



PNDS Maladie de Behçet

David Saadoun, Isabelle Kone Paut

Session PNDS FAI²R
congrès SNFMI Montpellier Juin 2019



CeRéMAIA

PNDS Maladie de Behçet



- Sous l'égide de



- Coordination bipartite:
 - Pr David Saadoun (médecine interne)
 - Pr Isabelle Kone Paut (pédiatrie)



Avec l'aide de Alexandra WILLEMS et du Dr Hélène MAILLARD

PNDS Maladie de Behçet



Groupe de travail:

Dr Stéphane BARETE, dermatologie, AP-HP La Pitié-Salpêtrière
Pr Bahram BODAGHI, ophtalmologie, AP-HP La Pitié-Salpêtrière
Pr Kumaran DEIVA, neurologie pédiatrique, MIRCEM, AP-HP CHU de Bicêtre
Dr Anne-Claire DESBOIS, médecine interne, AP-HP La Pitié-Salpêtrière
Dr Caroline GALEOTTI, rhumatologie pédiatrique, AP-HP CHU de Bicêtre
Dr Julien GAUDRIC, chirurgie vasculaire, AP-HP La Pitié-Salpêtrière
Pr Gilles KAPLANSKI, médecine interne et immunologie clinique, AP-HM, Marseille
Pr Isabelle KONE-PAUT, rhumatologie pédiatrique, AP-HP CHU de Bicêtre
Pr Alfred MAHR, médecine interne, AP-HP Saint Louis
Dr Nicolas NOEL, médecine interne, AP-HP CHU de Bicêtre
Dr Maryam PIRAM, dermatologie pédiatrique, AP-HP CHU de Bicêtre
Pr David SAADOUN, médecine interne et immunologie clinique, AP-HP La Pitié-Salpêtrière
Pr Tu Anh TRAN, pédiatre, CHU Nîmes
Pr Bertrand WECHSLER, médecine interne, AP-HP La-Pitié-Salpêtrière

Objectifs et rationnel du PNDS Behçet

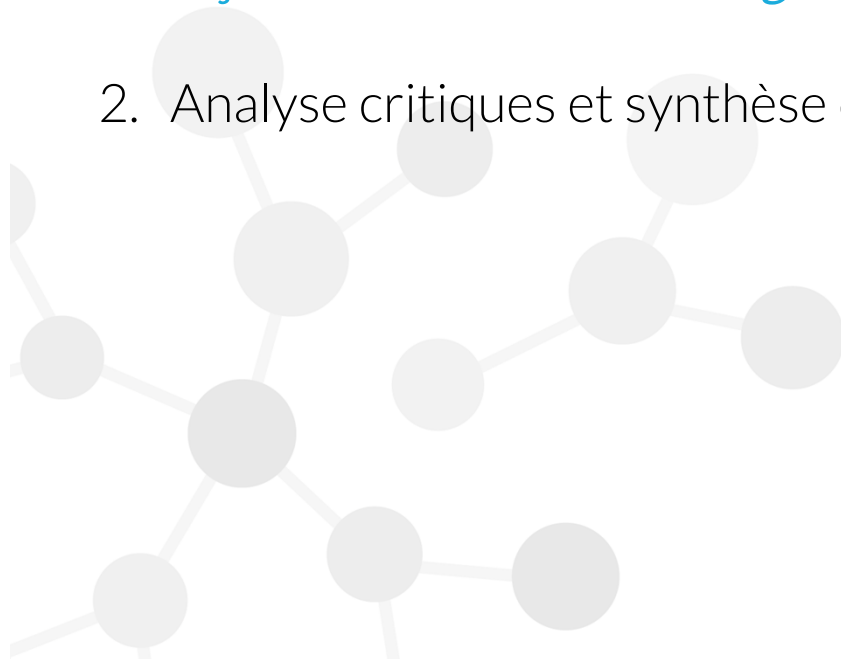


Elaboration du PNDS:

1. Identification des recommandations/ protocoles de prise en charge existants et recherche bibliographique ciblée

Identification de la bibliographie d'intérêt dans pubmed avec le terme «Behçet's» dans le titre en langue anglaise ou française

2. Analyse critiques et synthèse des données disponibles



Méthodologie

- 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

Objectifs

Principal: Optimiser et harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire.

Secondaires:

- Savoir reconnaître les symptômes évoquant une MB ;
- Se donner les moyens de confirmer le diagnostic de MB et d'écartier les diagnostics différentiels ;
- Rechercher et anticiper les éventuelles complications de la MB;
- Connaître la prise en charge de référence actuelle d'un patient atteint de MB.

Savoir reconnaître les symptômes évoquant une MB

Le diagnostic de la maladie de Behçet est clinique.

Le HLA-B51 ne doit pas être utilisé pour confirmer ou infirmer un diagnostic de maladie de Behçet.

L'aphtose buccale de la maladie de Behçet est récidivante (>3 poussées par an) et doit être objectivée par un médecin.

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.

Une aphtose péri-anale est rare et doit faire éliminer une maladie inflammatoire du tube digestif.

Savoir reconnaître les symptômes évoquant une MB

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.

