou acquise. Celles-ci peuvent parfois être associées en fonction de leur fréquence propre dans la population générale.

L'atteinte artérielle doit faire écarter les artérites infectieuses et la maladie de Takayasu. La polychondrite pose quant à elle des problèmes particuliers du fait de formes empruntant la sémiologie des 2 affections (MAGIC syndrome pour « Mouth And Genital ulcers with Inflamed Cartilage » syndrome).

Enfin les diagnostics différentiels des formes neurologiques sont : la sclérose en plaques, la sarcoïdose, des pathologies tumorales, des lymphomes ou des méningo-encéphalites infectieuses.

3.4.1.2 Chez l'enfant

Diagnostic

Le diagnostic de la MBP est également un diagnostic clinique.

Tableau 2

| Item | Description | Valeur/Item |
|--|--|-------------|
| Aphthose orale récidivante | Au moins 3 épisodes/an | 1 |
| Ulcération ou aphthose génitale | Typique avec cicatrice | 1 |
| Atteinte cutanée | Folliculite nécrotique Lésions acnéiformes Erythème noueux | 1 |
| Atteinte oculaire | Uvéite antérieure Uvéite postérieure Vascularite rétinienne | 1 |
| Signes neurologiques | A l'exception des céphalées isolées | 1 |
| Signes vasculaires | Thromboses veineuses Thromboses artérielles Anévrysmes artériels | 1 |

Il faut 3 signes sur six pour classer le patient comme atteint de MBP.

S'agissant de critères de classification uniquement, un patient ne répondant pas à ces critères ne peut être exclu comme ayant une MBP. Cette classification permettrait de faire le diagnostic de MBP avec une sensibilité de 77 % et une spécificité de 88 %.

Une étude récente en 2017 montre que sur 68 patients atteints de MBP vs 90 témoins, ces critères pédiatriques sont plus sensibles (74 % vs 23 %) et aussi plus spécifiques que les critères de l'ISG (habituellement utilisés chez l'adulte) pour faire le diagnostic de la MBP.

Diagnostic différentiel de la MBP

Les diagnostics différentiels sont nombreux et seront abordés en fonction de la présentation clinique.

Devant une aphtose buccale et/ou génitale «vraie» et récidivante se discutent : l'aphtose buccale bénigne récidivante idiopathique, les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), les syndromes auto-inflammatoires mendéliens (HA20, déficit en mévalonate kinase) et les Behçet-like syndromiques. Devant des ulcérations buccales non identifiées, il convient de prendre l'avis d'un dermatologue pour éliminer notamment des infections herpétiques (les lésions sont érosives et vésiculaires) justifiant un frottis à la recherche de virus et une analyse en PCR, des maladies bulleuses avec atteinte de la cavité buccale (pemphigoïde, pemphigus vulgaire, pemphigoïde superficielle nécessitant une biopsie).

Devant des manifestations gastro-intestinales au premier plan et sévères (anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, cassure de courbe staturo-pondérale), il faut éliminer une MICI (maladie de Crohn principalement) ou toute autre cause de colite ulcéreuse dont les déficits en IL10 et IL10R, le déficit en mévalonate kinase (MKD), le HA20 et les anomalies du chromosome 8.

L'haplo-insuffisance de A20 partage avec la MB l'aphtose bipolaire qui est sévère et parfois délabrante et l'uvéïte qui est dans la majorité des cas antérieure isolée. Les poussées inflammatoires s'accompagnent d'une élévation nette de la CRP. La transmission de cette maladie est dominante. Par rapport à la MB, le début des symptômes est plus précoce, et l'atteinte digestive sévère est au premier plan. Les patients peuvent présenter au cours de leur vie des manifestations auto-immunes (lupus ; association de dysimmunité de type diabète, cytopénie auto-immune, MICI, hépatite et pneumopathie interstitielle ; auto-immune lymphoproliférative syndrome - ALPS) et parfois un déficit immunitaire humoral discret, et les épisodes fébriles y sont plus constants que dans la MB.

Devant une fièvre récurrente se discutent les syndromes auto-inflammatoires mendéliens (FMF, TRAPS, MKD), les syndromes multifactoriels comme le PFAPA, les pathologies constitutionnelles des neutrophiles (neutropénie cyclique, myélodysplasies, granulomatose septique) et les déficits de l'immunité adaptative.

Devant une présentation neurologique (méningite et/ou encéphalomyélite), on discutera essentiellement une sclérose en plaques, une sarcoïdose, une tuberculose ou un lymphome. Les thromboses veineuses cérébrales isolées feront discuter une cause infectieuse, un lupus érythémateux disséminé, ou un état procoagulant (syndrome primaire des antiphospholipides, déficit en protéine S ou C, homocystinurie).

3.4.1.3 Place de la génétique

Une cause génétique doit être suspectée devant :

- un début précoce
- des antécédents familiaux

- une fièvre récurrente inexplicée associée à une CRP élevée
- des symptômes digestifs au premier plan
- une dysmorphie
- une myélodysplasie.

Un centre expert doit être sollicité dans ces cas ([ANNEXE 1](#))

Des causes génétiques associées à un phénotype proche de la MB sont maintenant clairement identifiées et ne sont pas univoques puisqu'elles peuvent concerner des anomalies chromosomiques (chromosome 8), syndromiques ou non, ou encore des pathologies Mendéliennes comme le déficit en mévalonate kinase (mutation de *MVK*, transmission autosomique récessive) et l'haploinsuffisance *A20* (mutation de *TNFAIP3*, transmission autosomique dominante). Ces causes génétiques doivent être suspectées devant des débuts très précoces (premières années de vie) a fortiori en dehors des groupes à risque habituels, des antécédents familiaux, un phénotype auto-inflammatoire prononcé (fièvre récurrente et inflammation biologique), une atteinte gastro-intestinale fréquente, parfois sévère, un syndrome dysmorphique et/ou des atypies par rapport au phénotype classique d'une MB. A côté de ces causes génétiques identifiées, la MB pédiatrique doit être distinguée du syndrome PFAPA (periodic fever, adenitis, pharyngitis, and aphtosis), une entité essentiellement pédiatrique qui comporte des accès de fièvre élevée réguliers, durant 3 à 7 jours, s'accompagnant d'un malaise général avec céphalées et myalgies, de pharyngite exsudative et d'adénites cervicales souvent sensibles. L'aphtose buccale y est en général très modérée et inconstante. Cette entité qui régresse spontanément avec le temps, témoigne d'une activation transitoire du système immunitaire inné sans qu'une cause génétique n'ait été clairement retrouvée ; elle peut constituer un mode d'entrée vers une maladie systémique plus caractérisée dont la MB fait partie.

4. Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- À court terme :
 - Permettre le confort quotidien ;
 - Parfois assurer un sauvetage fonctionnel voire vital ;
 - Dépister les atteintes potentiellement graves.

- À moyen terme :
 - S'opposer à l'évolution prévisible des atteintes graves notamment ophtalmologiques, neurologiques et vasculaires ;
 - Prévenir les poussées ;
 - Prévenir les manifestations thrombotiques ;
 - Préserver la qualité de vie et l'insertion socio-professionnelle ;
 - Chez l'enfant :
 - Préserver l'insertion scolaire ;
 - Préserver le développement psychosocial de l'adolescent(e) ;
 - Surveiller le développement statural et pubertaire et discuter de traitements spécifiques en cas d'anomalies ;
 - Assurer la transition pédiatrie/médecine d'adulte.

- À long terme :
 - Limiter les séquelles de la maladie ;
 - Limiter les effets délétères différés du traitement.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le traitement est idéalement coordonné par le médecin ayant une expertise dans la MB, le plus souvent un médecin interniste, un dermatologue ou un rhumatologue, pédiatre ou médecin d'adulte, et par le médecin ou pédiatre généraliste qui optimisera la coordination des soins proposés. D'autres médecins spécialistes peuvent être amenés à intervenir dans la prise en charge des patients : ophtalmologiste, neurologue, médecin vasculaire, gastro-entérologue, pneumologue. Le rôle du médecin ou pédiatre généraliste est essentiel dans l'évaluation du patient en première intention. D'autres professionnels de santé peuvent être sollicités : professionnels d'éducation thérapeutique, diététicien, infirmier diplômé d'état, kinésithérapeute, ergothérapeute, psychologue, assistant social...

4.3 Prise en charge thérapeutique

4.3.1 Mesures générales

La corticothérapie augmente le risque infectieux et peut faire émerger des infections latentes qu'il convient de prévenir par la vaccination ou des traitements anti-infectieux prophylactiques. Une vaccination anti-grippale saisonnière doit être proposée aux patients atteints de MB. La vaccination anti-pneumococcique est également recommandée. Les vaccins recommandés pour les patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une

maladie auto-immune ou inflammatoire chroniques sont les vaccins du calendrier vaccinal en vigueur. De plus, sont spécifiquement recommandées, les vaccinations contre la grippe et les infections à pneumocoque ; on rajoutera chez l'adolescente et même dès 9 ans, la vaccination contre le papillomavirus.

Il est recommandé de mettre à jour les vaccinations le plus tôt possible au cours de la maladie, avant la mise en route du traitement immuno-suppresseur si possible, en particulier pour les vaccins vivants atténués qui ne pourront plus être administrés ensuite.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués chez les sujets recevant un traitement immunosuppresseur, une biothérapie et/ou une corticothérapie à dose immuno-suppressive.

La vaccination contre les infections à pneumocoque doit se faire avec le vaccin polysodique conjugué 13-valent selon le schéma adapté à l'âge, suivi de l'administration du vaccin polysodique non conjugué 23-valent (si âge > 2 ans).

Un contact récent avec une personne atteinte de tuberculose, des antécédents de tuberculose non traitée et spontanément guérie, une intradermo-réaction à la tuberculine ≥ 10 mm en l'absence de vaccination par le BCG ou un test Quantiféron® positif doivent faire discuter une prophylaxie antituberculeuse parallèlement à l'instauration de la corticothérapie. En cas de prescription de rifampicine, les doses de corticothérapie doivent être majorées d'environ 30 % pour contrecarrer l'effet d'induction enzymatique de la rifampicine.

L'anguillulose d'hyperinfestation ou l'anguillulose maligne doit être prévenue par un traitement anti-parasitaire éradicateur au moment de l'introduction de la corticothérapie chez tout patient ayant séjourné dans une zone d'endémie (régions tropicales, subtropicales, sud de l'Europe).

