



UNIVERSITE DE LILLE FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2022 N°:

THESE POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 15 décembre 2022

Par Louise ROGER

Née le 25 Février 1997 à Lille, France

Syndrome de Behçet :

prise en charge des formes buccales en odontologie

JURY

Président : Pr. Thomas COLARD

Assesseurs Dr. Xavier COUTEL

Dr. Cécile OLEJNIK

Dr. Jordan QUERTAINMONT

Membre invité : Pr. David LAUNAY





Président de l'Université : Pr. R. BORDET

Directrice Générale des Services de l'Université : M-D. SAVINA

Doyen UFR3S : Pr. D. LACROIX

Directrice des Services d'Appui UFR3S : G. PIERSON

Doyen de la faculté d'Odontologie – UFR3S : Pr. C. DELFOSSE

Responsable des Services : M. DROPSIT

Responsable de la Scolarité : G. DUPONT

PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTE.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

K.AGOSSA Parodontologie

P. BEHIN Prothèses

T. COLARD Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux

C. DELFOSSE Doyen de la faculté d'Odontologie – UFR3S

Odontologie Pédiatrique

E. DEVEAUX Responsable du Département de Dentisterie Restauratrice

Endodontie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

T. BECAVIN Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux

A. BLAIZOT Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie

Légale.

P. BOITELLE Responsable du Département de Prothèses

F. BOSCHIN Responsable du Département de Parodontologie

E. BOCQUET Responsable du Département d'Orthopédie Dento-Faciale

C. CATTEAU Responsable du Département de Prévention, Epidémiologie,

Economie de la Santé, Odontologie Légale.

X. COUTEL Biologie Orale

A. de BROUCKER Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux

M. DEHURTEVENT Prothèses
T. DELCAMBRE Prothèses

F. DESCAMP Prothèses

M. DUBAR Parodontologie

A. GAMBIEZ Dentisterie Restauratrice Endodontie

F. GRAUX Prothèses

C. LEFEVRE Prothèses

M. LINEZ Dentisterie Restauratrice Endodontie

T. MARQUILLIER Odontologie Pédiatrique

G. MAYER Prothèses

L. NAWROCKI Responsable du Département de Chirurgie Orale

Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille

C. OLEJNIK Responsable du Département de Biologie Orale

P. ROCHER Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux

L. ROBBERECHT Dentisterie Restauratrice Endodontie

M. SAVIGNAT Responsable du Département des Fonction-Dysfonction, Imagerie,

Biomatériaux

T. TRENTESAUX Responsable du Département d'Odontologie Pédiatrique

J. VANDOMME Prothèses

| Réglementation de pre | ésentation du | ı mémoire (| de | Thèse |
|-----------------------|---------------|-------------|----|-------|
|-----------------------|---------------|-------------|----|-------|

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

Monsieur le Professeur Thomas COLARD,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Réhabilitation Orale

Département Sciences Anatomiques

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur au Muséum National de l'Histoire Naturelle en Anthropologie Biologique

Chargé de mission Recherche

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, et c'est pour moi à la fois un privilège et un plaisir.

Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements pour le temps que vous m'avez consacré et surtout, pour votre investissement conséquent à la Faculté de Chirurgie Dentaire.

Monsieur le Docteur Xavier COUTEL,

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université de Lille (Biologie Orale)

Master « Sciences, Technologies, Santé mention « Biologie cellulaire, Physiologie et Pathologies » - Spécialité « Biologie, Biomorphologie, Bio ingénierie du squelette » (Paris Descartes)

Je vous remercie pour vos précieux conseils, pour votre aide
et votre écoute dans la rédaction de ce travail
et ce, malgré les contraintes rencontrées que vous connaissez.

Ce fut un plaisir de travailler à vos côtés,
et j'espère sincèrement que notre collaboration est à la hauteur de vos espérances.

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK,

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université de Lille2

Responsable du Département de Biologie Orale

Chargée de mission PASS - LAS

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter spontanément de siéger au sein de ce jury et j'en suis profondément heureuse.

A défaut de vous avoir comme directrice de thèse, j'espère que vous trouverez ici l'expression de ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

Monsieur le Docteur Jordan QUERTAINMONT,

Chef de Clinique des Universités – Assistant Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Chirurgie Orale et Implantologie

Docteur en Chirurgie Dentaire

Diplôme d'Etudes Spécialisées en Médecine Bucco-Dentaire

Ancien Interne des Hôpitaux de Lille

Attestation Universitaire soins dentaire sous sédation consciente au MEOPA

Diplôme Universitaire Clinique d'Implantologie Orale

Lauréat du Prix de thèse catégorie Culture – Sciences Humaines – Contexte professionnel de l'Association Dentaire Française

Merci d'avoir été présent pour l'introduction de ma vie étudiante via la Faluche,
et pour son point final qu'est cette soutenance.

Je te suis profondément reconnaissante pour les conseils et enseignements
prodigués le long de mon cursus universitaire,
et j'espère que tu trouveras dans ce travail l'expression de mon plus sincère respect.

Table des matières

| INTRODUC | CTION | 13 |
|----------|---|----|
| 1. POSER | R LE DIAGNOSTIC | 17 |
| 1.1. S | Signes cliniques | 17 |
| 1.1.1. | Muqueux | 17 |
| 1.1 | .1.1. Muqueuse buccale | 17 |
| 1.1 | .1.2. Muqueuse génitale | 23 |
| 1.1.2. | Cutanés | 24 |
| 1.1.3. | Vasculaires | 25 |
| 1.1 | .3.1. Atteinte veineuse | 26 |
| 1.1 | .3.2. Atteinte artérielle | 26 |
| 1.1.4. | Oculaires | 28 |
| 1.1.5. | Neurologiques | 29 |
| 1.1.6. | Intestinaux | 30 |
| 1.1.7. | Articulaires | 32 |
| 1.1.8. | Autres | 33 |
| 1.2. | Classifications | 34 |
| 1.3. S | Score | 36 |
| 1.4. E | xamens complémentaires | 39 |
| 1.4.1. | Radiologiques | 39 |
| 1.4.2. | Biologiques | 39 |
| 1.4.3. | Génétiques | 39 |
| 1.4.4. | Autres examens paracliniques | 44 |
| 1.5. S | Syndrome de Behçet pédiatrique | 45 |
| 1.6. | Diagnostics différentiels | 48 |
| 1.6.1. | Uvéite infectieuse | 48 |
| 1.6.2. | Polychondrite récidivante et syndrome MAGIC | 49 |
| 1.6.3. | Sarcoïdose | 50 |
| 1.6.4. | Syndrome des antiphospholipides | 51 |
| 1.6.5. | Artérite de Takayasu | 51 |
| 1.6.6. | Maladie de Crohn | 52 |
| 1.6.7. | Rectocolite hémorragique | 53 |
| 1.6.8. | Sclérose en plaques | 54 |
| 1.6.9. | Lupus | 55 |

| | | 1.6.1 | .0. | Virus de l'herpès | 56 |
|----|----|-------|------|---|----|
| 2. | | PRIS | E EN | N CHARGE ET TRAITEMENT | 59 |
| | 2. | 1. | Tra | itement général | 59 |
| | | 2.1.1 | | Colchicine | 59 |
| | | 2.1.2 | | Glucocorticoïdes | 61 |
| | | 2.1.3 | | Immunosuppresseurs | 61 |
| | | 2.1.4 | | Biothérapies | 64 |
| | 2. | 2. | Tra | itement local en odontologie | 69 |
| | | 2.2.1 | | Traitement de première intention | 69 |
| | | 2.2.2 | | Traitement de seconde intention | 69 |
| | | 2.2.3 | | Aphtose réfractaire | 70 |
| | 2. | 3. | Ges | stion des risques par le chirurgien-dentiste | 74 |
| | | 2.3.1 | | Risques buccaux | 74 |
| | | 2. | 3.1. | Risque carieux et parodontal | 74 |
| | | 2. | 3.1. | 2. Modifications salivaires | 75 |
| | | 2. | 3.1. | 3. Risque dermatologique | 77 |
| | | 2. | 3.1. | 4. Risque érosif | 77 |
| | | 2.3.2 | | Risques médico-chirurgicaux | 78 |
| | | 2. | 3.2. | 1. Risque allergique et médicamenteux | 78 |
| | | 2. | 3.2. | 2. Risque infectieux | 81 |
| | | 2. | 3.2. | 3. Risque hémorragique | 82 |
| | | 2.3.3 | ·. | Recommandations aux patients en cabinet dentaire | 82 |
| | 2. | 4. | Pro | onostic et suivi | 84 |
| | | 2.4.1 | | Pronostic | 84 |
| | | 2.4.2 | | Objectifs du traitement et moyens d'évaluation de l'évolution du syndrome . | 85 |
| | | 2.4.3 | | Situations d'urgence | 87 |
| 3. | | PERS | PEC | CTIVES DE RECHERCHES | 88 |
| | 3. | 1. | Inte | erleukine 32 | 88 |
| | 3. | 2. | Мо | pnocytes C1q-high | 89 |
| | 3. | 3. | Mic | crobiote intestinal | 90 |
| | 3. | 4. | Gèr | ne HSP65 | 91 |
| | 3. | 5. | Ant | ti-TNFα | 92 |
| | 3. | 6. | Syn | ndrome de Behçet et Covid-19 | 93 |
| CC | N | ICLUS | ION | N | 94 |

| BIBLIOGRAPHIE | 95 |
|--|-----|
| TABLE DES ILLUSTRATIONS | 104 |
| INDEX DES TABLEAUX | 106 |
| ANNEXES | 107 |
| Annexe 1 : Synthèse à destination du médecin traitant, extraite du Protocole National Diagnostic et de Soins sur le syndrome de Behçet, 2019 | |
| Annexe 2 : Score de RANKIN modifié | 109 |
| Annexe 3 : Identification des risques en odontologie chez un patient atteint d'un syndrome de Behçet | 110 |

INTRODUCTION

La première description du syndrome de Behçet a probablement été faite par Hippocrate il y a 2500 ans, dans son œuvre «Epidemion» (3ème livre) (1). Il y décrit une maladie endémique de l'Asie mineure, caractérisée par «des ulcérations aphteuses», des «défluxions des parties génitales» et une «atteinte ophtalmique aqueuse de caractère chronique faisant perdre la vue à de nombreuses personnes» (2). Le syndrome de Behçet est l'une des nombreuses théories modernes à la mort brutale de l'empereur romain Claude en 54 à Rome, bien que l'hypothèse de l'empoisonnement par son épouse Agrippine soit largement privilégiée (3).

Il s'écoule ensuite plusieurs siècles avant que cette maladie ne soit évoquée à nouveau, puisque c'est au 20^{ème} siècle seulement que Hulusi Behçet (1889-1948) (4), dermatologue turc, s'intéresse entre 1924 et 1936 à trois patients présentant une inexplicable triade de symptômes associant hypopion (suppuration intraoculaire), aphtose buccale et génitale. Il soupçonne d'abord une infection dentaire comme cause, puis une étiologie virale et en 1937, il donna son nom au syndrome (5).

Après de nombreuses publications d'Hulusi Behçet, la littérature médicale reconnaît la maladie de Behçet comme un syndrome à part entière (6).

Elle est parfois dénommée maladie d'Adamantiadès-Behçet, en référence à l'ophtalmologue grec Adamantiadès qui décrivit cette affection en 1931 (donc 6 ans auparavant) face à un patient présentant une uvéite à hypopion, des ulcérations buccales et génitales, une phlébite et une hydarthrose des genoux. Son hypothèse est une étiologie staphylococcique.

En France, le dermatologiste A. Touraine décrit en 1941 un cadre nosologique nouveau intitulé « l'aphtose », où il décrit quatre formes cliniques dans un article publié en 1955 (« Aphtose - Données récentes et synthèse »). Dans cette publication, quelques lignes sont consacrées à Behçet : « Les manifestations se combinent de la manière la plus variée ; la plus connue réunit

une iritis récidivante à hypopion aux aphtoses buccogénitales, c'est 'le syndrome de Behçet' qui n'est qu'une forme clinique de l'aphtose » (6)¹.

En France, on a distingué pendant longtemps et jusqu'aux années 1970, la grande aphtose de Touraine du syndrome de Behçet en fonction de la présence ou non d'une uvéite (7).

La dénomination « maladie de Behçet » ne s'imposa de façon définitive qu'après l'organisation d'un symposium international à Istanbul en 1977 (où les médecins grecs étaient absents, sur fond de conflit politique) (8).

Cependant, le terme de maladie est un abus de langage puisque par définition, une maladie a une étiologie connue. Or à ce jour, aucune étiologie concluante n'a été scientifiquement établie : il convient donc de le caractériser de syndrome de Behçet, et non de maladie ² (9).

Le syndrome de Behçet est une vascularite primitive et systémique : il s'agit d'une pathologie inflammatoire affectant les vaisseaux sanguins du corps humain, artériels comme veineux, et ce, peu importe la taille desdits vaisseaux. C'est un syndrome rare, chronique et récidivant. Il est non contagieux (10–13).

La pathologie a comme symptomatologie principale l'apparition d'une aphtose buccale récidivante : il est donc important de savoir la reconnaître, la dépister et la traiter en cabinet dentaire. Cette affection se manifeste par une atteinte des muqueuses, en particulier par des ulcérations buccales et génitales. On retrouve aussi des lésions cutanées, des manifestations oculaires, neurologiques, articulaires ou digestives ; une fatigue intense y est également associée (11,14,15).