L'atteinte oculaire de la MB est potentiellement grave et doit être systématiquement recherchée / L'uvéite de la maladie de Behçet n'est jamais granulomateuse.

L'uvéite antérieure isolée de la maladie de Behçet est rare.

L'uvéite de la maladie de Behçet se bilatéralise souvent dans les premières années en l'absence de traitement.

Savoir reconnaître les symptômes évoquant une MB

L'aphtose buccale ne précède pas systématiquement les atteintes sévères (oculaires, neurologiques et/ou cardiovasculaires) de la maladie de Behçet mais doit être systématiquement recherchée à l'interrogatoire.

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. Les atteintes vasculaires peuvent être multiples et associer des lésions veineuses et artérielles.

Toute céphalée fébrile au cours d'une MB doit faire éliminer une thrombophlébite cérébrale par un angio-scanner ou une angio-IRM, et réaliser une ponction lombaire.

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.

Savoir reconnaître les symptômes évoquant une MB

Une méningite aseptique accompagne fréquemment l'atteinte neurologique parenchymateuse de la maladie de Behçet.

La méningite aseptique peut être à prédominance lymphocytaire et/ou à polynucléaires neutrophiles.

Les lésions cérébrales en cas d'atteinte parenchymateuse sont localisées préférentiellement dans le tronc cérébral, les noyaux gris centraux et au niveau capsulo-thalamique.

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).

Se donner les moyens de confirmer le diagnostic de MB et d'écarter les diagnostics différentiels

Le diagnostic de MB est clinique et repose sur un faisceau d'arguments. Les critères de classification internationaux de la MB sont d'une très bonne sensibilité et spécificité.

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 |

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.

Se donner les moyens de confirmer le diagnostic de MB et d'écarter les diagnostics différentiels

En 2016, la cohorte internationale de maladie de Behçet pédiatrique PEDBD comprenant 42 centres sur 12 pays, a permis d'analyser 156 patients considérés par les experts comme ayant la maladie de Behçet sur 219 patients inclus . Ce travail a conduit à la proposition d'une classification pour le diagnostic de la MBP.

La maladie de Behçet est retenue si ≥ 3 points

| Item | Description | Valeur/Item |
|--------------------------------------|--|-------------|
| Aptose orale récidivante | Au moins 3 épisodes/an | 1 |
| Ulcération ou aptose 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 |

Se donner les moyens d'écartier les diagnostics différentiels

- 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).
- **L'haplosuffisance de A20** partage avec la MB, l'aphtose bipolaire qui est sévère et parfois délabrante et l'uvéite qui est dans la majorité des cas 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 et parfois un déficit immunitaire humoral discret.

Se donner les moyens d'écartier les diagnostics différentiels

- Les formes neurologiques posent le problème du diagnostic de sclérose en plaques, sarcoidose ou de méningo-encéphalites infectieuses.
- Une uvéite récidivante doit faire écartier la sarcoïdose, sclérose en plaques, une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) ou SPA, la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, les uvéites infectieuses ou immunologiques idiopathiques.

Se donner les moyens d'écarter les diagnostics différentiels

- L'atteinte veineuse doit faire écarter un syndrome des antiphospholipides (SAPL) et les 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, le Cogan 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).

Examens biologiques permettant d'étayer le diagnostic

- Les poussées de MB ne s'accompagnent pas habituellement de syndrome inflammatoire biologique. Une élévation de la CRP doit faire rechercher activement une atteinte vasculaire .
- Il est recommandé de réaliser un examen ophtalmologique (fond d'oeil et lampe à fente) chez tous les patients confirmés ou suspects de MB. Devant une atteinte oculaire, le bilan est souvent complété par une angiographie en cas de vascularite rétinienne et une OCT en cas d'œdème maculaire. L'OCT-angiographie est de plus en plus utilisée et sa place reste à définir exactement.

Examens biologiques permettant d'étayer le diagnostic

- L'examen de référence pour les atteintes neurologiques symptomatiques (atteinte parenchymateuse, formes pseudo-tumorales et TPC) est l'IRM cérébrale avec injection de produit de contraste et la PL.
- Une IRM médullaire pratiquée au diagnostic, en cas de symptomatologie neurologique évocatrice, permet d'évaluer l'association éventuelle avec une myélite.
- En cas d'impossibilité de réaliser une IRM, un scanner avec injection de produit de contraste doit être pratiqué.
- Lors des phases chroniques de la maladie, l'activité inflammatoire des lésions (prise de contraste) disparaît et laisse place à des lésions de démyélinisation et une atrophie du tronc cérébral qui peuvent permettre un diagnostic rétrospectif.
- Une évaluation neuropsychologique et cognitive peut être proposée au diagnostic.
- Dans les formes pseudo-tumorales, la biopsie cérébrale stéréotaxique doit être discutée en fonction de la localisation.