La prévention des effets métaboliques secondaires d'une corticothérapie prescrite au long cours (autres que l'ostéoporose) représente un autre volet majeur de la prescription de corticoïdes. Les diabètes cortico-induits sont fréquents dans une population âgée et doivent être dépistés dès l'initiation de la corticothérapie. L'intervention d'un(e) diététicien(ne) doit être proposée systématiquement pour la mise en place d'un régime alimentaire adapté en termes d'apports glucidiques, mais aussi pour prévenir la prise de poids ou la rétention hydrosodée par des conseils sur les apports caloriques et sodés. Pour la prévention de la myopathie cortisonique, il est conseillé que les patients pratiquent une activité physique régulière (marche rapide 30 à 45 minutes par jour), voire de faire des séances de kinésithérapie de renforcement musculaire en cas d'amyotrophie avérée.

Le recours à l'avis d'un psychiatre peut être utile pour les patients aux antécédents psychiatriques afin d'évaluer le risque de décompensation psychiatrique sous traitement corticoïde et/ou interféron α .

L'importance de la prévention de l'ostéoporose cortisonique est souvent sous-estimée. Cette prévention a pour objectif de limiter le risque de fracture chez les patients sous corticothérapie au long cours ($\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone pendant ≥ 3 mois). Des recommandations françaises ont été émises en 2014 ; elles envisagent le cas des femmes non ménopausées et

des hommes de moins de 50 ans, principale population concernée par la maladie de Behçet mais pour laquelle la conduite à tenir en prévention de l'ostéoporose cortisonique est moins évidente que pour une population plus âgée :

- La réalisation d'une densitométrie osseuse (DMO) est recommandée pour les patients débutant une corticothérapie prolongée ($\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisonne pendant ≥ 3 mois) ou chez ceux sous corticothérapie depuis plus de 3 mois sans DMO initiale.
- Le dépistage de fractures infra-cliniques par des radiographies du rachis doit être réalisé en cas de perte de taille ≥ 4 cm par rapport à la taille à 20 ans ou de perte de taille ≥ 2 cm au cours du suivi ou de douleurs rachidiennes ou chez l'enfant.
- L'utilisation du score FRAX® (détermination du risque fracturaire à 10 ans) n'est pas validée chez les femmes non ménopausées et les hommes de moins de 50 ans.
- La mesure des marqueurs de remodelage osseux n'a pas d'intérêt.
- Prescrire la dose minimale efficace de corticothérapie.
- Encourager des apports suffisants quotidiens en calcium, de préférence via l'alimentation ; la prescription systématique de calcium n'est en effet pas recommandée.
- Mesure du taux de 25-OH-vitamine D et maintien de celui-ci au-dessus de 30 ng/mL.
- Encourager l'activité physique.
- Encourager le sevrage tabagique.
- Eviter une consommation excessive d'alcool.

En cas de lésions artérielles, la tension artérielle doit faire l'objet d'un contrôle selon les recommandations en vigueur. Le tabagisme est un facteur de risque de complication vasculaire et l'arrêt du tabac s'impose chez tous les patients.

4.3.2 Atteinte cutanéomuqueuse

La colchicine est le traitement de première intention en l'absence de contre-indication afin de prévenir la récurrence des lésions cutanéomuqueuses en particulier les aphtes buccaux, génitaux ou les lésions d'érythème noueux, à une posologie habituellement comprise entre 1 et 2 mg/jour. L'hygiène bucco-dentaire est essentielle. Les dermocorticoïdes de classe I ou II peuvent être proposés pour le traitement de l'aphtose buccale et génitale bien qu'une corticothérapie orale de courte durée soit parfois nécessaire. En cas d'aphtose buccale invalidante et résistante, les bains de bouche avec des corticoïdes peuvent être utiles. La xylocaïne en gel peut s'avérer utile en cas d'ulcères génitaux très douloureux.

Dans des cas très particuliers (patients réfractaires avec une atteinte cutanéomuqueuse très sévère), d'autres traitements tels que l'aprémilast (inhibiteur de la phosphodiesterase 4), les anti-TNF α , l'azathioprine, le thalidomide ou l'ustekinumab peuvent être envisagés.

Dans un essai clinique randomisé de phase II incluant 111 patients adultes avec aphtose récurrente, l'aprémilast (Otezla®) (30 mg x 2/j), a réduit de façon significative le nombre moyen d'ulcères oraux par patient, comparé au placebo. Les traitements anti-acnéiques ont une efficacité limitée sur les lésions pustuleuses.

4.3.3 Atteinte articulaire

La colchicine est le traitement de première intention à une posologie habituellement comprise entre 1 et 2 mg/jour. Les infiltrations de corticoïdes sont un traitement d'appoint intéressant compte tenu de l'atteinte oligoarticulaire, touchant préférentiellement les grosses articulations. Les AINS ou des cures courtes de prednisone orale peuvent également être proposés en traitement d'une poussée articulaire. Dans les formes réfractaires et/ou récidivantes, un traitement de fond est nécessaire. Les anti-TNF α , l'azathioprine (2 mg/kg/j) ou le méthotrexate (0,3 mg/m²/semaine) peuvent être proposés.

4.3.4 Atteinte ophtalmologique

La prise en charge et le suivi doivent être réalisés avec un ophtalmologiste habitué à la prise en charge des pathologies inflammatoires chroniques de l'œil. Les atteintes ophtalmologiques sont des atteintes graves de la MB qui mettent en jeu le pronostic fonctionnel et dont les récurrences sont fréquentes. Une diminution (ou un arrêt) du traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur ne doit être discutée sauf cas exceptionnel qu'après au moins 2 ans de rémission dans le cadre d'une maladie de Behçet sévère et un avis d'expert est conseillé.

En cas d'uvéite antérieure, la corticothérapie sera administrée par voie locale en collyre. Elle sera initiée par un corticoïde puissant, la dexaméthasone, selon un rythme d'administration proportionnel à la sévérité de l'inflammation du segment antérieur. La surveillance clinique de la corticothérapie locale doit être rapprochée (à 48 h initialement, puis selon la gravité toutes les une à deux semaines au départ) en appréciant le Tyndall de la chambre antérieure et en mesurant la pression intra-oculaire de façon systématique en raison de la fréquence des hypertopies cortisoniques. Les collyres mydriatiques et cycloplégiques (tropicamide, néosynéphrine, atropine) sont souvent prescrits en association avec les corticoïdes topiques, pour faire céder les synéchies postérieures, ou prévenir leur formation. En cas d'hypertonie oculaire, un ou plusieurs collyres hypotonisants seront prescrits, en évitant si possible les analogues de prostaglandines du fait de leur action pro-inflammatoire. Les uvéites à hypopion requièrent généralement une corticothérapie par voie générale. Certains auteurs recommandent l'utilisation d'un immunosuppresseur (azathioprine) dans les uvéites antérieures de la MB, si le sujet est un homme jeune et si l'uvéite récidive.

Toute uvéite postérieure de la MB doit bénéficier d'un traitement systémique par corticoïdes et immunosuppresseurs. Une atteinte du segment postérieur requiert l'utilisation de corticoïdes par voie systémique et des immunosuppresseurs, comme l'azathioprine en cas d'atteinte non sévère.

Toute uvéite postérieure sévère (baisse de l'acuité visuelle, vascularite occlusive et/ou œdème maculaire) justifie d'un traitement systémique par corticoïdes et anticorps anti-TNF α . L'interféron-alpha (IFN- α) peut être proposé en alternative thérapeutique.

La corticothérapie générale par voie orale est prescrite selon la sévérité à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour et peut être précédée par des bolus de méthylprednisolone à la dose de 500 mg/j pendant 3 jours. L'azathioprine utilisée à la dose de 2 mg/kg/jour ou la ciclosporine (3 mg/kg/j) sont des bons traitements d'épargne cortisonique et semblent intéressants pour prévenir les

rechutes et améliorer les baisses d'acuité visuelle dans les atteintes oculaires postérieures peu sévères de la MB. Ce traitement ne paraît pas suffisant pour les uvéites sévères avec baisse de l'acuité visuelle, œdème maculaire et/ou vascularite rétinienne qui constituent une urgence thérapeutique.

En cas de poussée aiguë d'uvéite postérieure avec œdème maculaire et/ou vascularite rétinienne, des perfusions intraveineuses d'infliximab à la dose de 5 mg/kg ou des injections sous cutanées d'adalimumab (80 mg dose initiale puis 40 mg/15 jours) permettent d'obtenir une amélioration rapide dans la majorité des cas. L'IFN- α (Roferon : 3 millions d'unités 3 fois par semaine sous cutané) peut être proposé en alternative thérapeutique. L'éta nercept, en revanche, n'est pas indiqué dans le traitement des uvéites de la MB. Peu de données sont à ce jour disponibles concernant le certolizumab et le golimumab dans cette indication.

D'autres traitements pourraient être intéressants au cours des atteintes oculaires dont les inhibiteurs de l'IL-6.

Recommandations pour la prise en charge de l'atteinte oculaire de la maladie de Behçet :

- La prise en charge initiale et le suivi des patients atteints de la MB ayant une uvéite nécessite une collaboration étroite avec un ophtalmologiste.
- Tout patient ayant une MB avec une atteinte oculaire affectant le segment postérieur, doit être traité par un immunosuppresseur ou une biothérapie (azathioprine, ciclosporine A, interféron- α ou anti-TNF α).
- Toute atteinte sévère, menaçant l'acuité visuelle, doit être traitée par de fortes doses de corticoïdes associées à un anti-TNF α ou l'IFN- α .
- Toute corticothérapie systémique doit être associée à l'administration d'un immunosuppresseur.
- Les injections intra-vitréennes de corticoïdes associées au traitement systémique sont envisageables en cas d'atteinte unilatérale.
- Les patients réfractaires à l'azathioprine ou à la ciclosporine peuvent être traités par IFN- α ou anti-TNF α monoclonaux. Le choix entre ces deux traitements dépend du risque infectieux du patient (tuberculose), de sa tolérance à l'IFN- α et de l'expérience du clinicien.
- Concernant les atteintes antérieures isolées, l'administration d'immunosuppresseurs systémiques peut être envisagée en cas de facteurs de mauvais pronostic comme le jeune âge, un début précoce de la maladie et le sexe masculin.