Il débute généralement entre 20 et 30 ans et touche autant les hommes que les femmes ; cependant, les hommes présentent souvent des formes plus aiguës du syndrome. Rares sont les manifestations de ce syndrome dès l'enfance, elles existent néanmoins (11).

-

¹ La maladie de Behçet – Angio Behçet, Mémoire de fin d'études présenté en 2019 par MESTEFTAH Nour El houda, GHENNOU Sarra, KHOLKHAL Nour El houda, TIRES Imen

² Définitions du LAROUSSE

Histologiquement, le syndrome de Behçet présente un tableau anatomopathologique non pathognomonique classique d'un syndrome inflammatoire, caractérisé par une infiltration de lymphocytes et de neutrophiles dans les organes touchés (2,9).

La prévalence du syndrome de Behçet, qui correspond au nombre de cas du syndrome dans une population à un moment donné englobant aussi bien les cas nouveaux que les cas anciens, est de 1 à 9 / 100 000 à l'échelle mondiale. On retrouve en Europe une prévalence comprise entre 1/40 000 à 1/100 000 cas selon les pays. Son incidence en France est de 7/100 000 (16,17).

En termes de localisation, ce syndrome est surtout rapporté chez les populations vivant dans les régions de la route de la soie, avec un pic de cas recensés en Turquie où on relève une prévalence supérieure à 1/1000 (**Figure 1**) (1).

Les cas les plus souvent décrits en Europe se situent dans le bassin méditerranéen. A contrario, on trouve peu de cas sur le continent américain.

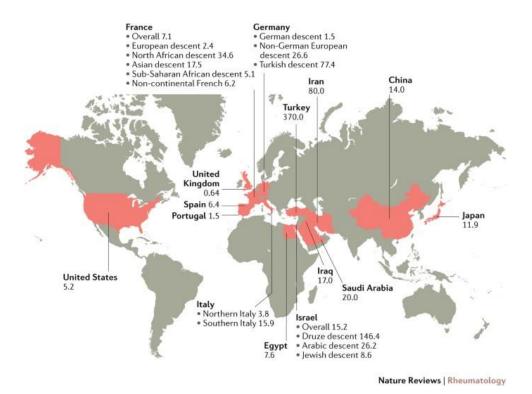


Figure 1 : Prévalence du syndrome de Behçet dans le monde pour 100000 habitants (données de 2017) (18)

Les hypothèses étiologiques sont nombreuses : diverses publications évoquent tour à tour des prédispositions génétiques, des troubles auto-inflammatoires, des antigènes d'origine virale (herpès) ou bactérienne (streptocoques), etc.

Le gène HLA-B51 est celui le plus souvent mis en cause dans le syndrome de Behçet, en particulier dans les pays asiatiques. Mais il n'est pas retrouvé chez tous les patients : dans les pays occidentaux, seuls 13% des patients avec un syndrome de Behçet sont porteurs de cet allèle.

Le syndrome de Behçet présentant de multiples symptômes touchant plusieurs appareils fonctionnels du corps humain, son diagnostic est donc difficile à établir et source d'errance diagnostique pour les patients atteints (11). Cette errance peut provoquer une aggravation des symptômes généraux et bucco-dentaires et alourdir le pronostic du patient.

Pour faire face au retard de diagnostic, la Haute Autorité de Santé a demandé l'élaboration d'un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) (19). Il a été publié en 2019. Une actualisation du PNDS doit être évaluée au minimum tous les 5 ans (10). Les dernières publications sur le sujet mettent l'accent sur l'importance de l'aphtose buccale lors de la recherche de ce syndrome (20).

L'objectif de ce travail de thèse est d'actualiser les données sur le syndrome de Behçet suite à la publication d'un premier PNDS, d'informer le chirurgien-dentiste du tableau clinique complexe de ce syndrome et de discuter les aspects en particulier oraux de la prise en charge pluridisciplinaire.

Pour répondre à cette question, nous allons au travers d'une approche bibliographique détailler les différents symptômes du syndrome de Behçet et hypothèses étiopathogéniques ainsi que ses modalités de traitement afin d'optimiser la prise en charge du patient.

1. POSER LE DIAGNOSTIC

Le diagnostic du syndrome de Behçet est purement **clinique**. Le syndrome évolue par poussées entrecoupées de phases de rémission : il est **récidivant**. Le tableau clinique complexe et multisystémique a fait l'objet de réévaluations afin de déterminer quels étaient les symptômes à prendre en compte et d'éliminer les nombreux diagnostics différentiels ; le diagnostic se pose grâce à un score d'évaluation des manifestations cliniques du patient, détaillées ci-dessous.

1.1. Signes cliniques

1.1.1. Muqueux

1.1.1.1. Muqueuse buccale

1.1.1.1.1. Généralités

Les aphtes constituent généralement le **premier symptôme** du syndrome de Behçet à apparaître (21). Chez les personnes porteuses du syndrome de Behçet, la prévalence de l'aphte atteint **98%**, ce qui en fait le signe principal de ce syndrome (10,15).

Dans la population générale, la prévalence de l'aphte varie de 2 à 50% et va toucher préférentiellement les femmes, les personnes d'origine caucasienne et les non-fumeurs, le tabagisme induisant une kératinisation de la muqueuse orale rendant les fumeurs moins sensibles aux irritations.³

L'aphtose buccale ne précède pas nécessairement les atteintes sévères du syndrome de Behçet que nous détaillerons plus loin, mais elle doit être systématiquement recherchée à l'interrogatoire.

L'aphte se définit comme une ulcération superficielle de la muqueuse, à bords nets, à fond jaune beurre frais, entourée d'une aréole érythémateuse et donnant une douleur à type de cuisson ou de brûlure. Il vient du grec «aphti» signifiant «mettre le feu à» ou «brûlure» (22).

Une aréole est une zone rougeâtre circonscrivant un point enflammé.

-

³ Thèse Aphtes et Pathologies associées, Dr PEENAERT Mélanie, 24 fev 2017

Un érythème est une lésion rougeâtre des téguments, disparaissant à la vitropression.

Une ulcération est une plaie creusante déterminant une perte de substance douloureuse, entourée d'une zone inflammatoire.

Lorsque l'aphte est multiple et récidivant (au moins deux poussées par an), on parle alors d'aphtose ou de stomatite aphteuse récidivante.

Il est de forme ronde ou ovalaire et a généralement une taille comprise entre 1mm et 1cm.

Les aphtes sont habituellement bénins, mais ils sont très douloureux et peuvent s'avérer invalidants : selon leur nombre et leur importance, les aphtes peuvent gêner considérablement la nutrition. La douleur ressentie est généralement disproportionnée en comparaison à la taille de la lésion.

Les aphtes banals sont présents dans la cavité buccale pendant 1 à 2 semaines sans adénopathies.

On les retrouve préférentiellement sur le revêtement interne des lèvres ou des joues, sur les faces ventrale et latérale de la langue, mais aussi sur le plancher de la bouche, le palais mou ou encore l'oropharynx (Figures 2 à 9).



Figure 2 : Aphtes labiaux



Figure 3 : Aphtes labiaux chez un patient avec un syndrome de Behçet (1)

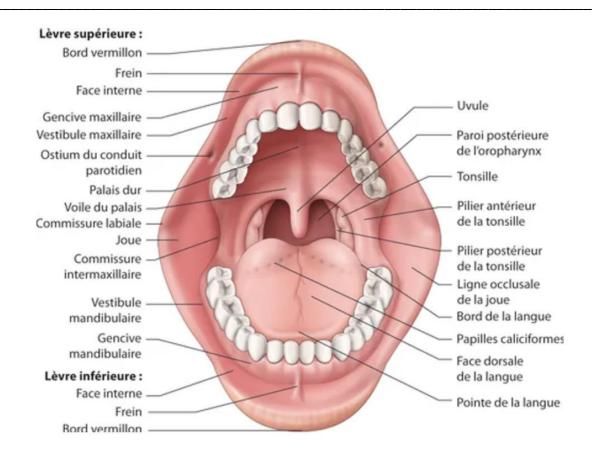


Figure 4 : Schéma de l'anatomie de la cavité buccale



Figure 5 : Aphtes oro-pharyngés



Figure 6 : Aphtes de l'uvule et de l'oropharynx





Figure 7 : Aphtes palatins

Figure 8 : Aphte vestibulaire

Parmi les facteurs de survenue d'aphtes, on note les traumatismes locaux, le stress, le manque de sommeil, le tabac, les hormones (en particulier celles liées au cycle menstruel), les allergies alimentaires, les carences nutritionnelles et la prise de certains médicaments.

Dans le cadre d'un syndrome de Behçet, on observe une **aphtose buccale récidivante**. La notion de récidive est actée au-delà de trois poussées aphteuses par an, et non deux comme une aphtose buccale récidivante classique. Ils sont similaires à des aphtes banals retrouvés dans une aphtose vulgaire.



Figure 9 : Multiples aphtes au palais d'un patient tunisien porteur du syndrome de Behçet

1.1.1.1.2. Histopathologie

On distingue trois types de muqueuses buccales :

- La muqueuse masticatoire, recouvrant le palais dur et les gencives, kératinisée ;

- La muqueuse bordante tapissant les lèvres, les joues, le plancher, la face ventrale de la langue et le palais mou : les aphtes touchent en général cette muqueuse non kératinisée et non adhérente au plancher sous-jacent ;

- La muqueuse spécialisée se limite à la face dorsale de la langue, kératinisée.

La cavité buccale est tapissée d'une muqueuse malpighienne : elle est constituée d'un épithélium pavimenteux, stratifié et d'un chorion.

L'ulcération buccale est une perte de substance muqueuse, dépassant la membrane basale (touchant l'épithélium et le chorion) (23). L'aphte n'est qu'une forme particulière d'ulcération de la muqueuse buccale. L'érosion, plus superficielle, n'atteint que l'épithélium.

La formation d'un aphte se fait en quatre étapes (selon Stanley, 1972) :

- La phase prodromique, qui apparaît en 24 heures, est marquée par une sensation de picotements ou de brûlures. Elle est douloureuse mais on n'observe pas encore de signe au niveau de la cavité buccale. L'épithélium ne semble pas modifié, certaines cellules proches de la lame basale commencent à dégénérer.
- La **phase pré-ulcérative** qui dure entre 18 et 72 heures. On voit apparaître une ou des lésions entourées d'un halo érythémateux, maculaires ou papuleuses voire vésiculeuses avec une douleur croissante. Les cellules lymphocytaires et monocytaires infiltrent l'épithélium, le chorion s'œdématie et l'œdème se développe. On retrouve également des vaisseaux dilatés à paroi épaisse.
- La phase ulcérative (Figure 10) pendant laquelle s'installe l'ulcère de manière punctiforme ou lenticulaire; elle peut persister pendant quatre à six jours avec une douleur d'intensité décroissante. Les lésions mesurent habituellement entre 1 et 10 mm de diamètre avec un fond nécrotique jaunâtre, puis grisâtre. On retrouve en périphérie de l'ulcère un infiltrat cellulaire composé principalement de polynucléaires

neutrophiles vivants et de lymphocytes. Au niveau de la partie centrale, on retrouve beaucoup de leucocytes : lymphocytes T, monocytes, plasmocytes et des polynucléaires neutrophiles morts. On parle donc de vascularite leucocytoblastique oblitérante. De plus, les veinules et les artérioles sont obstruées et envahies par des microthrombi fibrineux. A ce stade ulcéreux, il y a souvent une phagocytose des polynucléaires neutrophiles par les cellules réticuloïdes, reconnus comme étranger par ces dernières. Dans l'aphtose buccale récidivante, ces cellules réticuloïdes transmettraient l'information de l'existence de cellules malpighiennes dégénérées aux lymphocytes. De ce fait, les lymphocytes B synthétiseraient des anticorps contre les cellules malpighiennes, et entraineraient leur destruction.

- La **phase de ré-épithélialisation** ou de guérison qui est indolore et qui peut durer quelques semaines. L'épithélium se régénère et couvre l'ulcère, l'aphte disparaît sans laisser de cicatrices.

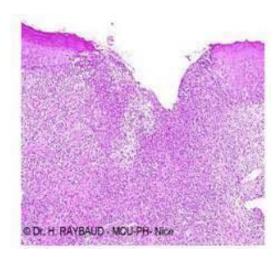


Figure 10 : Coupe histologique d'une ulcération de la muqueuse buccale

Dans le cas d'un syndrome de Behçet, il s'agit d'aphtes buccaux d'une taille inférieure à 1 cm de diamètre, qui persistent entre 10 et 14 jours et qui guérissent spontanément sans laisser de cicatrices. Les ulcérations sont superficielles, de formes rondes ou ovales, avec une pseudomembrane jaunâtre et entourée d'un halo érythémateux.

On n'observe pas de différence histologique entre les aphtes banals et les aphtes associés à un syndrome de Behçet.

A RETENIR:

L'aphtose buccale récidivante est un signe clinique quasi-systématique du syndrome de Behçet. Rien ne permet de différencier une aphtose vulgaire d'une aphtose dans le cadre d'un syndrome de Behçet.

1.1.1.2. Muqueuse génitale

Lorsque l'on retrouve à la fois des aphtes buccaux et des aphtes génitaux, on parle alors **d'aphtose bipolaire.** Les aphtes génitaux concernent 72 à 79% des patients atteints par le syndrome de Behçet.