Examens biologiques permettant d'étayer le diagnostic

- Atteinte vasculaire:

En cas de point d'appel clinique (fièvre, de douleurs thoraciques, de dyspnée, d'hémoptysie ou de douleurs abdominales, nodules et/ou douleurs le long d'un trajet veineux) et/ou syndrome inflammatoire inexpliqué:

- Echo-doppler artério-veineux des membres
- Angio-TDM thoraco-abdomino pelvien ± Scinti V/Q
- Place du Tep-FDG à définir

- Atteinte cardiaque:

En cas de signes cardio-respiratoires clinique, ECG et/ou troponine augmentée une échographie cardiaque (péricardite, thrombus, HTAP, endocardite, dysfonction VG..) ± coroscanner ± IRM cardiaque (myocardite, fibrose)

Connaître la prise en charge de référence actuelle d'un patient atteint de MB

Les atteintes oculaires et neurologiques sont les principales causes de séquelles et de handicap de la maladie de Behçet.

Le pronostic vital peut être engagé en cas d'atteinte vasculaire sévère (anévrismes artériels pulmonaires et aortiques et syndrome de Budd- Chiari).

Connaître la prise en charge de référence actuelle d'un patient atteint de MB

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.

Toute maladie de Behçet non contrôlée doit faire rechercher un défaut d'observance thérapeutique.

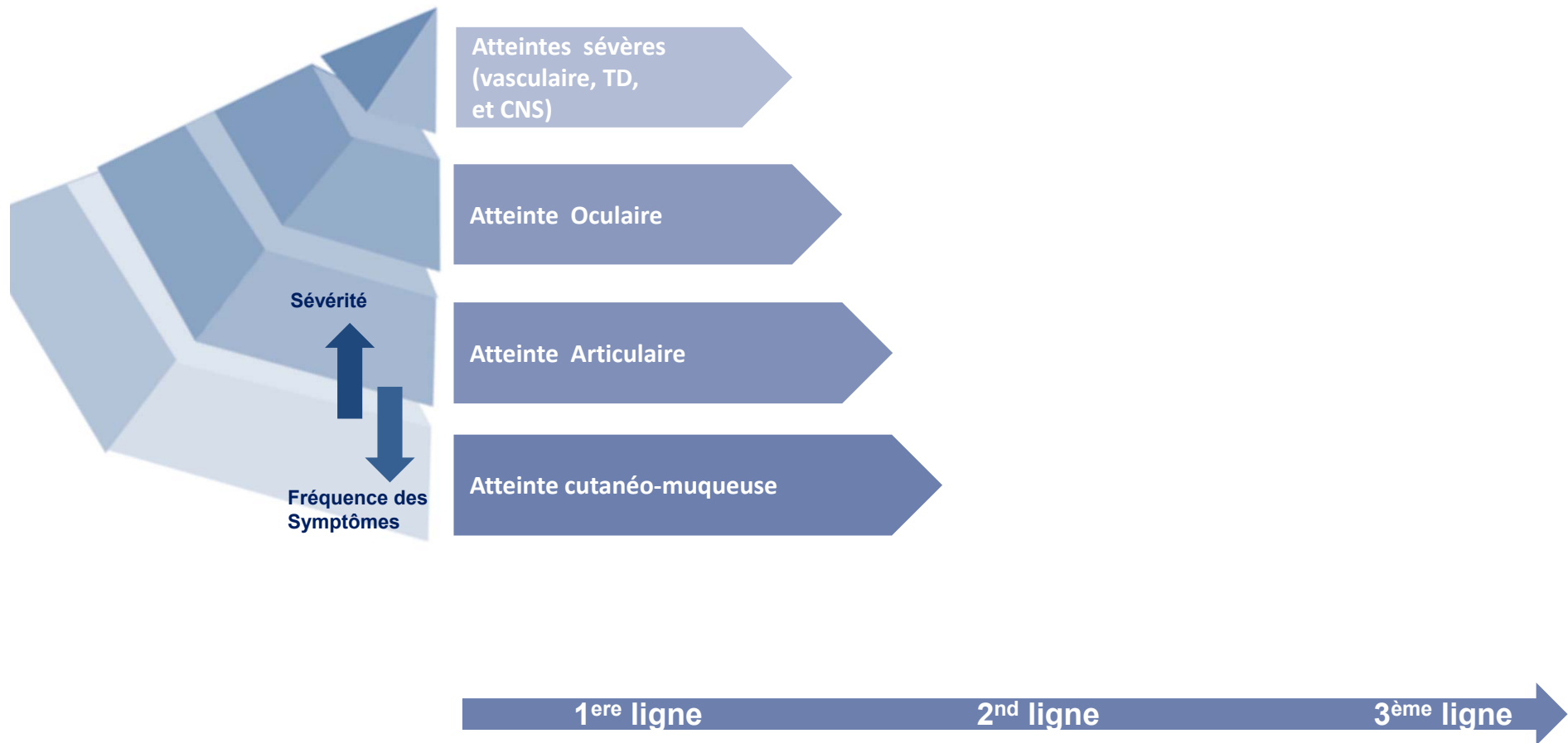
La colchicine demeure le traitement de fond de première intention de toute maladie de Behçet en raison de son efficacité sur l'atteinte cutanéomuqueuse et articulaire.

La colchicine (à la posologie de 1 à 2 mg/j) doit être poursuivie au minimum 3 à 6 mois afin de juger de son efficacité. 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.