4.3.5 Atteinte neurologique

4.3.5.1 Formes parenchymateuses

Le traitement des formes parenchymateuses repose sur les glucocorticoïdes, à fortes doses en traitement d'attaque (bolus intraveineux de méthylprednisolone, 500 mg/j pendant 3 jours) suivis d'une corticothérapie à 1 mg/kg/j (sans dépasser 80 mg/j) d'équivalent prednisone durant 3 semaines avec une décroissance progressive (15 à 20 mg/j à 3 mois et \leq 0,1mg/kg/j à 6 mois). Les atteintes neurologiques sont des atteintes graves de la MB qui mettent en jeu le pronostic

vital et fonctionnel et dont les récurrences sont fréquentes. Une diminution (ou un arrêt) du traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur ne doit être discutée sauf cas exceptionnel qu'après au moins 2 ans de rémission dans le cadre d'une maladie de Behçet sévère et un avis d'expert est conseillé.

Dans les atteintes parenchymateuses sévères (score de Rankin ≥ 2), un immunosuppresseur doit être adjoint dès l'instauration du traitement, de type cyclophosphamide intraveineux (0,7 g/m² sans dépasser 1,2 g) en bolus toutes les 4 semaines avec relais par azathioprine oral (2 mg/kg/j) après 6 cures. Les anticorps anti-TNF α comme l'infliximab (5 mg/kg S0, S2, S6 puis tous les 6 semaines) peuvent être proposés en alternative au cyclophosphamide.

Pour des atteintes parenchymateuses moins sévères (score de Rankin < 2), l'azathioprine oral (2 mg/kg/j) est recommandé. Le méthotrexate (0,3 mg/kg/semaine) ou le mycophénolate mofétil (2 g/j) peuvent également être utilisés.

Le traitement des méningites isolées repose sur les glucocorticoïdes à fortes doses. L'adjonction d'emblée d'un immunosuppresseur (comme l'azathioprine) n'est pas recommandée lors d'un premier épisode mais peut être discutée en cas de rechute sous corticoïdes.

La ciclosporine n'a plus sa place dans le traitement de ces atteintes du fait d'un risque accru d'aggravation neurologique.

4.3.5.2 Formes extra-parenchymateuses (thrombophlébite cérébrale)

Le traitement des thrombophlébites cérébrales de la MB repose également sur la prescription de glucocorticoïdes, à fortes doses en traitement d'attaque, par bolus intraveineux de méthylprednisolone (500 mg/j pendant 3 jours) suivis d'une corticothérapie à 1 mg/kg/j (sans dépasser 80 mg/j) d'équivalent prednisone durant 3 semaines avec une décroissance progressive (15 à 20 mg/j à 3 mois et $\leq 0,1$ mg/kg/j à 6 mois).

L'adjonction d'emblée d'un immunosuppresseur (comme l'azathioprine) n'est pas recommandée lors d'un premier épisode mais peut être discutée en cas de rechute sous corticoïdes.

La prescription d'anticoagulants à dose curative est recommandée. La durée de l'anticoagulation est débattue mais est en général de 12 à 18 mois. Le risque hémorragique doit toujours être évalué, notamment vérifier l'absence d'atteintes anévrysmales artérielles.

4.3.6 Atteinte vasculaire

Il est actuellement clairement établi que le traitement immunosuppresseur est la pierre angulaire de la stratégie thérapeutique dans ces formes sévères de la MB ; ceci repose sur le fait que l'inflammation de la paroi vasculaire joue très probablement un rôle prépondérant dans la survenue des lésions thrombotiques vasculaires.

L'anticoagulation curative est recommandée dans les thromboses veineuses après évaluation du risque hémorragique et vérification d'éventuelles lésions anévrysmales artérielles. La durée

du traitement anticoagulant sera de 3 à 6 mois sauf dans les formes graves comme les thromboses des veines sus hépatiques et/ou de la veine cave qui nécessitent une anticoagulation prolongée.

Les atteintes vasculaires sont des atteintes graves de la MB qui mettent en jeu le pronostic vital et dont les récurrences sont fréquentes. Une diminution (ou un arrêt) du traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur ne doit être discutée sauf cas exceptionnel qu'après au moins 2 ans de rémission dans le cadre d'une MB sévère et un avis d'expert est conseillé.

Pour les thromboses veineuses aiguës profondes sans critères de gravité (membres inférieurs), on recommande un traitement par glucocorticoïdes (prednisone 0,5 mg/j en dose d'attaque) et une anticoagulation efficace pour une durée de 3 à 6 mois.

Le traitement des atteintes cardio-vasculaires sévères (thrombose des veines sus hépatiques, thrombose de la veine cave, anévrysmes artériels, myocardite...) repose sur les glucocorticoïdes, à fortes doses en traitement d'attaque (bolus intraveineux de méthylprednisolone, 500 mg/j pendant 3 jours) suivis d'une corticothérapie à 1 mg/kg/j (sans dépasser 80 mg/j) d'équivalent prednisone durant 3 semaines avec une décroissance progressive (15 à 20 mg/j à 3 mois et \leq 0,1mg/kg/j à 6 mois).

Un immunosuppresseur doit être adjoint dès l'instauration du traitement, de type cyclophosphamide intraveineux (0,7 g/m² sans dépasser 1,2 g) en bolus toutes les 4 semaines ou par anticorps anti-TNF α comme l'infliximab (5 mg/kg S0, S2, S6 puis tous les 6 semaines).

L'azathioprine oral (2 mg/kg/j) ou les anticorps anti-TNF α (adalimumab ou infliximab) sont recommandés dans la prise en charge des atteintes vasculaires récurrentes.

La prise en charge chirurgicale ou endovasculaire ne doit pour autant pas être retardée si le patient est symptomatique. Il est indispensable d'instaurer une corticothérapie et un traitement immunosuppresseur avant la prise en charge chirurgicale afin de diminuer le risque de complications post-opératoires. Les complications postopératoires sont en effet significativement moins fréquentes chez les patients recevant des immunosuppresseurs. Une prise en charge multidisciplinaire dans un centre expert est indispensable pour décider du moment optimal de l'intervention. Un suivi à long terme est indispensable pour dépister les complications et les récurrences.

En cas d'anévrysmes pulmonaires et de survenue d'hémoptysie menaçante, il est important de déterminer le lieu et le mécanisme pour proposer une radiologie interventionnelle pertinente ciblée soit sur l'anévrysme pulmonaire (vasocclusion pulmonaire) soit sur l'hypervascularisation bronchique périanevrysmale (artériographie bronchique avec embolisation). La chirurgie en phase active d'hémoptysie est de très mauvais pronostic. Cette prise en charge ne peut se faire qu'en concertation multidisciplinaire et dans un centre expert.

4.3.7 Atteinte digestive

Les atteintes digestives de la MB doivent être confirmées par endoscopie et/ou imagerie. Les ulcérations digestives liées aux AINS ou d'origine infectieuse doivent être éliminées. Le

traitement des atteintes digestives associe glucocorticoïdes (0,5 mg/kg/j en traitement d'attaque) et 5-ASA ou azathioprine (2 mg/kg/j). Dans les formes sévères et/ou réfractaires, un traitement par anti-TNF α est recommandé.

En cas de forme avec atteinte digestive et diarrhée et en raison des effets secondaires fréquents de la colchicine sur le transit (diarrhée 1 à 10 %), la mise en place de la colchicine doit se discuter avec un(e) gastro-entérologue. Ce traitement pourrait par exemple être différé après contrôle de l'inflammation intestinale.

4.3.8 Traitements chez l'enfant

La prise en charge thérapeutique médicamenteuse des enfants se calque sur les recommandations adultes étant donné le faible nombre d'études réalisées chez l'enfant. Le choix des traitements sera discuté en fonction de l'âge, de la tolérance, de la commodité d'utilisation et sera le plus économe possible vis-à-vis de la corticothérapie au long cours dont les effets sont délétères à tous les âges pédiatriques. Les patients les plus complexes du fait de la sévérité de leur MB ou de situations familiales et sociales délicates devront faire l'objet d'une réunion de concertation multidisciplinaire avec les centres de référence/compétence pour guider au mieux leur prise en charge.

4.3.8.1 Traitement des manifestations cutané-muqueuses

On recommande en première intention un traitement topique pour les lésions cutanées aphteuses ou papulo-pustuleuses d'intensité mineure ou peu gênantes. En cas d'atteintes plus sévères très douloureuses et avec un retentissement fonctionnel important, des cures courtes de corticoïdes peuvent être proposées (1 mg/kg pendant un maximum de 5 jours). Si ces poussées se répètent, il faudra alors instaurer un traitement de fond pour éviter ou diminuer l'exposition chronique aux corticoïdes. La colchicine peut être prescrite à des doses entre 0,5 et 2 mg/jour selon l'âge de l'enfant. Elle n'est efficace que prise régulièrement et à doses suffisantes. Il convient de ne pas l'associer à des médicaments métabolisés par le cytochrome P450 (certains macrolides et la pristinamycine) et de ne pas la consommer en même temps que du jus de pamplemousse. Son usage au long cours nécessite de surveiller régulièrement les globules blancs et les plaquettes dont le taux peut baisser et de s'assurer qu'il n'y a pas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Le thalidomide est efficace sur les aphtes, mais le suivi du traitement est difficile chez l'enfant requérant des explorations neurologiques invasives répétées pour dépister une éventuelle neuropathie périphérique induite.

L'efficacité des anti-TNF α n'est pas clairement démontrée mais ils peuvent être indiqués en cas de résistance à la colchicine.

4.3.8.2 Traitements des manifestations articulaires

Les AINS ou la colchicine sont généralement suffisants pour traiter l'atteinte articulaire.

4.3.8.3 Traitement des atteintes oculaires

Les uvéites antérieures nécessitent des traitements corticoïdes topiques quand elles sont isolées. Le traitement des uvéites postérieures et de la vascularite rétinienne nécessite une corticothérapie initiale (réalisée en un ou plusieurs bolus de 15 mg/kg IV) relayée par une corticothérapie orale associée à un traitement immunosuppresseur (azathioprine ou méthotrexate) et/ou une biothérapie par anticorps anti-TNF α . Les atteintes sévères d'emblée nécessitent l'utilisation immédiate des anticorps anti-TNF α . L'INF- α peut être utilisé en cas de contre-indication aux biothérapies ; dans ce cas il faudra surveiller de près les effets secondaires: neutropénie, syndrome grippal avec myalgies et frissons ou syndrome dépressif majeur devant faire arrêter le traitement. La corticothérapie devra être de la plus courte durée possible afin d'éviter les complications oculaires (cataracte, glaucome) et systémiques (ralentissement staturo-pondéral).

4.3.8.4 Traitements des autres atteintes

Le traitement des autres atteintes n'est pas codifié. Il fait appel à la corticothérapie générale, à l'azathioprine et aux anti-TNF α .