Les ulcérations peuvent être observées chez l'homme sur la verge et le scrotum (**Figure 11**). Chez les femmes, on les retrouve sur la vulve, le col de l'utérus et le vagin. Elles laissent généralement des cicatrices et sont souvent plus étendues que les ulcérations buccales. Les cicatrices peuvent être recherchées lors de la suspicion d'un syndrome de Behçet.

Seules les ulcérations vaginales sont indolores ou peu douloureuses.

La présence d'aphtes génitaux ou de leurs cicatrices est un indicateur diagnostic majeur, mais non pathognomonique du syndrome de Behçet.



Figure 11 : Aphte du scrotum

- - -

Les épisodes de fatigue intense ou de stress psychologique favorisent généralement les poussées d'aphtes, qu'ils soient buccaux ou génitaux.

Une ulcération génitale chronique est toujours suspecte d'une nature carcinomateuse et impose toujours une biopsie même si la topographie génitale induit par principe d'envisager la possibilité d'une infection sexuellement transmissible et d'élargir éventuellement l'examen au(x) partenaire(s) sexuel(s) (24).

1.1.2. Cutanés

Les manifestations cutanées concernent 73 à 94% des patients.

Parmi ces manifestations, on observe dans plus de 50% des cas des **érythèmes noueux** : ce sont des boursouflures de la taille d'une noix, indurées, rouges et douloureuses, sur les jambes et les avant-bras, comme sur la **Figure 12** (22). Ils ne présentent aucune caractéristique spécifique mais sont souvent associés à l'aphtose bipolaire lors des poussées inflammatoires du syndrome (25).

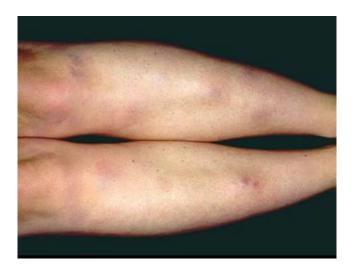


Figure 12 : Erythème noueux

On peut également trouver d'autres signes cutanés : (26,27)

- La pseudofolliculite, qui est une inflammation non infectieuse simulant celle des follicules pileux (entre 30% et 96% des patients);

 Les nodules ou exanthèmes acnéiformes (Figure 13), dus à une obstruction et inflammation des unités pilo-sébacées, souvent confondus avec de l'acné juvénile classique;

- Les thrombophlébites superficielles migratoires : inflammation et coagulation dans une veine superficielle (environ 10%) ;
- L'hyperréactivité cutanée aspécifique aux agressions de l'épithélium (éraflure, point d'injection, ...).

Chez 80 % des personnes atteintes du syndrome de Behçet, on observe des vésicules cutanées et des panaris purulents.



Figure 13 : Acné nodulaire de la face

1.1.3. Vasculaires

Le syndrome de Behçet peut toucher à la fois les veines et les artères. L'atteinte vasculaire concerne 40% des patients atteints du syndrome de Behçet et est responsable de 20% de leur mortalité (15). L'angio-Behçet concerne majoritairement les hommes et peut se manifester à travers des thromboses veineuses profondes, des thrombophlébites superficielles, des anévrismes artériels et des thromboses artérielles (28,29).

1.1.3.1. Atteinte veineuse

C'est la plus fréquente. Elle concerne un tiers des patients atteints du syndrome de Behçet. Elle peut aboutir à des thromboses veineuses profondes ou à des thrombophlébites superficielles. Les atteintes veineuses les plus graves sont constituées par les thromboses des veines caves supérieure et inférieure, des sinus cérébraux et des veines sus-hépatiques (cette dernière est nommée syndrome de Budd-Chiari) (30).

1.1.3.2. Atteinte artérielle

Elle est largement minoritaire, on la retrouve dans 3 à 5% des cas (**Figure 14**). Elle se manifeste par des anévrismes artériels et des thromboses artérielles. Les anévrismes des artères pulmonaires sont très caractéristiques de la maladie de Behçet, mais les anévrismes peuvent toucher toutes les artères (**Figure 15**). On observe fréquemment une atteinte simultanée de plusieurs artères.

Une atteinte artérielle engage plus fortement le pronostic vital. On retrouve une mortalité de 20% à 40% selon les études, due en partie aux gestes invasifs nécessaires sur les artères tels que les pontages, les artériographies, les biopsies pulmonaires ou les gazométries artérielles (1)⁴.

Tout anévrisme d'allure inflammatoire survenant chez un jeune d'origine méditerranéenne et sans contexte cardiaque particulier doit faire penser à une maladie de Behçet et ce, jusqu'à preuve du contraire (31).

⁴ La maladie de Behçet – Angio Behçet, Mémoire de fin d'études présenté en 2019 par MESTEFTAH Nour El houda, GHENNOU Sarra, KHOLKHAL Nour El houda, TIRES Imen

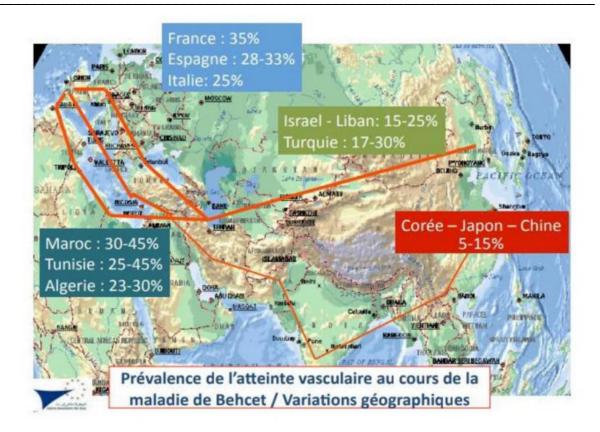


Figure 14 : Prévalence de l'atteinte vasculaire du syndrome de Behçet selon la situation géographique



Figure 15 : Multiples anévrismes (sous-clavier gauche, carotide commune droite, carotide interne droite) chez un patient présentant un vasculo-Behçet (1)

1.1.4. Oculaires

Chez environ 10% des patients, il s'agit de la première manifestation de la maladie. 60 à 75% des personnes porteuses de la maladie présentent une atteinte oculaire. C'est la troisième manifestation du syndrome la plus fréquente, après les manifestations cutanéomuqueuses (10).

On peut avoir une atteinte de la partie antérieure et postérieure de l'œil : il s'agit d'une **panuvéite** non granulomateuse.

Parmi les manifestations oculaires ressenties par le patient atteint du syndrome de Behçet, on retrouve :

- Une vision trouble;
- Des douleurs oculaires ;
- Une photophobie
- Une production excessive de liquide lacrymal;
- Des rougeurs oculaires.

L'uvéite antérieure à hypopion stérile est retrouvée dans 30% des cas et est pathognomonique du syndrome de Behçet. L'hypopion est la présence de pus dans la chambre antérieure de l'œil, comme sur la **Figure 16**. Il peut être transitoire ou provoquer des lésions irréversibles en déformant l'iris ou le cristallin (32).



Figure 16 : Hypopion (32)

Côté postérieur, l'atteinte de la rétine provoque une baisse de l'acuité visuelle. C'est l'atteinte majeure et celle entrainant le plus de complications.

On note une hyalite (inflammation de l'humeur vitrée de l'œil) dans 60% des cas (1).

Une papillite est également retrouvée chez certains patients (névrite du nerf optique avec œdème papillaire).

Tout syndrome de Behçet justifie un examen ophtalmologique systématique, car le pronostic en cas d'atteinte oculaire peut être sévère. Les lésions peuvent provoquer une cataracte ou une hypertonie oculaire, ou encore conduire à la cécité dans 10% des cas (11) . En l'absence de traitement, l'uvéite lors d'un syndrome de Behçet se bilatéralise souvent quelques années après l'apparition des premiers symptômes oculaires (10).

1.1.5. Neurologiques

Elle touche entre 5 et 10% des patients et accroît le risque de mortalité (33). Le **neuro-Behçet** touche en priorité des hommes (68%) d'une trentaine d'années (34).

L'atteinte neurologique chez les patients atteints du syndrome de Behçet est moins fréquente, mais ses conséquences sont souvent graves (Figure 17). L'atteinte est pour plus de 80% des cas parenchymateuse, donc liée à des inflammations cérébrales (par opposition aux formes extra-parenchymateuses qui sont des obstructions des veines cérébrales).

Parmi les manifestations cliniques d'un neuro-Behçet, on retrouve :

- Une hypertension intracrânienne;
- Des céphalées dans plus de 50% des cas ;
- Une paralysie des nerfs crâniens ;
- Un syndrome pyramidal;
- Une ataxie cérébelleuse ;
- Des troubles sphinctériens ;
- Une encéphalite ;
- Des manifestations épileptiques.

Dans deux tiers des cas, les manifestations neurologiques sont aiguës et évoluent par crises entrecoupées de périodes de rémission (avec ou sans séquelles) (35). Les traitements seront fonction du score de Rankin (Annexe 2).

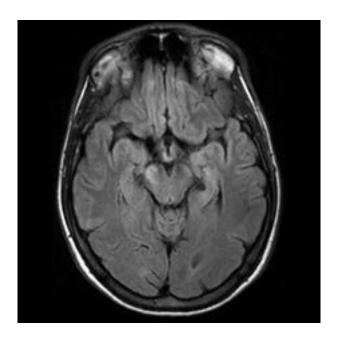


Figure 17 : Accident Vasculaire Cérébral pontique droit aigu chez un patient avec un neuro-Behçet (1)

1.1.6. Intestinaux

Ils touchent entre 5 et 30% des patients atteints du syndrome de Behçet. Parmi les symptômes intestinaux d'un **entéro-Behçet**, on retrouve (22,36) :

- L'anorexie;
- Les nausées ;
- Les vomissements ;
- La dyspepsie (digestion difficile);
- Les diarrhées;
- Les douleurs abdominales.

Ces symptômes entrainent majoritairement une perte de poids du patient.

Un examen endoscopique peut révéler des **ulcérations aphtoïdes**, caractéristiques d'un syndrome de Behçet (**Figure 18**). Elles sont associées à une inflammation de la muqueuse et touchent l'iléon, le caecum et le côlon ascendant (11).

Les symptômes cliniques sont très similaires à d'autres maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (les MICI), et en particulier à la maladie de Crohn.



Figure 18 : Multiples lésions apthoïdes situées au niveau de l'iléon chez une patiente avec un entéro-Behçet (36)

4 4 7 4 4 4 4 4 4 4 4

1.1.7. Articulaires

C'est l'un des symptômes les plus fréquents, il touche plus de la moitié des patients (de 45% à 70%) et est un signe avant-coureur du syndrome chez un patient sur cinq. C'est un symptôme récidivant et l'atteinte est souvent asymétrique et douloureuse (37).

Parmi les manifestations articulaires, on retrouve :

- Des monoarthrites ;
- Des oligoarthrites (65% des cas);
- Des polyarthrites localisées sur les grosses articulations.

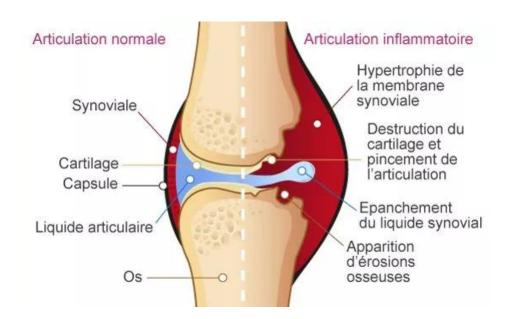


Figure 19 : Schéma des différences entre une articulation saine et une articulation inflammatoire (38)

L'atteinte articulaire (**Figure 19**) chez les patients atteints d'un syndrome de Behçet est rarement érosive.

1.1.8. Autres

On note chez la majorité des patients des signes généraux tels qu'une fatigue importante, de la fièvre et un amaigrissement chez certains.

D'autres organes peuvent aussi être touchés de façon sporadique, comme les reins ou les poumons (10,18).

Une atteinte pulmonaire se manifeste par une angéite pulmonaire, une hémoptysie ou une embolie. L'atteinte pulmonaire dans le syndrome de Behçet est rare mais souvent grave.

Une atteinte rénale se manifeste par une amyloïdose de type AA, une glomérulonéphrite, une maladie vasculaire rénale (surtout des anévrismes artériels) ou une néphrite interstitielle (39).

L'atteinte musculaire est rare, mais souvent associée aux manifestations articulaires, et exprimée par des myalgies diffuses ou prédominantes aux muscles proximaux (10).

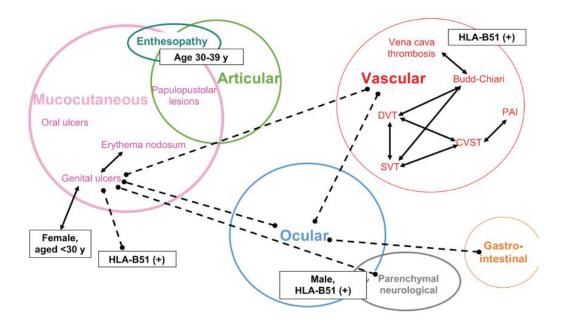


Figure 20 : Associations de différentes implications cliniques et caractéristiques démographiques et génétiques des patients (15)

A RETENIR:

Le syndrome de Behçet est rare, multisystémique et récidivant.

La complexité du tableau clinique rend compte de la complexité diagnostique (Figure 20).