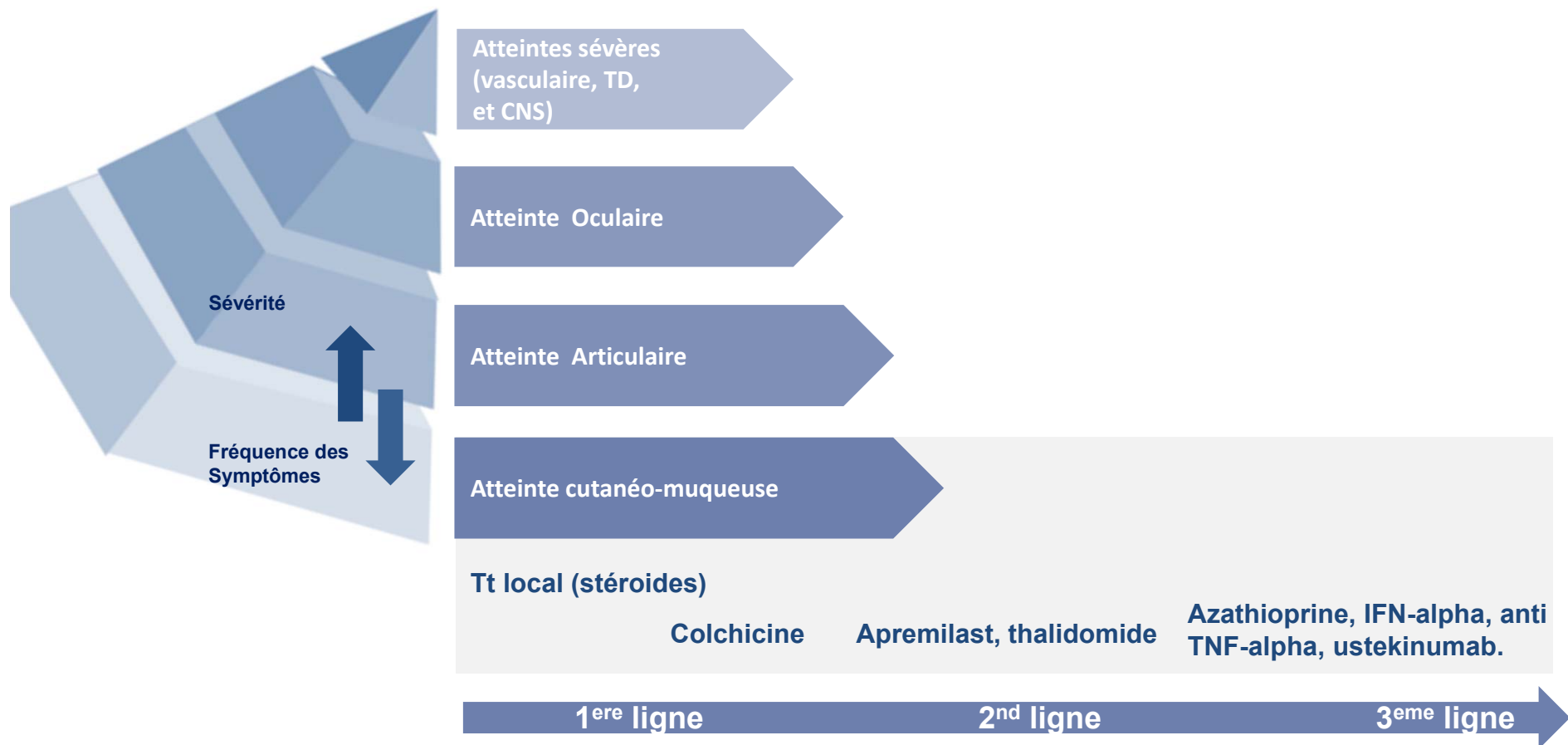
Quels sont les objectifs thérapeutiques dans la MB?

- Score d'activité global: BD current activity form (0-12), BD activity score (0-100).....
- Score d'activité spécifique d'organe:
 - Régression des lésions cutanées
 - Indice Articulaire, Indice Synovial
 - Régression inflammation oculaire, hyalite, vascularite rétinienne, œdème maculaire
 - Absence de récurrence de TVP, TVS et/ou d'anévrisme,
 - Régression des lésions SB à IRM cérébrale et Rankin ≤ 1
- Evaluation des séquelles: basse vision, rankin ≥ 2 , sd post phlébitique....
- Qualité de vie (Behçet's Disease Quality of Life scale (0 to 30))