Dans les atteintes parenchymateuses cérébrales, des bolus de méthylprednisolone à 30 mg/kg sans dépasser 1 g sont proposés au cours des poussées pendant 3-5 jours. Le cyclophosphamide, le méthotrexate et l'INF- α peuvent aussi être proposés en tant que traitement au long cours.

Les atteintes digestives peuvent nécessiter une mise au repos digestif, de la salazopyrine, de l'azathioprine ou des anti-TNF α et plus rarement une chirurgie de résection peut être requise.

Les thromboses veineuses sont principalement dues à l'inflammation vasculaire qui devra être traitée en premier lieu par des thérapeutiques immunosuppressives telles que la corticothérapie systémique, l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, le cyclophosphamide ou la ciclosporine. La place de l'anticoagulation est discutée et devra être préconisée au cas par cas.

4.3.9 Algorithme de traitement

Toutes les posologies indiquées sont données à titre indicatif. Pour les atteintes sévères, seul le traitement d'induction est indiqué, le traitement de maintenance doit être adapté à la réponse initiale et à la tolérance.

4.3.9.1 Objectifs

- Confort du patient et maintien socio-professionnel
- Sauvetage fonctionnel ou vital
- Prévention des poussées, complications graves et séquelles
- Limitation des effets secondaires des traitements

4.3.9.2 Acteurs

- Expertise: médecins d'adulte internistes ou rhumatologues ou pédiatres spécialisés (Centres de Référence/Compétence), ophtalmologues, dermatologues, neurologues, gastro-entérologues, chirurgiens vasculaires...
- Coordination: médecins ou pédiatres généralistes

4.3.9.3 Atteinte cutané-muqueuse

- Traitement symptomatique des aphtes ([ANNEXE 3](#))
- Corticoïdes topiques ou per-os
- Colchicine 1-2 mg/j

Réfractaire:

- Apremilast (30 mg x 2/j)
- Si échec ou intolérance : Azathioprine (2 mg/kg/j) ([Encadré 1](#)), ou anti-TNF α , ou thalidomide (50 à 100 mg/j), ou ustekinumab.

4.3.9.4 Atteinte articulaire

- Corticoïdes en infiltrations, AINS, corticoïdes oraux en cure courte
- Colchicine 1-2 mg/j

Réfractaire et/ou récidivante :

- Azathioprine (2 mg/kg/j) ([Encadré 1](#)), ou Méthotrexate (0,3 mg/kg/sem) ([Encadré 2](#)) ou anti-TNF α .

4.3.9.5 Atteinte ophtalmique

- Uvéite Antérieure isolée :
- Collyres corticoïdes +/- cycloplégiques +/- hypotonisants
- Hypopion : Corticoïdes oraux
- Mauvais pronostic (homme jeune, forme récidivante) : Azathioprine per os ([Encadré 1](#))
- Uvéite postérieure :
 - Corticothérapie générale : orale (selon la sévérité 0,5 à 1 mg/kg/j dégressive +/- bolus (500 mg/j x 3 j) + immunosuppresseurs)
- Formes peu sévères : Azathioprine (2 mg/kg/j) ([Encadré 1](#)) ou Ciclosporine (3 mg/kg/j) per os
- Formes sévères : anti-TNF α (infliximab IV, adalimumab SC) ou INF- α (roferon 3 millions d'unité x 3/semaine sous cutané)

4.3.9.6 Atteinte neurologique

- Parenchymateuse : Corticothérapie générale 1 mg/kg/j per os +/- bolus IV (500 mg/j x 3 j)

Forme grave (score de Rankin \geq 2) : Cyclophosphamide IV ([Encadré 3](#)) ou anti-TNF α (Infliximab)

Forme modérée (score de Rankin < 2) : Azathioprine per os (2 mg/kg/j) ([Encadré 1](#)) ou Méthotrexate (0,3 mg/kg/sem) ([Encadré 2](#))

Si méningite isolée : Corticothérapie générale seule en première intention

- Extra-parenchymateuse (thrombophlébite cérébrale) :

Corticothérapie générale 1 mg/kg/j per os +/- bolus IV/3 j et anticoagulation efficace +/- Azathioprine per os (2 mg/kg/j) ([Encadré 1](#))

4.3.9.7 Atteinte vasculaire

Thrombose veineuse aigüe profonde

- **Formes sévères (VC, Budd-Chiari):** Corticothérapie générale 1 mg/kg/j per os +/- bolus (500 mg/j x 3j), cyclophosphamide IV (15 mg/kg sans dépasser 1,2 g) ([Encadré 2](#)) ou anti-TNF α (Infliximab 5 mg/kg), anticoagulation efficace dont la durée est à discuter et associée au traitement anti-inflammatoire
- **Traitement spécifique du syndrome de Budd-Chiari :** traitement de l'hypertension portale, et traitement radiologique interventionnel à discuter. Sur les aspects hépatologiques, se référer à un centre expert.
- **Formes non sévères (des membres):** Corticothérapie générale 0,5 mg/kg/j per os et anticoagulation efficace.
- **Formes récidivantes:** Azathioprine per os (2 mg/kg/j) ([Encadré 1](#)) ou anti-TNF α

Atteintes artérielles

Prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires (arrêt du tabac...).

- **Formes sévères (anévrismes artères pulmonaires, aorte et/ou anévrismes multiples...)** : Corticothérapie générale 1 mg/kg/j per os +/- bolus (500 mg/j x 3 j), Cyclophosphamide IV ([Encadré 2](#)) ou anti-TNF α (Infliximab).
- **Formes moins sévères (anévrismes périphériques) :** Corticothérapie générale 0,5 à 1 mg/kg/j et Azathioprine per os (2 mg/kg/j) ([Encadré 1](#))

Si symptomatique: chirurgie ou radiologie interventionnelle toujours entourée du traitement médical immunosuppresseur. En cas d'anévrisme pulmonaire symptomatique, toujours privilégier la radiologie interventionnelle à la chirurgie.

4.3.9.8 Atteinte digestive

- Authentifier l'atteinte digestive par endoscopie et/ou imagerie.
- Eliminer des ulcérations induites par les AINS ou d'origine infectieuse.
- Corticothérapie générale 0,5 mg/kg/j et Azathioprine per os (2 mg/kg/j) ([Encadré 1](#)) ou 5-ASA.

Dans les formes sévères, indication à un traitement par anti-TNF α .

4.3.9.9 Grossesse

La colchicine n'est pas contre-indiquée et doit être poursuivie à la même posologie durant la grossesse. Dans les formes graves de MB (vasculaires, neurologiques...), la grossesse n'est pas contre-indiquée si la maladie est en rémission depuis au moins 12 mois. L'azathioprine, la ciclosporine et les anti-TNF α sont autorisés pendant la grossesse si leur poursuite est justifiée par la MB (Centre de Référence des Agents Tératogènes : www.lecrat.fr).

4.3.9.10 Contraception

Les œstrogènes sont à éviter chez les patientes présentant une MB avec atteinte vasculaire. Les progestatifs et les contraceptions mécaniques sont à privilégier.

4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)

Un projet d'éducation thérapeutique spécifique a été proposé à l'ARS en 2019 avec le soutien de l'association France maladie de Behçet. Certains programmes transversaux d'éducation thérapeutique peuvent s'adresser aux patients atteints de MB : mallette transversale développée dans les centres FAI²R abordant les thèmes de la transition, programmes concernant certains traitements (corticothérapie et immunosuppresseurs en particulier). Un de ces programmes est spécifiquement dédié aux enfants et adolescents (ETP MIRAJE).

Un annuaire des programmes ETP dans les maladies rares est disponible et mis à jour régulièrement: www.etpmaladiesrares.com.

Les soignants prenant en charge ces patients doivent les informer ainsi que leurs aidants de l'importance de la prise régulière des traitements prescrits, du risque d'un arrêt brutal de ceux-ci, des signes d'alerte évocateurs de rechute ou de complication de la MB.

4.5 Transition

Il a récemment été publié des recommandations de l'EULAR pour la transition des patients avec une maladie rhumatologique. Il est important que chaque service (pédiatrique et adulte) ait un protocole écrit sur la transition, avec un médecin coordinateur de la transition. Des consultations de transition pour l'adolescent(e) doivent être mises en place afin de permettre son autonomisation par rapport à la famille et d'aborder les points spécifiques tels que fertilité, grossesse, conseil génétique, observance thérapeutique. Un ensemble d'experts européens a créé une check list des thèmes devant être abordés lors du processus de transition pour aider les professionnels.

La transition sera préparée plusieurs années avant par le pédiatre référent, et éventuellement par une équipe d'éducation thérapeutique, avec des ateliers de transition. Il faut s'assurer que le patient connaisse bien sa maladie ainsi que ses traitements. Il est important de connaître le projet de vie du patient et de l'autonomiser : il commencera à prendre ses rendez-vous seul, il sera examiné sans ses parents dans le box de consultation.

Le médecin d'adulte doit être identifié à l'avance. Une fiche de liaison pour la transition doit être envoyée par le pédiatre pour le médecin d'adulte avant la consultation.

Il est conseillé d'effectuer une consultation commune pédiatre/médecin d'adulte. Cette consultation durera au moins 45 minutes. Elle est préparée à l'avance. Si cette consultation commune n'est pas possible à organiser, alors des consultations alternées peuvent être instaurées.

Le moment de la transition doit être bien choisi. La maladie doit être inactive, et il ne doit pas y avoir d'autres enjeux pour le patient la même année.

Le médecin d'adulte ayant été présent lors de la consultation de transition ne doit pas changer. Le pédiatre doit également rester disponible pour le patient et la famille. Le rythme des consultations doit alors être un peu plus fréquent et il faut dire au patient que le pédiatre sera tenu informé régulièrement. Tout ceci a pour but d'éviter une recrudescence de poussées, la sortie du parcours de soins ainsi que la mortalité précoce.

Tous les outils utiles durant cette phase de transition peuvent être retrouvés et téléchargés sur le site de la filière FAI²R : www.fai2r.org/transition.

4.6 Aspects socio-professionnel, scolaire et renouvellement ALD

Le retentissement socioprofessionnel ou scolaire de la maladie peut être important. Un reclassement professionnel ou une mise en invalidité peut être nécessaire. Un arrêt de travail est fréquemment indispensable durant les 6 premiers mois de traitement en cas d'association de traitement adjuvant à la corticothérapie.

En cas d'évolution vers un polyhandicap, il pourra être nécessaire de prévoir des aménagements de la vie quotidienne (domicile, véhicule, reclassement professionnel...) et d'apporter un soin particulier pour remplir la partie médicale des dossiers de demande à la MDPH.