Sa symptomatologie principale est l'aphtose bipolaire et l'atteinte oculaire.

Poser le diagnostic Classifications

1.2. Classifications

Le nom de Maladie de Behçet est acté en 1977 à Istanbul (8).

Au cours des symposiums internationaux à Tokyo en 1981, Londres en 1985, Rochester en 1989 et Tunis en 1991, les manifestations systémiques furent longuement étudiées. Ces réunions internationales ont permis d'établir des critères de diagnostic de la Maladie de Behçet grâce à des études multicentriques (**Tableau 1**) (6).

| 1946 | H. O. Curth | |
|------|--|--|
| 1969 | J. Hewitt <i>et al</i> . | |
| 1969 | R. M. Mason et C.G. Barnes | |
| 1971 | Révision de la classification de J. Hewitt de 1969 par J. Hewitt <i>et al</i> . | |
| 1972 | Critères japonais. | |
| 1974 | A. Hubault et M. Hamza | |
| 1974 | J. D. O'Duffy | |
| 1980 | S. P. Chen et X-Q. Zhang | |
| 1986 | N. Dilsen <i>et al</i> . | |
| 1988 | Révision de la classification japonaise de 1972 par Y. Mizushima. | |
| 1990 | Les critères de l'International Study Group | |
| 1993 | Critères iraniens. | |
| 1993 | Classification Tree créée par : F. Davatchi, F. Shahram, M. Akbarian <i>et al.</i> | |
| 2000 | Révision de la classification de 1986 par N. Dilsen. | |
| 2003 | Critères coréens crées par : H. K. Chang et S. Y. Kim | |
| 2006 | International Criteria for Behçet's Disease | |
| 2014 | Revised International Criteria for Behçet's Disease | |

Tableau 1 : Liste des différentes classifications établies sur la maladie de Behçet

En 1990, sept pays créèrent les critères de l'International Study Group (ISG): l'Iran, la Turquie, le Japon, la Tunisie, la Grande-Bretagne, les Etats-Unis et la France. L'objectif était d'arriver à un consensus pour le diagnostic de syndrome de Behçet.

En 2006, une nouvelle classification voit le jour : l'International Criteria for Behçet's Disease, (ICBD), détaillée dans le Tableau 2. Issue de la collaboration de vingt-sept pays, cette classification vise à harmoniser les critères d'inclusion des personnes atteintes du syndrome de Behçet dans les études et cela, avec de meilleures sensibilité et exactitude que celles de l'ISG définies 15 ans auparavant (6).

Poser le diagnostic Classifications

| | <u>Manifestations</u> | <u>Précision clinique</u> | Observé par le médecin | Rapporté par le patient |
|--------------------------------|--|--|------------------------------|-------------------------------|
| Critère obligatoire | Aphtose buccale récidivante | - 3 types: majeur, mineur, herpétiforme; - au moins 3 poussées par an | х | х |
| | Aphtose génitale récidivante (ou cicatrices) | | х | х |
| | Lésions oculaires | Uvéite antérieure | х | |
| | | Uvéite postérieure | x | |
| | | Vascularite rétinienne | х | |
| Plus de deux critères parmi | | Erythème noueux | х | х |
| ceux-ci | | Pseudo folliculite | х | |
| | | Lésions papulo-pustuleuses | х | |
| | | Nodule acnéiforme en dehors de l'adolescence et d'un traitement corticoïde | х | |
| | Test pathergique positif | Recherché par une aiguille 20G et lu entre la 24 et 48 ^{ème} heure | Х | |

Tableau 2 : Critères de classification établis par le Groupe International d'Etude pour le diagnostic du syndrome de Behçet

En 2013, la classification de l'ICBD est révisée : l'équipe internationale pour la révision des critères internationaux du syndrome de Behçet (ICBD), avec des contributions de 27 pays, a développé un système de notation et proposé de nouveaux critères avec une sensibilité plus élevée (20).

Le diagnostic est toujours clinique et repose sur une association de symptômes.

Poser le diagnostic Score

1.3. Score

Il n'existe pas de dépistage pour le syndrome de Behçet.

Ce syndrome est **chronique** et évolue par poussées imprévisibles. Poser un diagnostic de maladie de Behçet peut prendre des mois, car les médecins examinent l'évolution des symptômes également : ils prennent en compte les rémissions et rechutes afin d'identifier le syndrome. La présence d'uniquement des aphtes buccaux (et génitaux éventuellement) complexifie la confirmation du diagnostic. A contrario, une association avec une atteinte oculaire ou vasculaire va faciliter la caractérisation du syndrome de Behçet.

Cependant, une **méthode diagnostique** a été mise en place et réactualisée ces dernières décennies, comme le montre le **Tableau 1**.

La dernière en date, publiée en 2014, met l'accent sur certains symptômes en les pondérant dans le tableau initial des signes cliniques : c'est donc le score établit par le **Tableau 3** qui permet de poser le diagnostic de nos jours (20,40).

Parmi les symptômes majorés, on retrouve l'habituelle triade de l'aphtose bipolaire et de l'atteinte oculaire.

| <u>Points</u> | <u>Symptômes</u> |
|---------------|---------------------------|
| 2 | Aphtes buccaux |
| 2 | Aphtes génitaux |
| 2 | Atteinte oculaire |
| 1 | Atteinte cutanée |
| 1 | Atteinte vasculaire |
| 1 | Atteinte neurologique |
| 1 | Test de pathergie positif |

Tableau 3 : Critères de classification du syndrome de Behçet révisés en 2013

On établit le diagnostic si le score est supérieur ou égal à 4 points.

Poser le diagnostic Score

Pour ces critères révisés, la sensibilité chez les patients adultes atteints du syndrome de Behçet est de 96,1% et la sensibilité est de 88,7 % (41). En pratique, ces critères servent essentiellement à établir un Gold Standard dans un cadre d'études.

On note que l'aphtose buccale a été majorée, preuve de son importance pour le diagnostic du syndrome de Behçet.

Test de pathergie (42):

Le test de pathergie est un test cutané réalisé face à des vascularites.

Il va mettre en évidence une libération accrue ou anormale de cytokines à partir de kératinocytes ou d'autres cellules dans l'épiderme ou du derme, et une infiltration périvasculaire observée plus tard sur la biopsie cutanée.

Dans le cas du syndrome de Behçet, l'hyperréactivité cutanée s'y prête parfaitement et constitue donc un critère diagnostique. Ce test vient la plupart du temps valider l'hypothèse diagnostique du syndrome.

Il existe deux types de tests de pathergie : oral (lèvre inférieure) ou épidermique (test préférentiel, pratiqué sur l'avant-bras et plus sensible).

Le test pathergique est considéré comme positif si, 24-48h après la piqûre de la face antérieure de l'avant-bras par une aiguille de taille 21G, une papule ou une pustule apparaît au site de ponction. Celle-ci atteint sa taille maximale au bout de 48 heures et disparaît dans les 45 jours suivant l'examen.

Il est peu sensible, mais très spécifique dans le syndrome de Behçet (22).



Figure 21 : Résultat d'un test de pathergie positif chez un patient atteint du syndrome de Behçet (22)

Poser le diagnostic Score

Une étude de 2021 a évalué l'efficacité potentielle des autotests salivaires dans les réactions pathergiques caractéristiques du syndrome (43).

Le test pathergique auto-salivaire avec une aiguille fine (23G) était plus sensible et de spécificité égale dans la détection des patients avec un syndrome de Behçet du groupe témoin, et il était plus sensible mais moins spécifique dans la détection des patients atteints de syndrome de Behçet par rapport au groupe avec une aphtose buccale récidivante que les test pathergiques avec une aiguille classique (20G).

1.4. Examens complémentaires

1.4.1. Radiologiques

Il n'existe pas d'examen radiologique spécifique du syndrome de Behçet.

Les radiographies au niveau des articulations sont souvent normales, avec rarement des érosions ostéo-cartilagineuses ou des pincements minimes.

En cas de manifestations vasculaires, on peut ajouter au bilan un doppler veineux et/ou artériel. Une imagerie à résonnance magnétique (IRM) cérébrale voire une ponction lombaire sont systématiques devant des céphalées persistantes ou l'apparition de symptômes neurologiques (35).

1.4.2. Biologiques

Il n'existe pas d'examen biologique spécifique du syndrome de Behçet (44).

L'analyse de sang permet de montrer la présence d'une inflammation, sans être un facteur déterminant pour le diagnostic car elle est inconstante.

L'examen histologique de l'aphte est sans intérêt : il n'y a aucune différence entre un aphte normal et un aphte dans le cadre d'un syndrome de Behçet. On note une infiltration de neutrophiles dans les tissus lors de biopsies faites sur des aphtes buccaux, des lésions d'érythème noueux et des lésions pathergiques, mais aucune anomalie histologique n'est pathognomonique.

La ponction articulaire effectuée dans la phase aiguë met en évidence un liquide articulaire inflammatoire, riche en polynucléaires notamment.

1.4.3. Génétiques

Des prédispositions génétiques au syndrome favoriserait le déclenchement par certains agents infectieux et/ou environnementaux de poussées inflammatoires sporadiques évoquant des troubles auto-inflammatoires causés par des réactions croisées avec des antigènes de la muqueuse orale (11,26,40,45).

Parmi les facteurs génétiques, le plus fréquemment cité est l'antigène d'histocompatibilité majeur de classe I **HLA-B51** (sous-allèle de l'antigène leucocytaire humain HLA B5) (46,47). La présence de HLA-B51 est retrouvée chez 80% des patients d'origine asiatique vivant dans les régions de «la route de la soie», alors qu'il est présent chez 13% de la population dans ces régions.

Au Japon, l'incidence de HLA B51 est significativement plus élevée parmi les patients avec un syndrome de Behçet que parmi ceux qui n'ont pas ce syndrome (55% versus 10-15%). La présence de l'HLA-B51 donnerait un risque relatif de développer le syndrome de Behçet de 7,6 au Japon. Toutefois , ce risque est de 1,3 aux Etats-Unis et dans les pays occidentaux, seuls 13% des patients d'origine caucasienne sont porteurs de cet allèle (47). On peut donc en conclure que cet allèle augmente de façon considérable le risque d'avoir ce syndrome dans les pays où cette affection est fréquente, mais pas dans la population autochtone des pays occidentaux (1,2,15).

Des études moléculaires ont suggéré que l'allotype Hap10 associé au syndrome est impliqué dans la génération et la sélection des peptides protecteurs ou favorisant le syndrome se chargeant sur HLA B51, bien que ces peptides pathogènes n'aient pas encore été identifiés (46).

Les antigènes HLA sont codés par les gènes d'une région appelée, chez l'Homme, le Complexe Majeur d'Histocompatibilité. Il a été trouvé une relation plus ou moins étroite entre les antigènes HLA et des syndromes auto-immuns. Car le premier rôle des molécules HLA est de présenter des peptides dérivés de pathogènes à des cellules T, permettant ainsi une réponse cellulaire immunitaire adaptative. Cependant dans des pathologies auto-immunes, des cellules T auto-réactives peuvent être activées.

Les principales recherches d'associations entre HLA de classe I et syndromes sont réalisées pour les HLA suivants :

- HLA-A29 : la choriorétinite birdshot est une forme rare d'uvéite bilatérale postérieure qui provoque une inflammation de la choroïde et de la rétine et peut conduire à une perte complète d'acuité visuelle ;

- HLA-B27 : associé à des spondylarthropathies et à des uvéites ;
- HLA-B51 : associé au syndrome de Behçet, surtout chez les patients d'origine turque ou asiatique plutôt que les Caucasiens.

L'HLA-B51 est plus fréquemment retrouvé chez des patients avec un syndrome sévère (atteinte oculaire et du système nerveux central), et en présence d'un test cutané pathergique positif. Toutefois, l'antigène HLA-B51 ne reflèterait que 20% du risque relatif de développer un syndrome de Behçet dans les formes familiales, ce qui suggère l'implication d'autres facteurs génétiques (41).

On retrouve tout de même chez 50 % à 60 % des patients atteints du syndrome de Behçet cet antigène HLA-B51 et des niveaux anormaux de cytokines (IL-6, TNF α , IL-8, IL-12, IL-17 et IL-21) impliqués dans la pathogenèse du syndrome (48,49).

La recherche de l'haplotype HLA-B51 n'apporte pas donc d'élément diagnostique fort mais peut s'avérer utile dans des situations d'incertitude diagnostique (10).

Des études larges sur le génome ont permis d'identifier une association du syndrome de Behçet avec seize régions chromosomiques situées en dehors des régions codant pour les antigènes majeurs d'histocompatibilité.

D'autres études ont mis en évidence des associations avec des polymorphismes des gènes de l'interleukine 1α , l'interleukine 1β et le gène codant pour la forme endothéliale de la synthétase de l'oxyde nitrique (eNOS). Une augmentation de la concentration de l'oxyde nitrique pourrait inhiber la migration des neutrophiles au sein des lésions inflammatoires liées au syndrome de Behçet en entraînant la persistance in situ de ces cellules activées.

L'hypothèse la plus courante fait intervenir certains antigènes d'origine virale (Human Herpes Virus) ou bactérienne (Streptococcus sanguinis en majorité) qui élicitent, après prise en charge par des cellules présentatrices d'antigène, une réponse lymphocytaire de type Th1 (caractérisée par une «up-régulation» notamment d'IL-1, de TNF-, d'interféron-, d'IL-8 et d'IL-

17) engendrant une activation des neutrophiles et des cellules endothéliales. Ces neutrophiles activés sont en partie responsables des dégâts tissulaires observés.