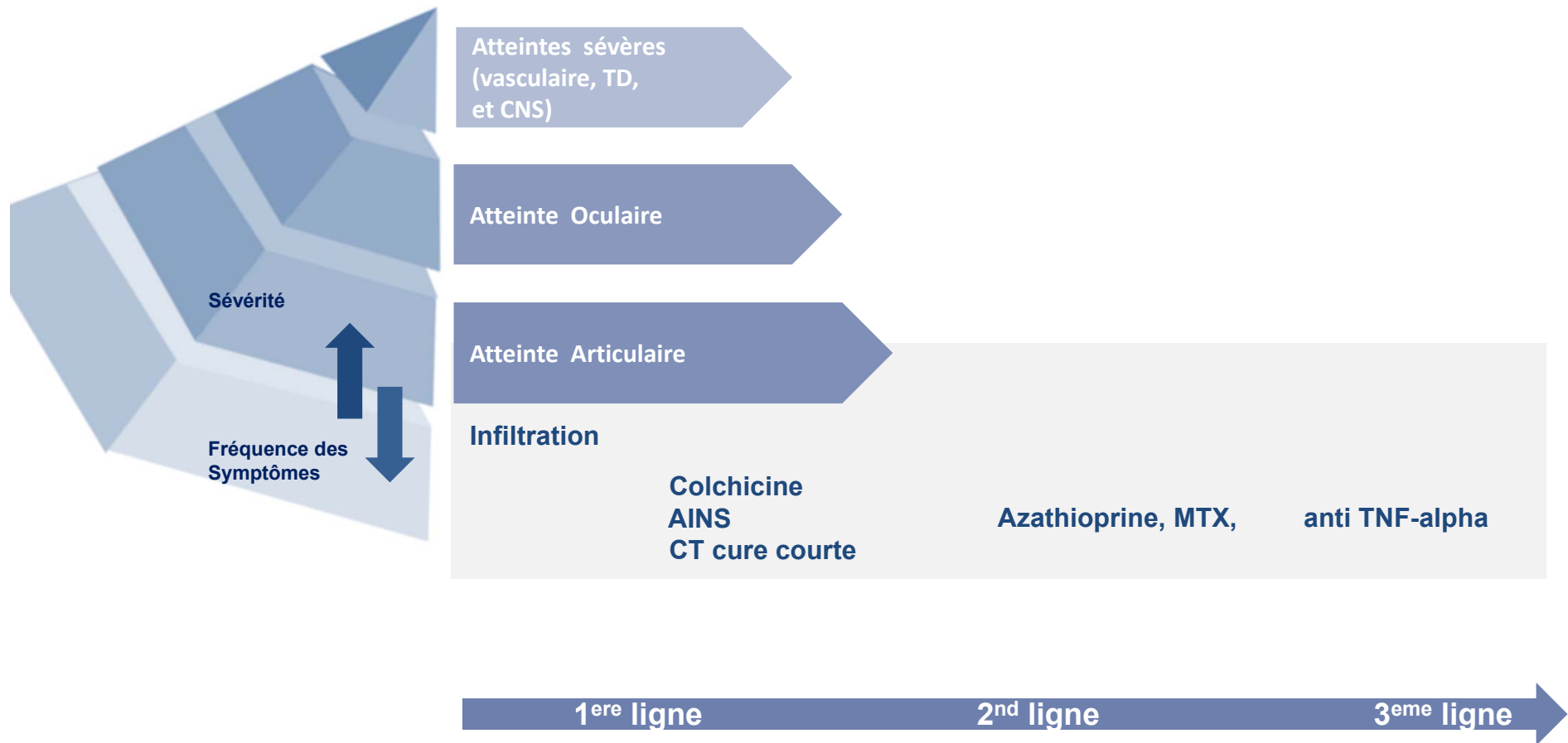
Connaître la prise en charge de référence actuelle d'un patient atteint de MB



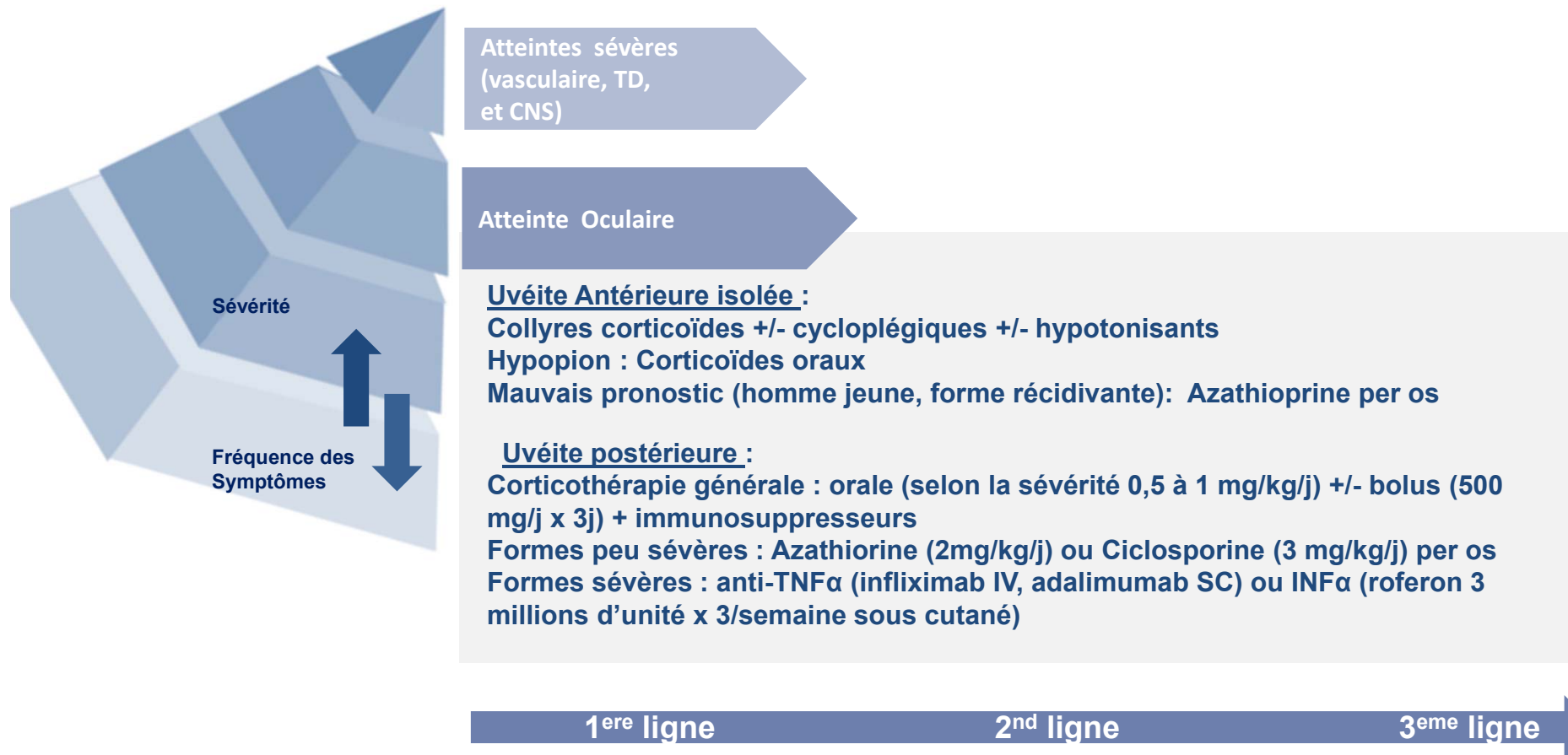
Connaître la prise en charge de référence actuelle d'un patient atteint de MB