Pour les enfants scolarisés, il est vivement recommandé d'établir un PAI (Projet d'Accueil Individualisé) auprès du Directeur de l'établissement scolaire.

En raison de la durée du traitement conventionnel et des risques prolongés de rechute qui imposent une surveillance au long cours, l'attribution de l'ALD pourra se faire par période de 5 ans renouvelable.

4.7 Recours aux associations de patients

Les associations de patients sont utiles pour aider le patient et ses proches à ne pas s'isoler en proposant une écoute et un soutien moral. Elles permettent de créer des liens entre les patients qui peuvent échanger leurs expériences. Elles peuvent améliorer le parcours de santé du patient: informations sur la pathologie, le suivi au long cours, accès au réseau de soins (centres de compétence, centres de référence, filière de santé maladies rares...) et aux services sociaux. Elles peuvent favoriser la coopération entre les patients, les soignants et l'ensemble des institutions médico-sociales et administratives.

5. Suivi

5.1 Objectifs

- S'assurer du bon contrôle de l'activité de la maladie et dépister et traiter les éventuelles rechutes et complications de la MB ;
- S'assurer de l'observance et de la décroissance du traitement chez les patients dont l'activité de la maladie est contrôlée ;
- Vérifier la tolérance du traitement ;
- Dépister les complications précoces et tardives de la maladie ou de ses traitements ;
- Accompagner l'enfant, l'adolescent et leurs familles au quotidien ;
- Assurer l'éducation thérapeutique du patient.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi est idéalement coordonné par le médecin ayant une expertise dans la MB, le plus souvent un médecin interniste ou un rhumatologue, ophtalmologiste, pédiatre ou médecin d'adulte, et par le médecin ou pédiatre généraliste qui optimisera la coordination des soins proposés. D'autres médecins spécialistes peuvent être amenés à intervenir dans le suivi des patients : dermatologue, neurologue, médecin vasculaire, gastro-entérologue. Le rôle du médecin ou pédiatre généraliste est essentiel dans l'évaluation du patient en première intention. D'autres professionnels de santé peuvent être sollicités : professionnels d'éducation thérapeutique, diététicien, infirmier diplômé d'état, kinésithérapeute, ergothérapeute, psychologue, assistant social...

5.3 Rythme et contenu des consultations

L'activité de la maladie n'est pas facile à mesurer au cours d'une MB. Ceci est notamment dû au profil évolutif des MB qui ont une évolution chronique avec notamment une aphtose et des symptômes articulaires et cutanés permanents ou récurrents. Cette symptomatologie peut être entrecoupée d'événements majeurs comme une uvéite, une thrombose ou une authentique arthrite. Il n'y a pas de marqueur biologique fiable pour aider à évaluer précisément l'activité d'une MB. Le syndrome inflammatoire biologique, comme une élévation de la protéine C réactive (CRP), est insuffisamment sensible pour pouvoir être en corrélation à une éventuelle activité à bas bruit. La fréquence du suivi dépend de la sévérité de la MB. Un suivi régulier tous les 3 à 6 mois est en général recommandé. Une consultation annuelle quand la MB est quiescente est indispensable. Dans les formes graves, les patients sont revus de manière

mensuelle au début. En pratique clinique, l'appréciation de l'activité d'une MB repose essentiellement sur des données d'interrogatoire et l'examen clinique à la recherche de signes physiques objectifs témoignant d'une maladie active. L'appréciation d'un retentissement sur la qualité de vie est essentielle pour pouvoir juger de la nécessité de faire des ajustements thérapeutiques ; elle peut être basée sur des questions simples ou des questionnaires génériques en tenant compte de l'âge, notamment le SF36, le FACIT ou les PEDsQoL. Il existe également un score de mesure de la qualité de vie spécifique pour la MB (*Behçet's disease quality of life*, BD-QoL).

Il existe plusieurs scores d'activité pour la MB qui peuvent éventuellement aider le clinicien à procéder à une évaluation complète de la maladie au cours du suivi. Ces scores, comme le «*Behçet's disease current activity index (BDCAI)*» sont construits sur la base d'une évaluation systématique des symptômes cliniques qui peuvent être observés au cours de la MB, et qui aboutit à un résultat chiffré de l'activité. À titre d'exemple, le BDCAI évalue des symptômes (tels que l'aphtose, les signes cutanés, articulaires, oculaires...) au cours des 4 dernières semaines. Le principal intérêt de ces scores est cependant de permettre de caractériser des groupes de patients dans le cadre d'études de recherche clinique ou thérapeutique. Ils ne peuvent pas se substituer à une bonne connaissance de la maladie qui est nécessaire pour décider si une manifestation fonctionnelle ou objective est à mettre sur le compte d'une MB ou non. Le «*Behçet's syndrome activity score (BSAS)*» est une mesure de l'activité d'une MB qui repose entièrement sur l'évaluation par les patients eux-mêmes.

ANNEXE 1 - Liste des centres de référence et de compétence de la filière FAI²R pour les maladies auto-immunes systémiques et pour les maladies auto-inflammatoires

| Centres de référence - sites coordonnateurs et sites constitutifs ADULTES | | | |
|---|---------------------------|--------------------|------------|
| Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest (site coordonnateur) | Lille, CHU | HACHULLA | Éric |
| Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest (site constitutif) | Brest, CHU | DEVAUCHELLE-PENSEC | Valérie |
| Centre de référence du lupus, syndrome des anticorps antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares (site coordonnateur) | Paris, AP-HP | AMOURA | Zahir |
| Centre de référence du lupus, syndrome des anticorps antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares (site constitutif) | Martinique, CHU | DELIGNY | Christophe |
| Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site coordonnateur) | Paris, AP-HP | MOUTHON | Luc |
| Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif) | Le Kremlin-Bicêtre, AP-HP | MARIETTE | Xavier |
| Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif) | Paris, AP-HP | CACOUB | Patrice |
| Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif) | Paris, AP-HP | FARGE-BANCEL | Dominique |
| Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares de l'Est et du Sud-Ouest (site coordonnateur) | Strasbourg, CHRU | MARTIN | Thierry |
| Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares de l'Est et du Sud-Ouest (site constitutif) | Bordeaux, CHU | RICHEZ | Christophe |
| Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif) | Paris, AP-HP | GRATEAU | Gilles |
| Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif) | Paris, AP-HP | SAADOUN | David |

Centres de référence - sites coordonnateurs et sites constitutifs PEDIATRIQUES

| | | | |
|---|--------------------|--------------------|-----------|
| Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site coordonnateur) | Le Kremlin Bicêtre | KONÉ-PAUT | Isabelle |
| Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif) | Montpellier, CHU | TOUITOU | Isabelle |
| Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif) | Versailles, CH | HENTGEN | Véronique |
| Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE (site coordonnateur) | Paris, AP-HP | QUARTIER-DIT-MAIRE | Pierre |
| Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE (site constitutif) | Lyon, CHU | BELOT | Alexandre |
| Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE (site constitutif) | Paris, AP-HP | MEINZER | Ulrich |

Centres de compétence pour les maladies auto-immunes et systémiques rares ADULTES

| | | | |
|--|-----------------------|---------------|-----------|
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Angers, CHU | LAVIGNE | Christian |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Amiens, CHU | DUHAUT | Pierre |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Annecy-Genevois, CH | BEREZNE | Alice |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Besançon, CHRU | MAGY-BERTRAND | Nadine |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Boulogne-sur-Mer, CHU | BATAILLE | Pierre |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Caen, CHU | AOUBA | Achille |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Clermont-Ferrand, CHU | AUMAITRE | Olivier |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Colmar, CH | KIEFFER | Pierre |

| | | | |
|--|------------------------|----------|--------------|
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Créteil, AP-HP | GODEAU | Bertrand |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Dijon, CHU | BONNOTTE | Bernard |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Tours, CHU | DIOT | Élisabeth |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Grenoble, CHU | BOUILLET | Laurence |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Guadeloupe, CHU | CORDEL | Nadège |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Ile de la Réunion, CHU | RAFFRAY | Loïc |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Limoges, CHU | FAUCHAIS | Anne-Laure |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Lyon, CHU | HOT | Arnaud |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Marseille, AP-HM | HARLE | Jean-Robert |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Montpellier, CHU | MOREL | Jacques |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Nancy, CHRU | WAHL | Denis |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Nantes, CHU | HAMIDOU | Mohamed |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Nice, CHU | FUZIBET | Jean-Gabriel |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Paris, AP-HP | UZUNHAN | Yurdagul |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Paris, AP-HP | PAPO | Thomas |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Paris, GHDCSS | ZIZA | Jean-Marc |

| | | | |
|--|--------------------|------------|-------------------|
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Paris, AP-HP | KARRAS | Georges-Alexandre |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Paris, AP-HP | FAIN | Olivier |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Paris, AP-HP | MAHR | Alfred |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Saint-Denis, CH | LHOTE | François |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Poitiers, CHU | ROBLOT | Pascal |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Reims, CHU | PENNAFORTE | Jean-Loup |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Rennes, CHU | JEGO | Patrick |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Rouen, CHU | LEVESQUE | Herve |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Saint-Étienne, CHU | CATHEBRAS | Pascal |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Toulouse, CHU | CHAUVEAU | Dominique |
| Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares | Valenciennes, CH | QUEMENEUR | Thomas |
| Centres de compétence PEDIATRIQUES | | | |
| Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE | Amiens | DJEDDI | Djamal |
| Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE | Angers | PELLIER | Isabelle |
| Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE | Belfort | LOHSE | Anne |

| | | | |
|--|------------------------|---------------|------------|
| Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE | Besançon | BALLOT-SCHMIT | Claire |
| Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE | Brest | DEVAUCHELLE | Valérie |
| Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE | Grenoble | BARBIER | Catherine |
| Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE | Marne-la-Vallée | AGBO-KPATI | Placide |
| Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE | Marseille | JURQUET | Anne-Laure |
| Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE | Montpellier | JEZIORSKI | Éric |
| Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE | Nantes | LACROIX | Sylvie |
| Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE | Orléans | TALMUD | Déborah |
| Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE | Poitiers | SOLAU-GERVAIS | Élisabeth |
| Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE | Rouen | GRALL-LEROSEY | Martine |
| Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE | Toulouse | PAJOT | Christine |
| Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE | Villefranche-sur-Saône | REMY-PICCOLO | Vanessa |

| | | | |
|--|------------------|------------|-----------|
| Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE | Martinique | HATCHUEL | Yves |
| Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE | Paris, AP-HP | WIPFF | Julien |
| Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA | Grenoble | PAGNIER | Anne |
| Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA | Lyon, CHU | BELOT | Alexandre |
| Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA | Marseille | RETORNAZ | Karine |
| Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA | Toulouse | DECRAMER | Stéphane |
| Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant | Bordeaux | PILLET | Pascal |
| Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant | Caen | DESDOITS | Alexandra |
| Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant | Clermont-Ferrand | MERLIN | Étienne |
| Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant | Dijon | BOTTOLLIER | Élodie |

| | | | |
|--|---------------|------------|------------|
| Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant | Lille | REUMAUX | Héloïse |
| Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant | Nancy | LEMELLE | Irène |
| Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant | Nîmes | TRAN | Tu-Anh |
| Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant | Reims | PIETREMENT | Christine |
| Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant | Rennes | DESPERT | Véronique |
| Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant | Saint-Étienne | STEPHAN | Jean-Louis |
| Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant | Strasbourg | TERZIC | Joëlle |
| Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant | Tours | HOARAU | Cyrille |