Cette réponse pathologique survient chez un hôte génétiquement prédisposé.

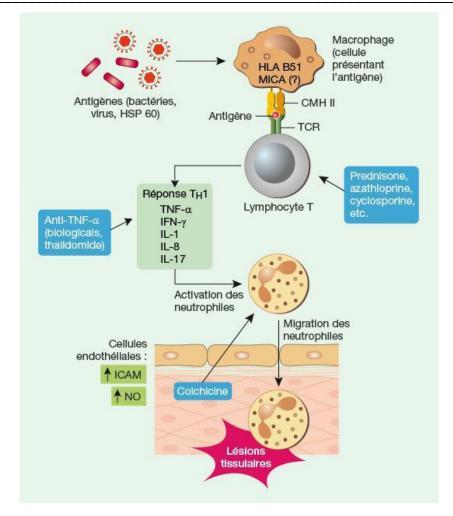
Le gène HSP65 peut jouer un rôle dans la pathogenèse du syndrome : il est lié à *Streptococcus sanguinis*, qui est le type isolé le plus courant de flore bactérienne de la cavité buccale des patients atteints du syndrome de Behçet (43).

D'autres gènes conférant une prédisposition génétique au syndrome de Behçet ont été étudiés. Une forme familiale du syndrome de Behçet, transmise selon le mode autosomique dominant, est liée à une mutation du gène *TNFAIP3* (11,50).

Certains allèles de MICA (MICA-A6, MICA A-9) semblent être associés à une augmentation du risque de développer un syndrome de Behçet, mais cela résulterait en fait d'un déséquilibre de liaison entre MICA-A6 respectivement MICA-A9 et HLA-B 51.

L'hyperexpression de la molécule d'adhésion ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1) pourrait aussi contribuer au recrutement des neutrophiles.

La **Figure 22** nous donne un aperçu de la conception actuelle du modèle pathogénique du syndrome de Behçet, ainsi que des sites d'action des médicaments couramment utilisés pour traiter le syndrome. Sous l'influence d'antigènes viraux et bactéries, et dans le cadre d'une prédisposition génétique, il y a une stimulation Th1 qui aboutit à une activation des neutrophiles et des cellules endothéliales, aboutissant à des lésions tissulaires. Les différentes classes de médicaments utilisés dans le syndrome de Behçet ainsi que leurs cibles thérapeutiques sont indiqués par les cadres bleus (1).



ICAM : InterCellular Adhesion Molecule NO : oxyde nitrique

CMH II : complexe majeur d'histocompatibilité de

classe 2

IL : interleukine
INF : interféron
TCR : récepteur des
lymphocytes T

HSP: heat shock protein

Figure 22 : Modèle hypothétique de la pathogénèse du syndrome de Behçet et cibles d'action des traitements (51)

Une autre observation intéressante est la présence d'une anomalie chromosomique spécifique chez un certain nombre de patients atteints du syndrome de Behçet : la trisomie du chromosome 8. Considérée comme un facteur de risque de leucémie myéloïde et de syndrome myélodysplasique, apparaissant chez 5 à 10 % des patients, la trisomie 8 semble également jouer un rôle dans le syndrome de Behçet : sa fréquence a été signalée jusqu'à 86 % chez les patients atteints du syndrome de Behçet et de syndrome myélodysplasique (52).

1.4.4. Autres examens paracliniques

Devant la suspicion d'un syndrome de Behçet, un **examen ophtalmologique systématique** méthodique complet doit être réalisé à la recherche d'une uvéite ou d'une vascularite rétinienne : le risque de cécité à 5 ans peut survenir jusqu'à 25 % des cas en l'absence de traitement (53).

D'autres examens peuvent être proposés, fonction des atteintes du syndrome qui sont propres à chaque patient, comme une biopsie d'une lésion génitale par exemple.

A RETENIR :

Il n'existe à ce jour aucun examen spécifique du syndrome de Behçet : le diagnostic est clinique et repose sur un examen approfondi des manifestations.

Il existe un polymorphisme génétique. Le gène HLA B51 est souvent mis en cause, mais n'est pas un critère suffisant pour établir le diagnostic.

1.5. Syndrome de Behçet pédiatrique

Un début de syndrome de Behçet à l'âge pédiatrique, avant l'âge de 16 ans, est rapporté dans un pourcentage qui varie de 4 % à 26 % des patients (41,54,55).

Les formes infantiles sont de plus en plus fréquemment diagnostiquées et nécessitent une vigilance particulière (16,56).

Les symptômes du syndrome de Behçet pédiatrique (SPB) sont globalement les mêmes que ceux du syndrome à l'âge adulte (**Figure 23**), avec quasiment systématiquement des aphtes buccaux comme sur la **Figure 24** (10,54).



FIGURE 1 | (A) Oral aphthous lesion (B) Genital ulceration (arrow) and scar (arrow head) (C) Erythema nodusum (D) Pustular lesion (E) Uveitis in a patient with Behçet's disease (F) Difference in diameter between extremities suggesting deep vein thrombosis in a patient with Behçet's disease.

Figure 23: Photos des manifestations cliniques d'enfants avec un SBP (55)



Figure 24 : Aphtose buccale chez une enfant de huit ans atteinte du syndrome de Behçet (57)

Cependant, la fréquence de certains signes change avec l'âge : les aphtes génitaux sont rares avant la puberté et l'atteinte intestinale serait plus fréquente chez les patients juvéniles que chez les adultes.

Les **fièvres récurrentes** sont également présentes chez près de la moitié des patients pédiatriques de la cohorte analysée (44% de la cohorte internationale PEDBD, 219 patients). C'est un signe général nettement plus présent qu'à l'âge adulte.

Contrairement aux patients adultes, chez qui les symptômes tendent à diminuer après un suivi moyen de dix ans, **le SPB reste souvent actif** chez les enfants avec l'apparition de nouveaux symptômes avec le temps (54).

Des critères de classification adaptés à l'enfant ont été récemment proposés : aphtose buccale récurrente, aphtose génitale, uvéite, atteinte cutanée, atteinte neurologique et atteinte vasculaire avec un descriptif un peu modifié et une absence de pondération (**Tableau 4**). Un enfant est classé avec un SPB s'il a un score ≥ 3 sur 6. Néanmoins, ces critères ne sont pas indispensables à un diagnostic de syndrome de Behçet (10). Cette classification permettrait de faire le diagnostic de SPB avec une sensibilité de 77 % et une spécificité de 88 %.

| Item | Description | Valeur |
|--------------------------------|---|--------|
| Aphtose orale récidivante | Au moins 3 épisodes/an | 1 |
| Ulcération ou aphtose 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 Anévrismes artériels | 1 |

Tableau 4 : Critères de classification adaptés pour le diagnostic du syndrome de Behçet pédiatrique

Concernant les femmes enceintes, il n'y a pas d'augmentation des complications obstétricales chez les patientes avec un syndrome de Behçet. Il ne s'agit pas d'un syndrome héréditaire. On retrouve quelques cas exceptionnels de Behçet néonataux mais résolutifs quelques semaines après la naissance (58).

On noterait cependant une légère augmentation de naissances prématurées (59).

1.6. Diagnostics différentiels

Un diagnostic différentiel résulte d'un processus d'élimination des maladies qui pourraient être évoquées devant certains signes, mais qui ne correspondent pas à la totalité des signes présentés par le malade. Le diagnostic différentiel principal est l'aphtose vulgaire. La partie qui suit énoncera dix autres diagnostics différentiels les plus courants du syndrome de Behçet (Tableau 6). Devant la complexité du tableau clinique, cette liste n'est pas exhaustive.

1.6.1. Uvéite infectieuse

L'uvéite est définie comme une inflammation du tractus uvéal, l'iris, le corps ciliaire et la choroïde. Cependant, la rétine, le liquide de la chambre antérieure et le corps vitré sont souvent impliqués. L'uvéite est souvent récidivante (60,61).

Les symptômes de l'uvéite retrouvés cliniquement sont :

- Une baisse de l'acuité visuelle ;
- La triade inflammatoire oculaire (Figure 25);
- Une photophobie;
- Des myodésopsies (perception de points noirs dans le champ visuel).

Les uvéites infectieuses peuvent être provoquées par de nombreuses maladies. Parmi les plus récurrentes, on peut citer la toxoplasmose, le virus de la Varicelle-Zona ou le virus Herpès simplex.

Les uvéites d'origine non infectieuse peuvent n'affecter que l'œil ou être liées à des maladies générales telles que l'arthrite juvénile idiopathique, la spondylarthrite ankylosante, le syndrome de Behçet, la maladie inflammatoire de l'intestin ou la sarcoïdose (62).



Figure 25 : Uvéite infectieuse (62)

1.6.2. Polychondrite récidivante et syndrome MAGIC

La polychondrite récidivante ou polychondrite chronique atrophiante est une maladie systémique rare. Elle est durable, imprévisible et touche principalement les cartilages du nez, des oreilles et de l'arbre respiratoire (63).

Parmi les autres organes et tissus touchés par la polychondrite récidivante, on retrouve :

- Les articulations ;
- Les yeux;
- La peau;
- Le système cardio-vasculaire;
- Le système cochléo-vestibulaire.

Les chondrites des oreilles sont l'une des principales manifestations de la maladie.

A l'instar du syndrome Behçet, la pose du diagnostic de la polychondrite récidivante peut prendre plusieurs années : les examens de laboratoire ne permettent pas à eux seuls de caractériser la maladie, qui repose sur un faisceau d'arguments cliniques.

Le syndrome MAGIC (Mouth And Genital Ulcers with Inflamed Cartilages) quant à lui est un syndrome auto-inflammatoire rare caractérisé par l'association chez le même individu de signes cliniques de la polychondrite récidivante et du syndrome de Behçet : l'inflammation du cartilage des oreilles, du nez, de la gorge et de la cage thoracique, des atteintes buccales et génitales récurrentes.

Les patients peuvent également présenter une atteinte oculaire (en particulier une uvéite ou une sclérite antérieure), de l'arthrite, de la fièvre, une colite, une thrombophlébite, une vascularite du système nerveux central ou, dans de rares cas, des anévrismes artériels. Dans la grande majorité des cas, les symptômes de la polychondrite sont secondaires à ceux de la maladie de Behçet (64).

1.6.3. Sarcoïdose

La sarcoïdose est une maladie rare auto-inflammatoire qui touche de nombreux organes et qui se caractérise par des amas pathologiques de cellules inflammatoires dans lesdits organes, nommés granulomes. Son étiologie est inconnue (65).

L'organe le plus touché par la sarcoïdose est le poumon (90% des cas, **Figure 26**), cependant les atteintes sont multiples :

- Oculaires;
- Cutanées;
- Adénopathies périphériques ;
- Fatigue, fièvre, perte de poids, sueurs nocturnes ;
- Syndrome de Löfgren.

La sarcoïdose peut atteindre pratiquement tous les organes.

Les sujets touchés présentent typiquement une toux et des difficultés respiratoires, mais les symptômes peuvent grandement varier en fonction des organes affectés (66).



Figure 26 : Radiographie pulmonaire d'un patient atteint d'une sarcoïdose de stade IV

1.6.4. Syndrome des antiphospholipides

Le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune qui se manifeste par la survenue d'évènements thrombotiques (artériels, veineux ou obstétricaux) en présence d'anticorps antiphospholipides.

Il peut être primaire s'il est isolé, ou secondaire s'il est associé et consécutif à une autre maladie auto-immune, majoritairement le lupus (67).

Cliniquement, on retrouve chez plus de la moitié des patients des thromboses veineuses profondes (dont les veines rétiniennes), des thromboses artérielles chez 35 à 45% d'entre eux et des complications obstétricales majeures chez les femmes, principalement touchées par le SAPL.

1.6.5. Artérite de Takayasu

L'artérite de Takayasu est une vascularite des gros troncs artériels. Elle touche majoritairement l'aorte et ses branches cervicales, viscérales et celles des membres inférieurs (68–70).

Certaines pathologies inflammatoires sont associées et peuvent exister en amont de l'artérite de Takayasu, permettant son diagnostic fortuit : les maladies inflammatoires du tube digestif (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique), les spondyloarthropathies et plus rarement la sarcoïdose.

Chez certains patients le diagnostic est retenu pendant la phase systémique, associant des signes généraux tels que la fièvre, des arthralgies, des myalgies, des signes cutanés (érythème noueux), des douleurs sur les trajets artériels et parfois une atteinte ophtalmologique.

1.6.6. Maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une inflammation chronique de l'intestin qui peut toucher les parois de tout le tube digestif (36). L'inflammation se situe le plus souvent sur la partie terminale de l'intestin grêle, sur le côlon et sur l'anus. Elle provoque des ulcérations, comme sur la **Figure 27**. Son étiologie est multifactorielle : génétique, immunitaire et environnementale. Sa fréquence est en constante hausse dans les pays en voie d'industrialisation (71). Elle concernerait actuellement une personne sur 1000 (72).