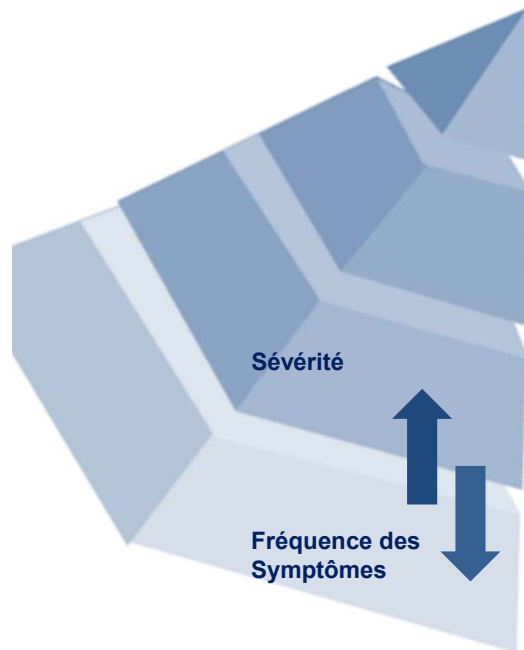
Connaître la prise en charge de référence actuelle d'un patient atteint de MB



Connaître la prise en charge de référence actuelle d'un patient atteint de MB



Connaître la prise en charge de référence actuelle d'un patient atteint de MB



Atteintes sévères (CNS)

Parenchymateuse :

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

Forme grave (score de Rankin ≥ 2) : Ciclophosphamide IV ou anti-TNF α ,

Forme modérée (score de Rankin < 2) : Azathioprine ou Méthotrexate

Si méningite isolée : Corticothérapie générale seule en première intention

Extra-parenchymateuse (thrombophlébite cérébrale) :

Corticothérapie générale 1mg/kg/j per os +/- bolus IV/3j et anticoagulation efficace (durée de 12 à 18 mois)