ANNEXE 2 – Pathologies se présentant sous la forme d'un syndrome Behçet-like avec une CRP élevée

| Nom de la maladie | Gène en cause Protéine | Transmission | Principaux signes cliniques |
|--|-----------------------------------|--|---|
| Déficit en mévalonate kinase | <i>MVK</i> MVK | Autosomique récessive | Fièvres récurrentes (5-10 jours), aphtes buccaux, adénopathies cervicales, douleurs abdominales, entérite, oligoarthritis, ataxie cérébelleuse, infections bactériennes |
| Haploinsuffisance de A20 | <i>TNFAIP3</i> A20 | Autosomique dominante | Fièvres récurrentes, aphtes buccaux et génitaux, ulcérations/abcès cutanés, uvéites surtout antérieures, entérocolite, auto-immunité et hypogammaglobulinémie variables |
| PAAND (Pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis) | <i>MEFV</i> Pyrine | Autosomique dominante | Fièvres récurrentes, aphtes buccaux, acné, pyoderma gangrenosum Hydrosadénite suppurative |
| Syndrome PFIT periodic fever, immunodeficiency, and thrombocytopenia | <i>WDR1</i> WDR1 | Autosomique récessive | Fièvres récurrentes, inflammation buccale et périanale marquée (microstomie), cellulites, thrombopénie, infections opportunistes |
| Syndrome PFAPA periodic fever, aphtosis, pharyngitis, adenitis | Pas de gène connu | NA | Fièvres récurrentes (3-8 jours), aphtes buccaux, adénopathies cervicales, douleurs abdominales |
| Maladie de Crohn | <i>NOD2/CARD15</i> NOD2/CARD15 | Autosomique récessive 10 % des Maladies de Crohn | Fièvre prolongée, aphtose bipolaire, oligoarthritis ou SPA, entérocolite |

ANNEXE 3 – Traitements locaux des aphtes douloureux

| Propriétés | Nom | Molécules | Dose | Dose max | Précautions | Durée | Action |
|---------------------------|--------------------------|---|---|--|--|-------|---|
| Antalgiques | | | | | | | |
| Gel | Pansoral pommade ou gel® | Salicylate de choline chlorure de cetalkonium | 1-4 application/j | 4/j | Enfants > 6ans, allergie aux salicylés | 5j | Antalgique antispetique Attention contient de l'alcool |
| | Aftagel® | Sulfate de zinc, lidocaïne | 1 application à renouveler si nécessaire | 2 applications/j | | 5j | Antalgique, antiseptique |
| | Pyralvex® gel | Racine de rhubarbe acide salicylique | 4 applications/j | 4 applications/j | Enfants >6ans, allergie aux salicylés | 5j | Anti-inflammatoire, antalgique |
| Solution gingivale | Pyralvex® solution | Racine de rhubarbe acide salicylique | 4 applications/j | 4 applications/j | Enfants >6ans, allergie aux salicylés | 5j | Anti-inflammatoire, antalgique |
| Cp | Aptoral® | Chlorexidine et Tétracaïne acide ascorbique | Enfant: 6-15 ans 1cp à sucer à renouveler au bout de 2h Adulte: 1cp à sucer à renouveler au bout de 2h | 3cp/j pour l'enfant et 4cp/j pour l'adulte | Enfant > 6 ans. A prendre à distance des repas ou boissons. CI femme enceinte ou allaitante pour aptoral | 5j | Antiseptique avec anesthésique local Action trophique sur le tissu conjonctif |
| | Drill® | Chlorexidine Tétracaïne | à renouveler au bout de 2h | | | | Antiseptique avec anesthésique local |
| | Lysopaïne® | Lysozymes cetylpyridinium | 1 cp à sucer à renouveler au bout de 2h | 6cp/j | >6 ans | 5j | Antiseptique et antibactérien naturel |

| Propriétés | Nom | Molécules | Dose | Dose max | Précautions | Durée | Action |
|-------------------------------|---------------------------------------|--|---|---------------------|---|-------|--|
| Protecteur/Cicatrisant | | | | | | | |
| Gel | Bloxaphte® gel junior ou adulte | Acide hyaluronique | 3 applications/j | 3 applications/j | Enfants > 30 mois | 5j | Anti-inflammatoire, anti-oedémateux, cicatrisant |
| | Borostyrol® gel | Acide hyaluronique | 3 applications/j | 3 applications/j | Enfants > 36 mois | 5j | Anti-inflammatoire, anti-oedémateux, cicatrisant |
| | Hyalugel® adulte/Ado | Acide hyaluronique | 5 applications/j | 5 applications/j | Enfants > 30 mois pour le gel Ado | 5j | Anti-inflammatoire, anti-oedémateux, cicatrisant |
| Solution gingivale | Urgo aphte filmogène® | Dérivés cellulosiques, acide carboxylique, acide minéral | 1 application avant les repas | 4x/j | Enfant > 6 ans et CI femme enceinte | 5j | Antalgique, cicatrisant, protection |
| cp | Lyso-6® | Lysozymes Pyridoxine | 1 cp à sucer à renouveler au bout de 1h | 8cp/j | > 6 ans CI si traitement par levodopa | 5j | Antibactérien naturel et cicatrisant |

| Propriétés | Nom | Molécules | Dose | Dose max | Précautions | Durée | Action |
|---|--|-------------------------|--|-------------------------------|---|----------------|----------------------------|
| Traitements locaux | | | | | | | |
| 1ère intention | ULCAR 1g ® suspension buvable en sachets | Sucralfate | 5mlx4/j (2 sachets dans 1 verre d'eau, en gargarisme 4 fois par jour (après les repas) puis recracher, ou directement sur les lésions) | 4x/j | > 14 ans | 5j | Action topique protectrice |
| 2ème intention (si aphtose sévère) Corticoïdes ou AINS | Betneval 0,1mg buccal® | bétaméthasone | Sucer lentement les comprimés, sans les croquer ni les avaler, jusqu'au délitement complet. | 5-10/j | > 6 ans. Bains de bouche. Ne pas avaler | quelques jours | Anti-inflammatoire |
| | Dermoval® | clobétasol propionate | application ponctuelle sur la muqueuse buccale | | > 6 ans. Ne pas avaler | quelques jours | Anti-inflammatoire |
| | Solupred® effervescent | Prednisolone | Adulte 60mg enfant 15mg dans 250ml d'EPPI | 3-4x/j | > 6 ans. Bains de bouche. Ne pas avaler | quelques jours | Anti-inflammatoire |
| | Aspegic | acide acétylsalicylique | 1g | 1 sachet dans 1/2 verre d'eau | > 6 ans. Bains de bouche ne pas avaler | quelques jours | Anti-inflammatoire |

| Propriétés | Nom | Molécules | Dose | Dose max | Précautions | Durée | Action |
|--|---|--|--|----------|--|-------|--------------|
| Antispetiques locaux (éviter ceux avec alcool) | | | | | | | |
| | Paroex® | Chlorexidine 0,12 % + eau purifiée | 15ml pur 2-3x/j | | > 6 ans. Garder en bouche 1minute puis recracher. Ne pas boire ni manger 30minutes après pour que le principe actif agisse | 5j | Antiseptique |
| Hygiène buccale | | | | | | | |
| Bains de bouche au bicarbonate | Solucare® | Bicarbonate de sodium 1,4 % solution | 3x/j après chaque repas | 3/j | > 6 ans. Bains de bouche et/ou nettoyage de la langue et cavité buccale avec un bâtonnet mousse. | 5j | |
| | Bicârome® | Bicarbonate de sodium 1,4 % cp | 1cp dans 60ml d'eau x 3/j après chaque repas | 3/j | > 6 ans. Bains de bouche et/ou nettoyage de la langue et cavité buccale avec un bâtonnet mousse. | 5j | |
| | Bicarbonate de Sodium Officinal® Poudre 250g | Bicarbonate de sodium 1,4 % poudre | 1 c à café dans 1/2 verre d'eau x 3/j après chaque repas | 3/j | > 6 ans. Bains de bouche et/ou nettoyage de la langue et cavité buccale avec un bâtonnet mousse. | 5j | |
| Détartrage/an et éviter: bains de buche à base d'alcool, Stick à lèvres avec glycérine qui assèchent, Bâtonnets citronnés ou solution contenant du citron, Médicaments écrasés, gélules ouvertes déposées directement dans la bouche, Aliments aphotogènes: épices, sodas, vinaigre, citron, alcool | | | | | | | |

Recommandations selon aphtes et ulcérations de Loïc Vaillant 2016

- 1- Antalgiques + traitement local
- 2- Bains de bouche antiseptiques locaux et/ou protecteurs
- 3- Traitements systémiques

ANNEXE 4 - Principaux traitements utilisés au cours de la maladie de Behçet

Encadré 1 – Modalités d'administration de l'azathioprine

L'azathioprine est administrée par voie orale à la dose de 2 mg/kg/jour en 1, 2 ou 3 prises quotidiennes, sans dépasser 200 mg/j (sur la base des essais thérapeutiques publiés) et en arrondissant à la dose multiple de 25 mg supérieure (par exemple, pour un patient de 70 kg, la dose sera de 150 mg/j). Cette dose peut être augmentée à 3 mg/kg/j par le médecin s'il le juge utile (en cas de réponse partielle à 2 mg/kg/j), en l'absence d'étude ayant prouvé une meilleure efficacité de l'azathioprine à la dose de 3 mg/kg/j cependant. La dose maximale ne devra pas excéder 200 mg/j, quel que soit le poids du malade. A l'inverse, le médecin peut diminuer la dose quotidienne de 25 mg à 50 mg en cas d'effet indésirable mineur afin d'améliorer la tolérance digestive ou hématologique du traitement. Si cela ne suffit pas et/ou si l'effet indésirable constaté est grave d'emblée, le traitement devra être définitivement interrompu.