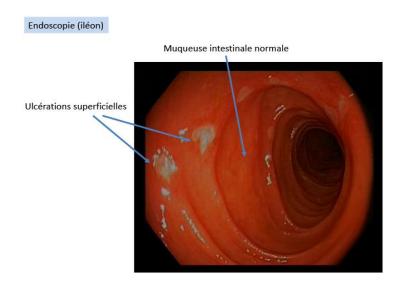


Figure 27 : Iléoscopie d'un patient atteint de la Maladie de Crohn

La maladie de Crohn peut s'accompagner de symptômes inflammatoires non digestifs :

- Des douleurs articulaires touchant les articulations des membres ou le rachis ;
- Des aphtes buccaux;
- Un érythème noueux ;
- Une uvéite;
- Une inflammation des voies biliaires.

Il existe notamment des gènes de susceptibilité communs entre le syndrome de Behçet et la maladie de Crohn (**Tableau 5** : Tableau de partage des gènes de susceptibilité du syndrome de Behçet et de la maladie de Crohn**Tableau 5**). Leur polymorphisme génétique est relativement proche (49,73).

| <u>Gènes</u> | <u>Syndrome de</u> <u>Behçet</u> | Maladie de Crohn |
|---------------|-------------------------------------|------------------|
| MHC Class I | Х | Х |
| STAT4 | Х | Х |
| IL1A2 | Х | |
| TNFAIP3 | Х | |
| IL23R-IL12RB2 | Х | Х |
| IL10 | Х | Х |
| ERAP1 | Х | Х |
| FUT1 | Х | Х |
| CCR1-CCR3 | Х | |
| KLRC4 | Х | |
| MEFV | Х | |

Tableau 5 : Tableau de partage des gènes de susceptibilité du syndrome de Behçet et de la maladie de Crohn

1.6.7. Rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique intestinale. Elle atteint toujours le rectum et, fréquemment, le côlon de manière plus ou moins étendue (**Figure 28**) (74).

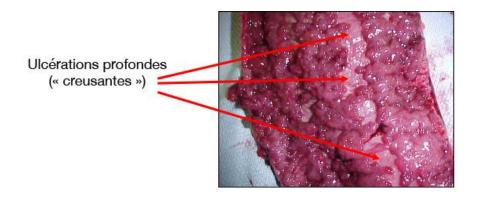


Figure 28 : Ulcérations sévères du côlon dans le cadre d'une rectocolite hémorragique

Cette affection est favorisée par des prédispositions génétiques, des facteurs environnementaux et un dysfonctionnement du système immunitaire (75).

La rectocolite hémorragique peut s'accompagner de symptômes inflammatoires non digestifs parmi lesquels :

- Un rhumatisme articulaire touchant les articulations des membres (chevilles, genoux, poignets...) ou le rachis (spondylarthrite) ;
- Des aphtes buccaux;
- Un érythème noueux ;
- Une uvéite ;
- Une inflammation des voies biliaires.

1.6.8. Sclérose en plaques

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune qui touche le système nerveux central et provoque des perturbations diverses pouvant aboutir à un handicap irréversible. C'est la première cause de handicap sévère non traumatique chez les jeunes adultes. Ce sont des lésions en forme de plaques de la gaine de myéline autour des axones qui donnent son nom à la maladie (**Figure 29**) (76,77).

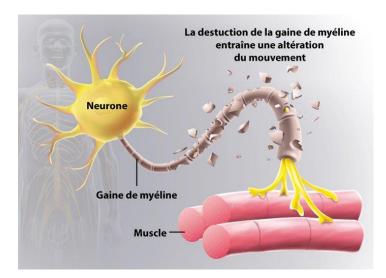


Figure 29 : Action de la sclérose en plaques sur la gaine de myéline

La sclérose en plaques évolue le plus souvent par poussées : on l'appelle la forme rémittente.

Parmi les symptômes de la sclérose en plaques, on trouve :

- Des troubles moteurs et cognitifs ;
- Des troubles de l'équilibre et de la coordination ;
- Des troubles de la sensibilité;
- Une atteinte visuelle ;
- Des troubles urinaires et sexuels.

1.6.9. Lupus

Le lupus érythémateux disséminé (nommé aussi systémique) est une maladie chronique auto-immune qui se manifeste par des atteintes et des anomalies biologiques variables d'une personne à l'autre, principalement chez les femmes (78).

Le signe clinique le plus courant est l'éruption cutanée caractéristique en forme de masque appelé loup, du latin lupus donnant son nom à la maladie (79) comme sur la **Figure 30**.



Figure 30 : Lupus érythémateux disséminé chez l'enfant

Parmi les autres symptômes du lupus, on trouve :

- Une atteinte articulaire ;
- Une atteinte rénale ;
- Une atteinte péricardique ;
- Une atteinte du système nerveux central;
- Une atteinte pulmonaire;
- Une atteinte sanguine;
- Une atteinte buccale (Figure 31).



Figure 31 : Erosion du palais dur lors d'un lupus aigu

1.6.10. Virus de l'herpès

Les infections herpétiques HSV-1 (herpès oro-facial) et HSV-2 (herpès génital) sont en majorité asymptomatiques.

Elles se manifestent par des lésions vésiculaires ou ulcéreuses, bénignes ou sévères, de localisation oro-faciale, labiale et/ou génitale. Elles sont transmises par contact et peuvent être douloureuses (80).

La contraction du virus herpès simplex est extrêmement fréquente, on estime qu'environ 67% de la population mondiale de moins de 50 ans avait une infection à HSV-1 et 13% une infection à HSV-2 en 2016 (**Figure 32 et 33**). L'infection peut être récidivante.

Parmi les complications de l'infection herpétique, on retrouve notamment chez les sujets immunodéprimés des méningo-encéphalites, une infection disséminée, une encéphalite ou une kératite.



Figure 32 : Herpès buccal dû au virus herpès simplex (81)



Figure 33 : Lésions d'érosion herpétiques lors d'une primo-infection à HSV1

A RETENIR :

Il existe un score d'aide au diagnostic, mais aussi de nombreux diagnostics différentiels, fonction des manifestations du syndrome (**Tableau 6**).

Des formes pédiatriques du syndrome de Behçet existent.

Poser le diagnostic Diagnostics différentiels

| Maladies Atteintes | Syndrome de Behçet | Uvéite | Polychondrite récidivante | Sarcoïdose | SAPL | Artérite de Takayasu | Maladie de Crohn | RCH | Sclérose en plaques | Lupus | Herpès |
|-----------------------|-----------------------|--------|------------------------------|------------|------|-------------------------|---------------------|-----|------------------------|-------|--------|
| Muqueuse orale | | | | | | | | | | | |
| Muqueuse génitale | | | | | | | | | | | |
| Cutanée | | | | | | | | | | | |
| Vasculaire | | | | | | | | | | | |
| Oculaire | | | | | | | | | | | |
| Neurologique | | | | | | | | | | | |
| Intestinale | | | | | | | | | | | |
| Articulaire | | | | | | | | | | | |

| Signes cliniques rares ou absents |
|-----------------------------------|
| Signes cliniques fréquents |
| Signes cliniques majoritaires |

Tableau 6 : Tableau synthétique des signes cliniques communs entre le syndrome de Behçet et ses diagnostics différentiels courants

2. PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT

2.1. Traitement général

Le syndrome de Behçet est **incurable**. Il est chronique et évolue avec des phases de poussées en alternance avec des phases de rémission.

Les traitements habituels sont **symptomatiques**, donc dépendants des atteintes des patients (11,13,15,33,82–86).

Le traitement doit être **individualisé selon l'âge, le sexe et la sévérité des atteintes**. Les atteintes oculaires, vasculaires et neurologiques sont les plus sévères .

Concernant le traitement chez les enfants, il n'y a pas de publication internationale approuvée concernant les recommandations sur le traitement d'un SBP : les connaissances sur la réponse aux traitements du syndrome sont principalement basées sur des études menées chez les patients adultes. Par conséquent la plupart des enfants suivent la prise en charge recommandée pour les adultes (41,55,57).

La majorité du temps, le traitement sera basé sur les **corticoïdes**, les **immunosuppresseurs**, les **biothérapies** et la **colchicine** (alcaloïde à visée anti-inflammatoire) au long cours (11), dont les indications et mécanismes d'action seront détaillés dans cette partie.

La colchicine est utilisée pour les atteintes bénignes, les traitements immunosuppresseurs incluant l'azathioprine et le cyclophosphamide pour les atteintes sévères, et les agents biologiques pour les formes réfractaires aux traitements classiques (**Figure 34**).

Les modalités d'utilisation des traitements sont explicitées dans le Protocole National de Diagnostic et de Soins sur le Syndrome de Behçet (10).

2.1.1. Colchicine

La colchicine est **le traitement de fond de première intention** de tout syndrome de Behçet pour **l'atteinte cutanéo-muqueuse et articulaire**. Elle est utilisée pour les **atteintes bénignes**.

La colchicine est un alcaloïde tricyclique toxique extrait d'une plante, le colchique, et appartient à la famille des « poisons du fuseau ».

Ce médicament aux propriétés multiples agit principalement sur l'inflammation due à la présence de cristaux microscopiques dans les articulations (acide urique, calcium...).

Il est principalement utilisé dans le traitement de la crise de goutte, et de certaines maladies rares comme le syndrome de Behçet; on le retrouve aussi pour le traitement de la péricardite aiguë, en association aux traitements anti-inflammatoires.

La colchicine agit en diminuant l'inflammation et en freinant la production d'acide lactique en maintenant le pH local normal. Son action principale est l'inhibition du chimiotactisme des neutrophiles.

Elle peut interagir avec de nombreuses substances médicamenteuses, macrolides, antirétroviraux, antifongiques ou encore les médicaments contenant de la ciclosporine, qui est un traitement courant des atteintes veineuses du syndrome de Behçet.

Les médicaments dont l'association avec la colchicine est contre-indiquée sont les antibiotiques de la classe des macrolides et la pristinamycine. Ces antibiotiques diminuent le métabolisme de la colchicine et augmentent sa concentration plasmatique, aboutissant à un surdosage avec effets toxiques. D'autres médicaments sont déconseillés tels que la ciclosporine, qui est un autre traitement du syndrome de Behçet et ne doit pas y être associé (**Tableau 10**). D'autres substances nécessitent des précautions d'emploi, comme les antivitamines K ou la prise de pamplemousse (87).

La diarrhée est un signe précoce de toxicité de la colchicine, une « alerte » avant l'apparition d'effets indésirables potentiellement graves. L'apparition de diarrhées, nausées ou vomissements peuvent être le signe d'un surdosage et nécessiter une diminution des doses ou un arrêt du traitement.

Elle peut également provoquer de l'urticaire, une éruption cutanée, des troubles neuromusculaires, une anomalie de la numération formule sanguine, effets indésirables qui doivent être bien différenciés des signes cliniques du syndrome de Behçet.

A une dose de **1 à 2 mg/jour**, elle est efficace sur les aphtes génitaux, les lésions d'érythème noueux et les arthrites chez les femmes. Par contre, ce traitement n'est efficace que sur les arthrites chez les hommes.

La colchicine à cette posologie (1 à 2 mg/j) doit être poursuivie au minimum 3 à 6 mois avant de juger de son inefficacité, et doit être adaptée à la fonction rénale et hépatique.

2.1.2. Glucocorticoïdes

Un glucocorticoïde est l'une des hormones stéroïdes élaborées par la zone fasciculée de la corticosurrénale. Les glucocorticoïdes font partie d'un groupe de corticostéroïdes. Ces gluco-corticostéroïdes sont impliqués dans le métabolisme des glucides, des protéines et des graisses et ont une **activité anti-inflammatoire**. Ils vont agir sur un grand nombre de métabolismes et sont particulièrement indiqués lors de traitements au long cours. Les effets principaux recherchés des glucocorticoïdes sont anti-inflammatoires, anti-allergiques et immunosuppresseurs.

Les glucocorticoïdes agissent par inhibition de la synthèse de protéines pro-inflammatoires, notamment les nombreuses cytokines inflammatoires. Ils influent sur le métabolisme de la plupart des cellules en inhibant l'entrée d'eau dans les cellules (rôle anti-inflammatoire) et en stimulant la gluconéogenèse, la glycogénogenèse, la mobilisation des acides gras du tissu adipeux et la synthèse d'enzymes.

L'utilisation de corticostéroïdes est la pierre angulaire du **traitement anti-inflammatoire lors des poussées aiguës** de syndrome de Behçet, en particulier pour les atteintes cutanéomuqueuses.

Parmi les effets indésirables majoritaires, la corticothérapie augmente le risque infectieux.

2.1.3. Immunosuppresseurs

Les **formes systémiques graves** du syndrome de Behçet (atteinte oculaire, vasculaire ou neurologique) doivent être traitées par l'utilisation d'immunosuppresseurs. Ils sont également utilisés dans les cas d'**intolérance à la colchicine**.

Les traitements immunosuppresseurs sont des traitements qui limitent l'action du système immunitaire. On les utilise lorsque le système immunitaire ne fonctionne pas correctement (maladies auto-immunes) ou que l'on souhaite le mettre au repos (chez les personnes transplantées). Les plus connus sont les dérivés de la cortisone, mais il en existe de nombreux autres.

Les médicaments anti-inflammatoires sont également immunosuppresseurs. Ils réduisent la réponse immunitaire innée. Ils sont utilisés pour les maladies inflammatoires chroniques.