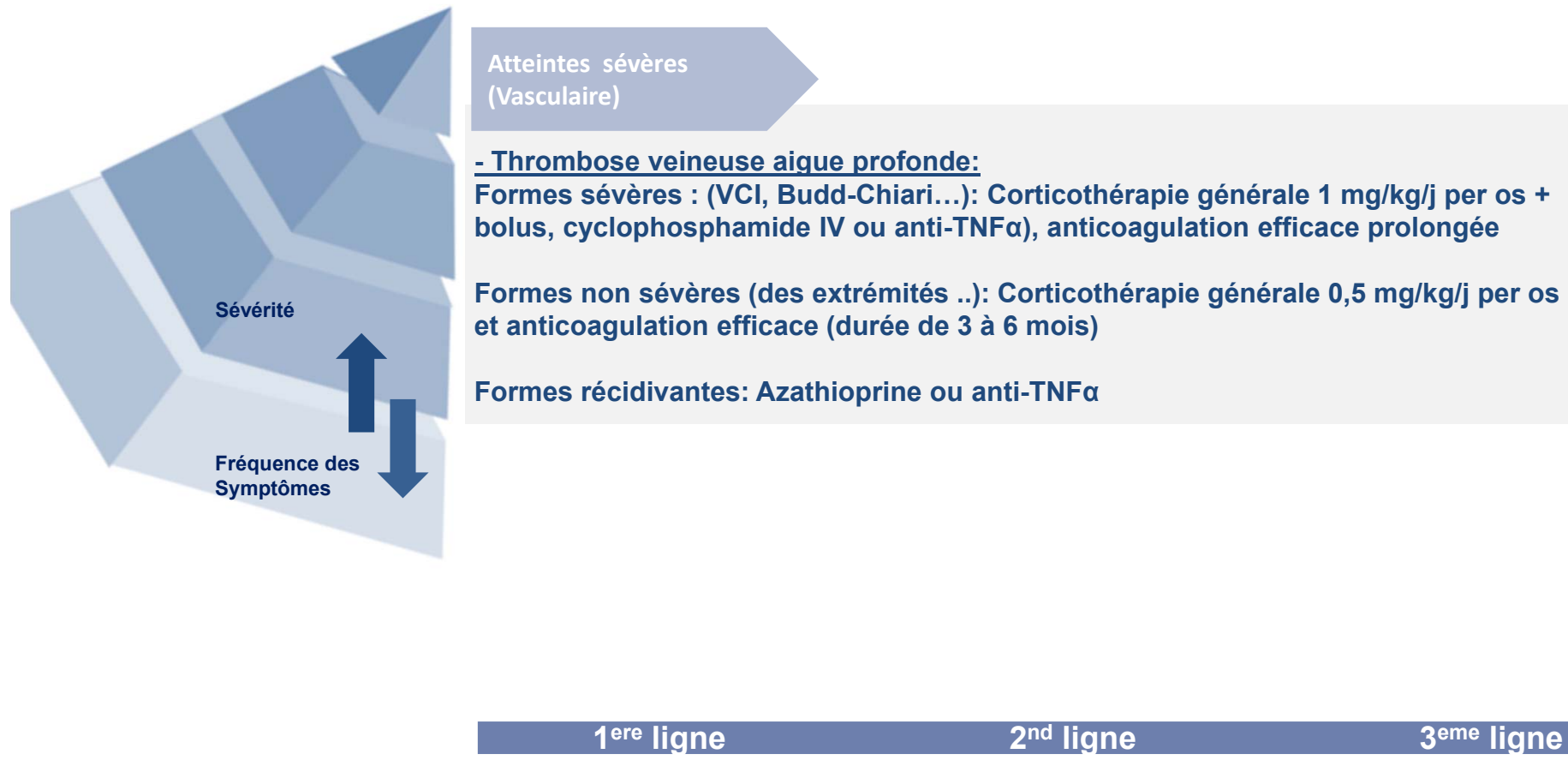
Si rechute : Azathioprine

1^{ere} ligne

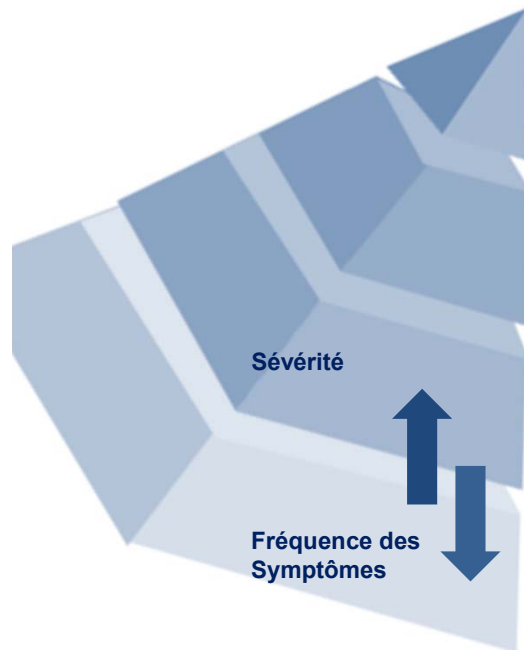
2nd ligne

3^{eme} ligne

Connaître la prise en charge de référence actuelle d'un patient atteint de MB



Connaître la prise en charge de référence actuelle d'un patient atteint de MB



Atteintes sévères
(Vasculaire)

- Atteintes artérielles:

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

Formes sévères (anévrismes AP, Aorte et/ou anévrismes multiples...):
Corticothérapie générale 1 mg/kg/j per os + bolus, Cyclophosphamide IV ou anti-TNF α .

Formes moins sévères (anévrismes périphériques) : Corticothérapie générale
0,5 mg/kg/j et Azathioprine

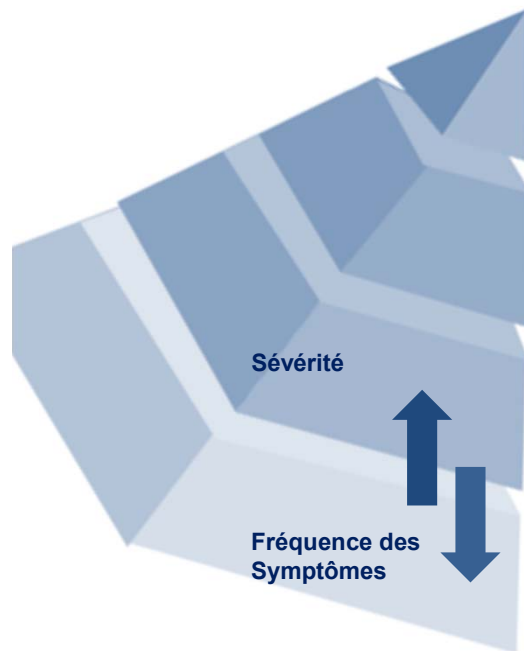
Si symptomatique: chirurgie ou radiologie interventionnelle toujours entourée
du traitement médical immunosuppresseur.