Lors de la décision d'introduction de l'azathioprine, le médecin peut aujourd'hui s'appuyer sur des recommandations du Réseau National de Pharmacogénétique (RNGx) publiées en 2017. Une mise en garde concernant le déficit génétique en TPMT (thiopurine méthyltransférase) et le risque de développement rapide d'une myélosuppression est présente dans le RCP de l'azathioprine. Il n'y a cependant aucune recommandation pharmacogénétique dans le RCP, contrairement au RCP américain.

Le Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium et le RNGx recommandent la recherche d'un déficit en TPMT basé sur l'identification des variants alléliques TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*3B, TPMT*3C ou sur le phénotypage de la TPMT permettant la classification des individus en fonction de leur capacité métabolique et de proposer des adaptations de doses en fonction du statut TPMT.

Il n'existe cependant pas d'étude montrant qu'une adaptation des doses basées sur l'étude génotypique permettait de diminuer le risque d'événements hématologiques, en particulier au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Ainsi, la réalisation de ce test ne dispense pas de la surveillance hématologique stricte, en particulier dans les premières semaines de traitement.

La prescription concomitante d'un traitement hypouricémiant par l'allopurinol ou le febuxostat est contre-indiquée (majoration de la toxicité médullaire). Si l'allopurinol ou le febuxostat ne peut pas être interrompu, le choix devra se porter vers un autre immunosuppresseur.

L'azathioprine est habituellement prescrite pour une durée de 12 à 24 mois (durée optimale non définie).

La surveillance biologique comprendra la réalisation régulière d'un hémogramme, des plaquettes et des transaminases (ASAT ou ALAT), toutes les semaines le premier mois, puis tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois jusqu'à son arrêt.

Encadré 2 – Modalités d'administration du méthotrexate

Dans la maladie de Behçet, le méthotrexate est habituellement prescrit à la dose de 0,3 mg/kg/semaine, par voie orale ou SC. Si la tolérance clinique et biologique est satisfaisante, la dose pourra être augmentée à 20 puis 25 mg/semaine pour atteindre cette dose au bout de 4 à 6 semaines, dose qui sera maintenue jusqu'à la fin du traitement.

Une supplémentation en acide folique (de préférence à l'acide folinique plus coûteux), à la dose de 10 mg/semaine, 48 heures après la prise du méthotrexate, est nécessaire pour en réduire la toxicité potentielle, en particulier muqueuse et hépatique, et améliorer le taux de maintenance thérapeutique.

Le bilan pré-thérapeutique doit comporter : hémogramme, taux de plaquettes, enzymes hépatiques, clairance de la créatinine, radiographie du thorax.

Le rythme de surveillance après la mise en route du traitement n'est pas consensuel mais une surveillance biologique toutes les semaines pendant 1 mois, puis tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois jusqu'à son arrêt est acceptable.

Le méthotrexate est excrété par le rein, et son utilisation est déconseillée si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 ml/min, et doit être réduite en s'accompagnant d'une baisse de dose (de 7,5 à 20 mg/semaine) si le débit de filtration glomérulaire est compris entre 30 et 60 ml/min.

L'association du méthotrexate et du sulfaméthoxazole/triméthoprime augmente les risques de toxicité hématologique. Cette association est déconseillée. Si elle est prescrite, elle doit l'être avec une extrême prudence et impose une surveillance étroite. Dans cette situation, il est préférable de proposer des aérosols de 300 mg de pentamidine tous les 21-28 jours voire de l'atovaquone (750 mg x 2/jour) en prévention de la pneumocystose plutôt que le sulfaméthoxazole/triméthoprime.

Lorsque la phase de sevrage du méthotrexate est débutée, une décroissance du méthotrexate de 5 mg tous les mois est possible en fin de traitement, avant son arrêt.

Encadré 3 – Modalités d'administration du cyclophosphamide

Précautions préalables à l'administration

Une préservation de la fertilité devra être assurée, ou du moins proposée aux patients, aussi bien chez la femme en âge de procréer que chez l'homme.

Une hydratation préalable et durant la perfusion est indispensable. Elle est complétée par l'administration de Mesna (hors AMM et sans certitude de son intérêt pour des doses de cyclophosphamide $<600 \text{ mg/m}^2$ par bolus), administré durant et après la perfusion de cyclophosphamide :

- 1/3 de la dose équivalente de cyclophosphamide (en mg) par voie IV à H0,
- Puis 2/3 de la dose par voie IV à la fin de la perfusion (90^{ème} minute)
- Et 2/3 de la dose à H4, par voie orale.

Lorsque le cyclophosphamide est délivré par voie orale, le Mesna peut aussi être administré par voie orale (dose équivalente quotidienne en mg – possible hors AMM pour la voie orale).

La surveillance du traitement par cyclophosphamide repose sur la NFS et la numération plaquettaire, la créatininémie et la recherche d'une hématurie au minimum :

- Avant chaque perfusion,
- Toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois,
- Puis de façon mensuelle en cas de poursuite du traitement par voie orale.

Si les polynucléaires neutrophiles sont $<1.5 \times 10^9/\text{L}$ à la date programmée du bolus, la dose sera réduite de 25 %, voire reportée (en essayant de ne pas repousser de plus de 2 semaines le traitement, auquel cas une autre thérapeutique devra être discutée).

Schéma d'administration du cyclophosphamide

- Le schéma recommandé est le suivant : cyclophosphamide en bolus par voie IV prescrit à la dose de $0,7 \text{ g/m}^2$ tous les 28 jours, sans dépasser 1,2 g par injection.

Au décours du traitement d'induction par cyclophosphamide, un traitement d'entretien doit être débuté entre 2 et 4 semaines après le dernier bolus de cyclophosphamide, quel que soit le traitement d'entretien choisi.

ANNEXE 5 – Score de Rankin modifié

| Valeur | Symptôme |
|--------|---|
| 0 | Aucun symptôme |
| 1 | Pas d'incapacité en dehors des symptômes : activités et autonomie conservées |
| 2 | Handicap faible : incapable d'assurer les activités habituelles mais autonomie |
| 3 | Handicap modéré : besoin d'aide mais marche possible sans assistance |
| 4 | Handicap modérément sévère : marche et gestes quotidiens impossibles sans aide |
| 5 | Handicap majeur : alitement permanent, incontinence et soins de nursing permanent |

Remerciements

Nous remercions la filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI²R) pour son assistance technique et l'aide à l'édition (Alexandra WILLEMS et Hélène MAILLARD).

Conflits d'intérêt

IKP : Consultante : Novartis, Abbvie, SOBI, LFB; Honoraires : Novartis, SOBI, Pfizer, Zeste research, LFB ; Recherche : Novartis ; Frais de déplacements : UCB Pharma, Pfizer, SOBI, Novartis, Abbvie, Labcatal, Shire, Celgène, Medac.

SB : pas de lien d'intérêt à déclarer.

BB : Consultant : Allergan, Santen, Abbvie, Alimera ; Honoraires : Abbvie, Alimera.

ACD : Honoraires: Elsevier Masson.

CG : pas de lien d'intérêt à déclarer.

JG : pas de lien d'intérêt à déclarer.

GK : Frais de déplacements: SOBI, Abbvie, Roche-Chugai.

AM : Consultant : Celgène ; Honoraires : Roche-Chugai.

NN : pas de lien d'intérêt à déclarer.

MP : Consultante : Patent Valor; Recherche : Novartis.

TAT : Honoraires : Abbvie, Roche-Chugai ; Frais de déplacements : Novartis.

DS : Consultant : Abbvie, Celgene, Roche Chugai, Janssen, Medimmune; Honoraires : Abbvie, Celgene, Roche Chugai, Janssen, Medimmune; Recherche : Abbvie, Celgene, Roche Chugai, GSK , Sanofi; Frais de déplacements : Sanofi, Abbvie, Janssen.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Epidémiologie

Tugal-Tutkun I, Güney-Tefekli E, Urgancioglu M. Results of interferon-alfa therapy in patients with Behçet uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* déc 2006;244(12):1692-5.

Bodaghi B, Gendron G, Wechsler B, Terrada C, Cassoux N, Huong DLT, 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.* mars 2007;91(3):335-9.

Onal S, Kazokoglu H, Koc A, Akman M, Bavbek T, Direskeneli H, et al. Long-term efficacy and safety of low-dose and dose-escalating interferon alfa-2a therapy in refractory Behçet uveitis. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* mars 2011;129(3):288-94.

Akman-Demir G, Bahar S, Coban O, Tasci B, Serdaroglu P. Cranial MRI in Behçet's disease: 134 examinations of 98 patients. *Neuroradiology.* déc 2003;45(12):851-9.

Akman-Demir G, Serdaroglu P, Taşçi B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain J Neurol.* nov 1999;122 (Pt 11):2171-82.

Atmaca L, Boyvat A, Yalçındağ FN, Atmaca-Sonmez P, Gurler A. Behçet Disease in Children. *Ocul Immunol Inflamm.* avr 2011;19(2):103-7.

Batu ED, Sönmez HE, Sözeri B, Butbul Aviel Y, Bilginer Y, Özen S. The performance of different classification criteria in paediatric Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* déc 2017;35 Suppl 108(6):119-23.

Benamour S, Naji T, Alaoui F-Z, El-Kabli H, El-Aidouni S. [Neurological involvement in Behçet's disease. 154 cases from a cohort of 925 patients and review of the literature]. *Rev Neurol (Paris).* nov 2006;162(11):1084-90.

Bodaghi B, Gendron G, Wechsler B, Terrada C, Cassoux N, Huong DLT, 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.* mars 2007;91(3):335-9.

Cantarini L, Vitale A, Bersani G, Nieves LM, Cattalini M, Lopalco G, et al. PFAPA syndrome and Behçet's disease: a comparison of two medical entities based on the clinical interviews performed by three different specialists. *Clin Rheumatol.* févr 2016;35(2):501-5.

Demirelli S, Degirmenci H, Inci S, Arisoy A. Cardiac manifestations in Behçet's disease. *Intractable Rare Dis Res.* 2015;4(2):70-5.

Deroux A, Chiquet C, Bouillet L. Tocilizumab in severe and refractory Behçet's disease: Four cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(6):733-7.

Desbois AC, Wechsler B, Resche-Rigon M, Piette JC, Huong DLT, Amoura Z, et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet's disease. *Arthritis Rheum.* août 2012;64(8):2753-60.