Les immunosuppresseurs utilisés sont par exemple :

- La ciclosporine, utilisée pour les atteintes oculaires ou vasculaires du syndrome de Behçet;
- L'azathioprine : dans le cadre du syndrome, à une dose quotidienne de 2,5 mg/kg, elle permet de prévenir la progression de l'atteinte oculaire et préserve la vision. Ce traitement a également un effet bénéfique sur l'aphtose orale, l'aphtose génitale et les manifestations articulaires. Les récidives de thrombophlébite ont eu tendance à diminuer sous azathioprine, et elle est utilisée contre les atteintes neurologiques (en fonction du score de Rankin) et gastriques ;
- Les **corticoïdes**, évoqués dans le point précédent ;
- Le **méthotrexate**, utilisé pour les atteintes articulaires du syndrome ;
- Des anticorps (immunoglobulines anti-lymphocytaires).

Les immunosuppresseurs ont tous comme effet indésirable de **favoriser les infections** (virales, bactériennes, parasitaires, fongiques), les lymphomes et les cancers (notamment cutanés), car ils baissent les défenses immunitaires.

Les différentes classes d'immunosuppresseurs ont en outre des effets indésirables propres (hypertension artérielle, diabète, néphrotoxicité, hypercholestérolémie...); ces effets indésirables différents sont souvent favorisés par de fortes doses de médicament.

Cela explique que de nombreux patients reçoivent plusieurs médicaments immunosuppresseurs en même temps, ce qui permet de diminuer la dose de chacun et d'éviter ou de limiter les effets indésirables, tout en cumulant l'effet thérapeutique recherché, l'immunosuppression.

Deux études rétrospectives récentes présentées sous forme d'abstract suggèrent que les traitements immunosuppresseurs sont plus efficaces que les anticoagulants en ce qui concerne la réduction des récidives de thrombophlébites.

Les contre-indications des immunosuppresseurs varient donc selon les médicaments. Il est ainsi possible de contourner une contre-indication en remplaçant un médicament immunosuppresseur par un autre. Ils sont cependant contre-indiqués chez des personnes qui sont déjà immunodéprimées par des maladies génétiques ou des traitements (comme les chimiothérapies).

L'aprémilast est un nouveau traitement immunosuppresseur efficace sur les atteintes sévères des muqueuses et sur l'atteinte articulaire. C'est un inhibiteur oral de la phosphodiestérase-4 dont les seules contre-indications sont les inducteurs enzymatiques.

Il est utilisé dans le traitement de patients adultes atteints d'ulcères buccaux associés à un syndrome de Behçet, uniquement lorsque la colchicine est contre-indiquée, inefficace ou mal tolérée.

Une étude prospective publiée en 2020 a été réalisée sur 12 patients pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'aprémilast administré durant 12 semaines dans une cohorte de patients atteints du syndrome de Behçet (88).

L'amélioration clinique des manifestations muco-cutanées liées au syndrome s'est accompagnée d'une réduction significative de l'activité de la maladie et des scores rapportés par les patients, ainsi que d'améliorations globales de la qualité de vie.

Les effets secondaires ayant conduit à l'arrêt du traitement chez 4 patients étaient la diarrhée, mais elle est survenue chez un patient avec des antécédents d'atteinte gastrique, et chez les patients avec un traitement à la colchicine dont il s'agit de l'effet secondaire majeur.

Les résultats préliminaires de cet essai sont susceptibles de proposer l'aprémilast comme traitement faisable et efficace pour traiter les ulcères oraux et génitaux, car l'aprémilast a effectivement réduit leur nombre et leur douleur et a amélioré le délai de réapparition ou

maintenu la résolution des ulcères oraux pendant 52 semaines de suivi. Ces résultats sont à modérer, car l'étude ne comportait que 12 patients initialement.

2.1.4. Biothérapies

Les traitements biologiques sont à réserver aux formes réfractaires du syndrome.

Le Facteur de Nécrose Tumorale alpha (Tumor Necrosis Factor, TNF α), est une cytokine possédant des propriétés pro-inflammatoires et des fonctions d'immuno-régulation. Le TNF α est formé à partir d'un précurseur tmTNF α , polypeptide exprimé à la surface des macrophages, des lymphocytes et d'autres types de cellules.

L'inflammation chronique (caractéristique du syndrome de Behçet) se manifeste par un défaut de régulation de la réponse immunitaire, du fait d'un excès de stimulation par des agents pro-inflammatoires ou d'un défaut d'inhibition de l'immunité, phénomènes qui empêchent le retour à un niveau basal (tolérance immunitaire périphérique). La persistance du TNFα à des concentrations tissulaires ou sériques élevées contribue au phénomène inflammatoire avec des conséquences tissulaires. Par la médiation des effets pléiotropiques que sont l'apoptose, la prolifération cellulaire et la production de cytokines pro-inflammatoires, le TNFα est largement impliqué dans la physiopathologie de maladies inflammatoires (48).

Les **anti-TNF** α sont des médicaments issus de la biothérapie (aussi appelés biomédicaments). Ils ont révolutionné la prise en charge et l'évolution de maladies inflammatoires chroniques (54).

Ces médicaments sont des anticorps monoclonaux complètement ou partiellement humanisés, ou des protéines chimériques se comportant comme des récepteurs solubles du $\mathsf{TNF}\alpha$.

Ces biomédicaments diminuent le $\mathsf{TNF}\alpha$ sérique, ce qui va permettre de contrôler l'inflammation régionale et donc l'évolution de la pathologie.

Les anti-TNF α sont réservés **aux formes sévères des affections en cas d'échec des traitements de fond classiques**. Ils doivent être administrés de manière réitérée par perfusions intra-veineuses ou injections sous-cutanées en association ou en monothérapie pendant des mois voire des années.

Ces traitements exposent à d'importants risques d'infections.

Au long cours, l'apparition d'une immunisation progressive contre les anti-TNF α peut survenir (phénomène d'immunogénicité avec la présence d'anticorps anti-TNF α).

Les traitements par antagonistes du TNF α ne visent pas à se substituer aux traitements de première intention actuels que sont la colchicine et les corticoïdes, mais permettent de traiter les formes réfractaires et de diminuer significativement la posologie des corticoïdes.

Parmi les anti-TNF les plus utilisés, on peut citer :

- L'Etanercept, protéine de fusion composée du domaine extra-cellulaire du récepteur
 TNFR2 (p75) et la portion Fc d'une immunoglobuline de type IgG1;
- L'Infliximab, anticorps monoclonal chimérique humain/murin de type IgG1;
- L'Adalimumab, anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1.

Une étude randomisée sur une période de quatre semaines a montré que l'étanercept est significativement plus efficace qu'un placebo sur l'aphtose orale, l'érythème noueux, les arthrites et les lésions d'acné (89).

L'administration d'infliximab chez quelques patients a eu des effets spectaculaires sur l'atteinte oculaire. Ce traitement a été rapidement efficace et a permis une rémission complète dans environ 30 à 75% des cas. Toutefois, les manifestations cliniques récidivent lors de l'arrêt du traitement.

Une excellente efficacité de l'adalimumab a été observée sur les manifestations articulaires et sur les aphtes oraux et génitaux.

Parmi les autres biothérapies, les interférons sont une famille de petites molécules protéiques produites et sécrétées par les cellules en réponse à des infections virales ou à différents inducteurs synthétiques et biologiques.

Les résultats de plusieurs études suggèrent qu'une fois fixé à la membrane cellulaire, l'interféron déclenche une séquence complexe de réactions intracellulaires et notamment l'induction de certaines enzymes. On pense que ce processus est responsable, entre autres, des activités immunomodulatrices comme l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages et l'augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles (90).

L'interféron α est efficace sur les aphtes oraux et génitaux, les lésions pustuleuses, de même que sur l'atteinte oculaire. Des rémissions de longue durée peuvent être observées même après l'arrêt de ce traitement. Toutefois, la survenue de leucopénie en cas d'administration simultanée avec des immunosuppresseurs tels que l'azathioprine, de même que les effets secondaires spécifiques de l'interféron α , sont à prendre en considération lors de l'administration de ce traitement (45,91).

1. Cho SB, et al. Yonsei Med J. 2012:53:35-42. 2. Dalvi SM, et al. Drugs. 2012;72:2223-2241.

Clinical algorithm in behçet's disease TNF-a Colchicine Systemic antagonists involvements Corticosteroids (vascular, GI, Immunosuppressants and CNS) IFN-α2a Major symptoms - Used for all "major" manifestations Ocular - Lack of RCTs symptoms - Limited by adverse effects and usually Azathioprine, cyclosporine A reserved for people with severe and/or CYC, thalidomide, refractory organ involvement who do not sulfasalazine respond to other treatments Biologics Colchicine, NSAIDs, corticosteroids, AZA, MTX Musculoskeletal involvement - Used for all "major" manifestations Lack of RCTs Minor symptoms Muco-"Approved drugs"* cutaneous lesions - Adalimumab (intestinal Topical agents, Colchicine, thalidomide, Behçet's disease) - Infliximab (ocular, CNS, GI, and vascular) CNS=central nervous system; GI=gastrointestinal; NSAIDs=non-steroidal anti-inflammatory drugs; RCTs=randomized controlled trials; TNF=tumor necrosis

Figure 34 : Schéma pyramidal des traitements des signes cliniques mineurs et majeurs d'un syndrome de Behçet

Cette pyramide en **Figure 34Figure 34**: Schéma pyramidal des traitements des signes cliniques mineurs et majeurs d'un syndrome de Behçetreprend la hiérarchisation des différents traitements principaux utilisés dans le cadre d'un syndrome de Behçet en fonction des signes cliniques présentés par le patient. La **Figure 22** reprend les mécanismes d'action des différents traitements cités ci-dessus. Le **Tableau 7** quant à lui synthétise les traitements de première et seconde intention selon les atteintes du syndrome, ainsi que les traitements expérimentaux en développement.

Ces figures résument cette partie sur les traitements généraux du syndrome de Behçet.

| Disease manifestation | First-line treatments | Second-line treatments | Experimental treatments |
|-----------------------|---------------------------------------|---|----------------------------|
| Mucocutaneous | Colchicine | Azathioprine | Anti-IL1 |
| | Glucocorticoids (low-dose oral/topic) | Apremilast TNF α inhibitors Interferon- α | Ustekinumab Secukinumab |
| Articular | Colchicine | $TNF\alpha$ inhibitor | Anti-IL-1 |
| | Salazopyrin | Interferon- α | Secukinumab |
| | Methotrexate | | |
| Ocular | Azathioprine | $TNF\alpha$ inhibitors | Tocilizumab |
| | Cyclosporine A | Interferon- α | |
| Vascular | Azathioprine(V,A) | TNF α inhibitors | Tocilizumab |
| | Cyclosporine A(V) | Interferon- α | |
| | Cyclophosphamide (A) | | |
| Neurological | Azathioprine | TNF α inhibitors | Tocilizumab |
| | Mycophenolate mofetil | Interferon- α | |
| | • • | Cyclophosphamide | |
| Gastrointestinal | Salazopyrin | TNFα inhibitors | Anti-IL-1 |
| | Azathioprine | | Tocilizumab |

V venous, A arterial

Dosing, colchicine 0.5–2 mg/day; azathioprine, 2–2.5 mg/kg/day, glucocorticoids: low-dose, 5–10 mg/day prednisolone; Salazopyrin, 0.5–3 g/day, methotrexate, 5–25 mg/week; cyclophosphamide, 0.5–1 g/month; cyclosporine A, 3–5 mg/kg/day; mycophenolate mofetil, 0.5–3 g/day; apremilast, 60 mg/day; Interferon-α, 3–9 million IU/3–7 d weekly; TNFα inhibitors: infliximab, 3–10 mg/kg/4–8 weekly, adalimumab, 40 mg/SC/1-2 weekly; IL-1 antagonists: anakinra, 100–200 mg/SC daily; canakinumab, 150–300 mg/2–4 weekly; tocilizumab, 4–8 mg/kg/4 weekly, 162 mg/weekly SC; ustekinumab, 45–90 mg/4–8 weekly; secukinumab, 150–300 mg/4–8 weekly

Tableau 7 : Tableau synthétique des différents traitements du syndrome de Behçet selon l'atteinte (33)

2.2. Traitement local en odontologie

Le traitement curatif de l'aphtose est le **traitement de la cause**. Il existe presque autant de traitements que d'étiologies à l'aphtose : les facteurs de survenue d'aphtes sont très nombreux et variés.

En l'absence de cause précise identifiée, comme dans le syndrome de Behçet, le problème est la **prévention de récidives** (23,40,51,82,83,92–96).

La décision de débuter un traitement préventif dépend du retentissement de l'aphtose sur la qualité de vie du patient. Une poussée mensuelle impose un traitement préventif, mais des poussées plus espacées, invalidantes ou gênant la vie quotidienne, peuvent également nécessiter un traitement préventif après évaluation du rapport bénéfice / risque.

2.2.1. Traitement de première intention

Lors d'aphtes oraux rares et peu gênants, un traitement symptomatique par une crème à base de corticoïdes topique (de type Kenacort® ou Orabase®) peut être suffisant. Ces crèmes locales contribuent à une cicatrisation plus rapide des ulcères buccaux, et peuvent être associées ou non à des préparations anesthésiantes locales (à base de lidocaïne le plus souvent).

2.2.2. Traitement de seconde intention

Si les aphtes sont fréquents, la **colchicine**, à un dosage de 1 mg/j (à augmenter éventuellement à 1.5 mg/j voir 2 mg/j en fonction de l'efficacité clinique et de la tolérance), est largement utilisée. La colchicine permet une nette diminution de la fréquence de l'aphtose buccale et génitale chez un bon nombre de patients.