1^{ere} ligne

2nd ligne

3^{eme} ligne

Connaître la prise en charge de référence actuelle d'un patient atteint de MB



Atteintes sévères (TD)

Documenter l'atteinte digestive par endoscopie et/ou imagerie.
Éliminer des ulcérations induites par les AINS ou d'origine infectieuse.
Corticothérapie générale 0,5 mg/kg/j et Azathioprine ou 5-ASA ou thalidomide.
Dans les formes sévères, indication à un traitement par anti-TNF.

1^{ere} ligne

2nd ligne

3^{eme} ligne

Connaître la prise en charge de référence actuelle d'un patient atteint de MB

Une diminution 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 et/ou cardiovasculaire).

La maladie de Behçet est une maladie chronique qui nécessite un suivi régulier et prolongé associé à l'éducation thérapeutique.

Grossesse et MB

La colchicine (1 à 2 mg/j) est recommandée durant toute la grossesse.

Dans les formes graves de MB (vasculaires, neurologiques..), la grossesse ne peut être autorisée que 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.

MERCI

FAI2R: Alexandra WILLEMS et Dr Hélène MAILLARD

Groupe de rédacteurs:

Dr Stéphane BARETE, dermatologie, AP-HP La Pitié-Salpêtrière

Pr Bahram BODAGHI, ophtalmologie, AP-HP La Pitié-Salpêtrière

Pr Kumaran DEIVA, neurologie pédiatrique, MIRCEM, AP-HP CHU de Bicêtre

Dr Anne-Claire DESBOIS, médecine interne, AP-HP La Pitié-Salpêtrière

Dr Caroline GALEOTTI, rhumatologie pédiatrique, AP-HP CHU de Bicêtre

Dr Julien GAUDRIC, chirurgie vasculaire, AP-HP La Pitié-Salpêtrière

Pr Gilles KAPLANSKI, médecine interne et immunologie clinique, AP-HM, Marseille

Pr Isabelle KONE-PAUT, rhumatologie pédiatrique, AP-HP CHU de Bicêtre

Pr Alfred MAHR, médecine interne, AP-HP Saint Louis

Dr Nicolas NOEL, médecine interne, AP-HP CHU de Bicêtre

Dr Maryam PIRAM, dermatologie pédiatrique, AP-HP CHU de Bicêtre

Pr David SAADOUN, médecine interne et immunologie clinique, AP-HP La Pitié-Salpêtrière

Pr Tu Anh TRAN, pédiatre, CHU Nîmes

Pr Bertrand WECHSLER, médecine interne, AP-HP La-Pitié-Salpêtrière

MERCI

Groupe de relecteurs:

Pr Achille AOUBA, médecine interne, CHU Caen
Dr Marc BAYEN, médecine générale, Guesnain
Pr Patrice CACOUB, médecine interne, AP-HP La Pitié-Salpêtrière
Raphael DARBON, association France Vascularites, Blaisy-Bas
Dr Alban DEROUX, médecine interne, CHU Grenoble
Pr Brigitte GRANDEL, médecine interne, AP-HM, Marseille
Pr Mohamed HAMIDOU, médecine interne, CHU Nantes
Pr Laurent KODJIKIAN, ophtalmologie, CHU Lyon
Pr Marc LAMBERT, médecine interne, CHU Lille
Pr Dan LIPSKER, dermatologie, CHU Strasbourg
Dr Céline MARSAUD, pédiatrie, AP-HP CHU de Bicêtre
Dr François MAURIER, médecine interne, CHU Metz
Dr Isabelle MELKI, pédiatrie, AP-HP, Robert Debré
Dr Tristan MIRAULT, médecine vasculaire, AP-HP, HEGP
Dr Antoine PARROT, pneumologie, AP-HP Tenon
Dr Aurélie PLESSIER, hépatologie, AP-HP Beaujon
Dr Grégory PUGNET, médecine interne, CHU Toulouse
Dr Karine RETORNAZ, pédiatrie, AP-HM, Marseille
Dr Sophie RIVIERE, médecine interne, CHU Montpellier
Pr Karim SACRE, médecine interne, AP-HP Bichat
Pr Philippe SEKSIK, gastro-entérologie, AP-HP Saint Antoine
Pr Damien SENE, médecine interne, AP-HP Lariboisière
Pr Pascal SEVE, médecine interne, CHU Lyon
Dr Stéphanie TELLIER, pédiatrie, CHU Toulouse
Pr Benjamin TERRIER, médecine interne, AP-HP Cochin

Merci pour votre attention



Session PNDS FAI²R
congrès SNFMI Montpellier Juin 2019