Emmi G, Talarico R, Lopalco G, Cimaz R, Cantini F, Viapiana O, et al. Efficacy and safety profile of anti-interleukin-1 treatment in Behçet's disease: a multicenter retrospective study. *Clin Rheumatol.* mai 2016;35(5):1281-6.

Evereklioglu C. Ocular Behçet disease: current therapeutic approaches. *Curr Opin Ophthalmol.* nov 2011;22(6):508-16.

Fabiani C, Vitale A, Emmi G, Lopalco G, Vannozzi L, Guerriero S, et al. Interleukin (IL)-1 inhibition with anakinra and canakinumab in Behçet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol.* janv 2017;36(1):191-7.

Diagnostic et évaluation initiale

Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis.* déc 2008;67(12):1656-62.

Hatemi G, Esatoglu SN, Yurdakul S. Considerations in designing and interpreting prevalence studies for Behçet syndrome. *Pol Arch Intern Med.* 29 mars 2018;128(3):148-9.

Interlandi E, Leccese P, Olivieri I, Latanza L. Adalimumab for treatment of severe Behçet's uveitis: a retrospective long-term follow-up study. *Clin Exp Rheumatol.* août 2014;32(4 Suppl 84):S58-62.

Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, Bohlega S, Borhani-Haghighi A, Constantinescu CS, et al. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations. *J Neurol.* sept 2014;261(9):1662-76.

Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P. Neurological complications in Behçet's syndrome. *Brain J Neurol.* nov 1999;122 (Pt 11):2183-94.

Kirkali Z, Yigitbasi O, Sasmaz R. Urological aspects of Behçet's disease. *Br J Urol.* juin 1991;67(6):638-9.

Kone-Paut I, Darce-Bello M, Shahram F, Gattorno M, Cimaz R, Ozen S, et al. Registries in rheumatological and musculoskeletal conditions. Paediatric Behçet's disease: an international cohort study of 110 patients. One-year follow-up data. *Rheumatology.* 1 janv 2011;50(1):184-8.

Koné-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, Shafae N, Ozen S, Ozdogan H, et al. Clinical features of Behçet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr. avr* 1998;132(4):721-5.

Koné-Paut I. Behçet's disease in children, an overview. *Pediatr Rheumatol [Internet]*. déc 2016 [cité 15 nov 2018];14(1). Disponible sur: <http://www.ped-rheum.com/content/14/1/10>

Koné-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, Cantarini L, Cimaz R, Gattorno M, et al. Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. *Ann Rheum Dis*. juin 2016;75(6):958-64.

Kone-Paut I, Georgin-Laviallec S, Galeotti C, Rossi-Semerano L, Hentgen V, Savey L, Saadoun D, Sarrabay G, Touitou I. New data in causes of autoinflammatory diseases. *Joint Bone Spine*. 2019 Oct;86(5):554-561

Metreau-Vastel J, Mikaeloff Y, Tardieu M, Koné-Paut I, Tran T-A. Neurological Involvement in Paediatric Behçet's Disease. *Neuropediatrics*. oct 2010;41(05):228-34.

Noel N, Drier A, Wechsler B, Piette J-C, De Paz R, Dormont D, et al. Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet. *Rev Médecine Interne*. févr 2014;35(2):112-20.

Noel N, Hutie M, Wechsler B, Vignes S, Le Thi Huong-Boutin D, Amoura Z, et al. Pseudotumoral presentation of neuro-Behçet's disease: case series and review of literature. *Rheumatology*. 1 juill 2012;51(7):1216-25.

Onal S, Kazokoglu H, Koc A, Akman M, Bavbek T, Direskeneli H, et al. Long-term efficacy and safety of low-dose and dose-escalating interferon alfa-2a therapy in refractory Behçet uveitis. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. mars 2011;129(3):288-94.

Papadopoulou C, Omoyinmi E, Standing A, Pain CE, Booth C, D'Arco F, Gilmour K, Buckland M, Eleftheriou D, Brogan PA. Monogenic mimics of Behçet's disease in the young. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jul 1;58(7):1227-1238.

Penza R, Brunetti L, Francioso G, Tricarico A, Lospalluti M. Renal amyloidosis in a child with Behçet's syndrome. *Int J Pediatr Nephrol*. mars 1983;4(1):35-7.

Saadoun D, Bodaghi B, Bienvenu B, Wechsler B, Sene D, Trad S, et al. Biotherapies in inflammatory ocular disorders: Interferons, immunoglobulins, monoclonal antibodies. *Autoimmun Rev*. mai 2013;12(7):774-83.

Saadoun D, Wechsler B, Resche-Rigon M, Trad S, Le Thi Huong D, Sbai A, et al. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease. *Arthritis Rheum*. 15 avr 2009;61(4):518-26.

Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, Hamuryudan V, Ozer H, Hatemi G, et al. Pulmonary Artery Involvement and Associated Lung Disease in Behçet Disease: A Series of 47 Patients. *Medicine (Baltimore)*. janv 2012;91(1):35-48.

Siva A, Saip S. The spectrum of nervous system involvement in Behçet's syndrome and its differential diagnosis. *J Neurol.* avr 2009;256(4):513-29.

Taylor SRJ, Singh J, Menezo V, Wakefield D, McCluskey P, Lightman S. Behçet Disease: Visual Prognosis and Factors Influencing the Development of Visual Loss. *Am J Ophthalmol.* déc 2011;152(6):1059-66.

Tugal-Tutkun I, Güney-Tefekli E, Urgancioglu M. Results of interferon-alfa therapy in patients with Behçet uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* déc 2006;244(12):1692-5.

Uluduz D, Kurtuncu M, Yapici Z, Seyahi E, Kasapcopur O, Ozdogan H, et al. Clinical characteristics of pediatric-onset neuro-Behçet disease. *Neurology.* 22 nov 2011;77(21):1900-5.

Vallet H, Riviere S, Sanna A, Deroux A, Moulis G, Addimanda O, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients. *J Autoimmun.* août 2015;62:67-74.

Vallet H, Seve P, Biard L, Baptiste Fraison J, Bielefeld P, Perard L, et al. Infliximab Versus Adalimumab in the Treatment of Refractory Inflammatory Uveitis: A Multicenter Study From the French Uveitis Network. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2016;68(6):1522-30.

Prise en charge thérapeutique

Alibaz-Oner F, Karadeniz A, Ylmaz S, Balkar A, Kimyon G, Yazc A, et al. Behçet Disease With Vascular Involvement: Effects of Different Therapeutic Regimens on the Incidence of New Relapses. *Medicine (Baltimore).* févr 2015;94(6):e494.

Benezra D, Cohen E. Treatment and visual prognosis in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol.* août 1986;70(8):589-92.

Bonfioli AA, Orefice F. Behçet's disease. *Semin Ophthalmol.* sept 2005;20(3):199-206.

Chan E, Sangle SR, Coghlan JG, D'Cruz DD. Pulmonary artery aneurysms in Behçet's disease treated with anti-TNF α : A case series and review of the literature. *Autoimmun Rev.* avr 2016;15(4):375-8.

Cingu AK, Onal S, Urgancioglu M, Tugal-Tutkun I. Comparison of presenting features and three-year disease course in Turkish patients with Behçet uveitis who presented in the early 1990s and the early 2000s. *Ocul Immunol Inflamm.* déc 2012;20(6):423-8.

De Parisot A, Kodjikian L, Errera M-H, Sedira N, Heron E, Pérard L, et al. Randomized Controlled Trial Evaluating a Standardized Strategy for Uveitis Etiologic Diagnosis (ULISSE). *Am J Ophthalmol.* juin 2017;178:176-85.

Desbois AC, Wechsler B, Resche-Rigon M, Piette JC, Huong DLT, Amoura Z, et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet's disease. *Arthritis Rheum.* août 2012;64(8):2753-60.

Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol.* août 2005;50(4):297-350.

Hamuryudan V, Seyahi E, Ugurlu S, Melikoglu M, Hatemi G, Ozguler Y, et al. Pulmonary artery involvement in Behçet's syndrome: Effects of anti-Tnf treatment. *Semin Arthritis Rheum.* déc 2015;45(3):369-73.

Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* juin 2018;77(6):808-18.

International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* mars 2014;28(3):338-47.

Kaburaki T, Takamoto M, Numaga J, Kawashima H, Araie M, Ohnogi Y, et al. Genetic association of HLA-A*2601 with ocular Behçet's disease in Japanese patients. *Clin Exp Rheumatol.* août 2010;28(4 Suppl 60):S39-44.

Khairallah M, Accorinti M, Muccioli C, Kahloun R, Kempen JH. Epidemiology of Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm.* oct 2012;20(5):324-35.

Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore).* janv 2003;82(1):60-76.

Ladas JG, Wheeler NC, Morhun PJ, Rimmer SO, Holland GN. Laser flare-cell photometry: methodology and clinical applications. *Surv Ophthalmol.* févr 2005;50(1):27-47.

Saadoun D, Wechsler B, Terrada C, Hajage D, Le Thi Huong D, Resche-Rigon M, et al. Azathioprine in severe uveitis of Behçet's disease. *Arthritis Care Res.* déc 2010;62(12):1733-8.

Saadoun D, Asli B, Wechsler B, Houman H, Geri G, Desseaux K, et al. Long-term outcome of arterial lesions in Behçet disease: a series of 101 patients. *Medicine (Baltimore).* janv 2012;91(1):18-24.

Salvarani C, Pipitone N, Catanoso MG, Cimino L, Tumiati B, Macchioni P, et al. Epidemiology and clinical course of Behçet's disease in the Reggio Emilia area of Northern Italy: a seventeen-year population-based study. *Arthritis Rheum.* 15 févr 2007;57(1):171-8.

Shah SM, Spalton DJ, Taylor JC. Correlations between laser flare measurements and anterior chamber protein concentrations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* sept 1992;33(10):2878-84.

Tugal-Tutkun I. Behçet's Uveitis. *Middle East Afr J Ophthalmol.* oct 2009;16(4):219-24.

Tugal-Tutkun I. Imaging in the diagnosis and management of Behçet disease. *Int Ophthalmol Clin.* 2012;52(4):183-90.

Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol.* sept 2004;138(3):373-80.

Yang P, Fang W, Meng Q, Ren Y, Xing L, Kijlstra A. Clinical features of chinese patients with Behçet's disease. *Ophthalmology.* févr 2008;115(2):312-318.e4.

Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med.* 1 févr 1990;322(5):281-5.

Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet Lond Engl.* 5 mai 1990;335(8697):1078-80.