Toutefois, son efficacité sur la prévention des ulcères buccaux n'a pas pu être démontrée dans une étude en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo.

Malgré des résultats contradictoires d'études contrôlées, la colchicine seule ou combinée avec des glucocorticoïdes topiques à court terme est considérée comme le **traitement systémique**

de première intention pour les ulcères buccaux et génitaux et les manifestations cutanées de type nodulaire dans la pratique quotidienne en raison de son innocuité et de sa tolérance.

2.2.3. Aphtose réfractaire

En cas d'aphtose buccale ou génitale résistante au traitement corticoïde topique et à la colchicine, on peut avoir recours à la **prednisone per os à faible dose** (e.g. 15mg/j) avec un schéma rapidement dégressif sur 2-3 semaines.

En cas de lésions cutanéo-muqueuses résistantes aux traitements cités ci-dessus, un traitement par **thalidomide**, **azathioprine**, **dapsone**, **interféron** α et, dans des cas particulièrement résistants, par des **anti-TNF** α peut être administré. La thalidomide présente, outre un effet anti-angiogénique utilisé dans le myélome multiple, un effet immunomodulateur par diminution de la synthèse de TNF α par les monocytes (1).

L'étanercept permet de prévenir l'apparition de nouvelles ulcérations buccales. Il est administré par injection. Un autre inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (infliximab ou, éventuellement, adalimumab) est parfois utilisé à la place de l'étanercept.

L'aprémilast peut être utilisé pour réduire la douleur et le nombre d'aphtes buccaux. Un essai de phase III de cet anti-TNF α a montré une excellente efficacité sans effets secondaires importants (33,88).

Dans les cas d'intolérance à la colchicine et où les interventions orales standards ne sont pas réalisables ou suffisantes, un traitement par **macrolides** à court terme (azithromycine 500 mg/3 jours) pourrait diminuer les infections parodontales et les ulcères buccaux.

Cependant, il existe **peu de données** provenant d'études cliniques randomisées pour recommander l'utilisation systématique de thérapeutiques locales telles que les corticostéroïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antimicrobiens (tétracycline, minocycline, pénicilline, chlorhexidine et la Listerine®), les immunosuppresseurs

(pimécrolimus et ciclosporine-A) et les agents de surface (sucralfate) pour le traitement des ulcères buccaux et des ulcères génitaux.

La connaissance de la littérature sur les inhibiteurs de l'interleukine-1 est en cours de collecte et ils semblent efficaces pour les affections mucocutanées. De même, un inhibiteur de l'interleukine-17 (sécukinumab) et un inhibiteur de l'interleukine-12/23 (ustekinumab) peuvent être des alternatives dans la prise en charge des caractéristiques mucocutanées du syndrome de Behçet.

Néanmoins, les cliniciens doivent surveiller **l'équilibre bénéfice/dommage** et le **rapport coût-efficacité** pendant qu'ils gèrent les symptômes cutanéo-muqueux réfractaires.

Les traitements systémiques peuvent se révéler nécessaires en cas d'échec des traitements locaux ou en association avec eux, mais ils induisent souvent de nombreux effets secondaires comme le montre le **Tableau 8** ci-dessous.

| Traitement | Amélioration importante, % | Effets secondaires, % | Étude contrôlée vs placebo | Auteurs | Nombre de patients |
|-----------------|----------------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------|--------------------|
| Thalidomide | 100 | 98 | 0 | Revuz 1990 | 73 |
| Colchicine | 63 | 18 | N | Fontes 2002 | 54 |
| Etanercept | 45 | 10 | 0 | Melikoglu 2005 | 40 |
| Azathioprine | 75 | 23 | 0 | Yazici 1990 | 34 |
| Ciclosporine | 70 | 94 | 0 | Masuda 1989 | 34 |
| Vitamine B12 | 74 | 0 | 0 | Volkov 2009 | 31 |
| Sucralfate | 85 | 0 | 0 | Alpsoy 1999 | 26 |
| Pentoxyfylline | 54 | 8 | N | Chandrasekkar 1999 | 24 |
| Interferon α–2a | 65 | 100 | 0 | Alpsoy 2002 | 23 |

0 : oui ; N : non.

Tableau 8 : Traitement préventif systémique et effets secondaires de l'aphtose récurrente (études de la littérature de plus de 20 malades) (23)

Le **Tableau 9** est un tableau récapitulatif se voulant exhaustif des traitements existants des aphtes douloureux.

| Propriétés Antalgiques | Nom | Molécules | Dose | Dose max | Précautions | Durée | Action |
|---|---|--|---|--|---|-------------------------|--|
| 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 renouveller si nécessaire | 2 applications/ | j | 5j | Antalgique, antiseptique |
| | Pyralvex® gel | Racine de rhubarbe acide salicylique | 4 applications/j | 4 applications/ | Enfants >6ans, j allergie aux salicylés | 5j | Anti-inflammatoire, antalgique |
| Solution gingivale | Pyralvex® solution | Racine de rhubarbe acide salicylique | 4 applications/j | 4 applications/ | Enfants >6ans, j allergie aux salicylés | 5j | Anti-inflammatoire, antalgique |
| Ср | Aphtoral® | Chlorexidine Tétracaïne et acide ascorbique | Enfant: 6-15 ans 1cp à sucer à renouveler au bout de 2h Adulte: 1cp à sucer | 3cp/j pou l'enfant e 4cp/j pou l'adulte | t A prendre à | 5j | Antiseptique avec anesthésique local Action trophique sur le tissu conjonctif |
| | Drill® | Chlorexidine Tétracaïne | à renouveler au bout de 2h | | femme enceinte ou allaitante pour aphtoral | | Antiseptique avec anesthésique local |
| | Lysopaïne® | Lysozymes cetylpiridinium | 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/ Gel | Cicatrisant Bloxaphte® gel junior ou adulte | Acide hyaluronique | 3 applications/j | 3 applications | Enfants > 30 j mois | 5j | Anti-inflammatoire, anti-oedémateux, cicatrisant |
| | Borostyrol® gel | Acide hyaluronique | 3 applications/j | 3 applications | Enfants > 36 j mois | 5j | Anti-inflammatoire, anti-oedémateux, |
| | Hyalugel® adulte/Ado | Acide hyaluronique | 5 applications/j | 5 applications | Enfants > 30 j mois pour le gel Ado | 5j | cicatrisant 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 |
| ср | 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 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 |
| ou Ains | 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 sache dans 1/ verre d'eau | | quelques jours | Anti-inflammatoire |
| Propriétés | Nom | Molécules | Dose | Dose max | Précautio | ons | Durée Action |
| Antispetique | Paroex® | ceux avec alcool) Chlorexidine 0,12 % + eau purifiée | 15ml pur 2-3x/j | | > 6 ans. Garder en l 1minute puis recrac boire ni manger 30r après pour que le p agisse | her. Ne pas ninutes | 5j Antiseptique |
| Hygiène buc | | D' I · · | 0.6 | 0.0 | , 5 | | |
| Bains de bouche au bicarbonate | Solucare® | Bicarbonate de sodium 1,4 % solution | repas | 3/j | > 6 ans. Bains de bo nettoyage de la lang buccale avec un bât mousse. | gue et cavité connet | |
| | Bicârome® | Bicarbonate de sodium 1,4 % cp | 1cp dans 60ml d'eau x 3/j après chaque repas | 3/j | > 6 ans. Bains de bo nettoyage de la lanç buccale avec un bât mousse. | gue et cavité | 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 bo nettoyage de la lang buccale avec un bât mousse. | gue et cavité | 5j : |
| | | | | | | | s ou solution contenant , sodas, vinaigre, citron, |

 Tableau 9 : Traitement locaux des aphtes douloureux (10)

A RETENIR :

Le syndrome de Behçet est incurable : le traitement est avant tout symptomatique.

Au niveau général, le traitement de première intention est la colchicine.

Au niveau buccal, le traitement privilégié est le traitement classique de l'aphte et la prévention des récidives (**Tableau 9**).

2.3. Gestion des risques par le chirurgien-dentiste

2.3.1. Risques buccaux

2.3.1.1. Risque carieux et parodontal

La carie dentaire et la parodontite sont les deux maladies les plus répandues dans la cavité buccale. Elles sont causées par la dysbiose des microbiomes buccaux.

Selon l'étude sur la charge mondiale de morbidité de 2016, la maladie parodontale était la $11^{\mathrm{ème}}$ maladie humaine la plus répandue avec 750 847 millions de personnes touchées dans le monde. Les résultats publiés estiment que la moitié des Américains de plus de 30 ans ont une maladie parodontale. La carie des dents permanentes était la maladie la plus répandue, affectant 2,44 milliards de personnes et la carie des dents de lait était la $17^{\mathrm{ème}}$ maladie humaine la plus répandue dans le monde.

La parodontite est une maladie inflammatoire buccale, chronique et multifactorielle, caractérisée par la présence de bactéries Gram négatif (incluses dans la plaque dentaire) induisant une réaction inflammatoire locale et une réponse immunitaire de l'hôte. Elle se présente généralement comme une aggravation de la gingivite puis, si elle n'est pas traitée, un déchaussement et la perte des dents. Les bactéries sont organisées en biofilm à l'intérieur duquel elles communiquent entre elles (quorum sensing) et échangent des facteurs de croissance, de virulence, de résistance (97).

Si la plaque dentaire et donc le biofilm accumulé ne sont pas correctement éliminés par un brossage efficace, la mastication provoque la dissémination des pathogènes depuis la poche parodontale vers la circulation sanguine, par laquelle ils peuvent induire une inflammation systémique. Cette inflammation systémique caractérise le syndrome de Behçet, ce qui doit amener le chirurgien-dentiste à surveiller une éventuelle maladie parodontale.

La carie dentaire est une maladie chronique transmissible qui entraîne la déminéralisation des tissus dentaires durs. Elle est causée par la fixation de certains microbes sur les surfaces dentaires par la formation du biofilm appelé plaque dentaire, suivie du métabolisme du sucre en acides organiques et, par conséquent, de la dissolution de l'émail.

Il existe plusieurs genres de bactéries capables d'induire l'environnement acide dans les biofilms oraux, comme les streptocoques *mutans*, *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp, *Actinomyces* spp ou encore *Candida albicans*.

S. mutans et *S. sanguinis* sont des membres importants de la plaque dentaire et s'influencent inversement dans le processus de formation du biofilm buccal.

Streptococcus sanguinis, anciennement connu sous le nom de *S. sanguis*, est un anaérobie facultatif à Gram positif, non sporulant. Il est généralement associé à un biofilm de plaque sain, ce qui est corroboré par les résultats du séquençage de l'ARNr 16S, associant *S. sanguinis* à la santé parodontale. *S. sanguinis* est un colonisateur pionnier, aidant à la fixation des organismes suivants, et un acteur clé dans le développement du biofilm oral. C'est une bactérie commensale largement répandue dans la cavité buccale. (98–100)

Des études épidémiologiques ont suggéré que *S. sanguinis* peut supprimer la génération de caries dentaires. Des études *in vitro* ont montré la compétition entre *S. sanguinis* et *S. mutans*, une des espèces cariogènes les plus communes. Cependant, d'autres études *in vitro* ont montré que *S. sanguinis* peut également faciliter la fixation d'agents pathogènes successifs associés à la parodontite. *S. sanguinis* ou une modification du microbiome peut déclencher une inflammation innée médiée par le système immunitaire, et soutenue par des réponses immunitaires adaptatives, mécanismes détaillés dans la thèse du Dr Hage (101).

Dans une autre étude, l'analyse de régression logistique a montré que l'interaction de *S. sanguinis* avec *S. mutans* était significativement associée au statut carieux chez les enfants (98).

2.3.1.2. Modifications salivaires

Dans une étude de 2017, la qualité et la quantité de salive de patients masculins avec et sans syndrome de Behçet ont été étudiées. La salive est un fluide oral facilement disponible, fiable et un moyen de diagnostic non invasif. Ainsi, il s'agissait de trouver des marqueurs salivaires pour le diagnostic du diabète de types I et II chez les patients diabétiques bien contrôlés et des patients avec un syndrome de Behçet en évaluant le débit de salive, le pH,

l'indice de carie, de dents manquantes et obturées (DMO), le glucose et les principaux ions alcalino-terreux (Ca²⁺ et Mg²⁺) dans la salive du patient (102).

Environ 10 % des patients avec un syndrome de Behçet actif se plaignaient d'une mauvaise santé bucco-dentaire, d'un mauvais pronostic pour la denture naturelle, d'un nombre accru de dents extraites en raison de multiples lésions carieuses et de modifications du pH buccal. De plus, une incidence accrue d'amygdalite et une aggravation de la maladie par un traitement dentaire ont été observées chez ces patients.

L'étude a montré un pH plus alcalin chez les patients avec un syndrome de Behçet non actif que chez les patients témoins, et encore plus alcalin chez les patients avec un syndrome actif (d'environ 10%). Cependant, les critères d'inclusion pour les patients étaient l'absence d'autres troubles buccaux ou systémiques que ceux provoqués par un syndrome de Behçet, la non-utilisation d'appareils orthodontiques et l'absence de colchicine au cours du dernier mois. L'utilisation de bicarbonate de soude sur les ulcérations orales n'est donc pas exclue, ce qui induirait une alcalinisation du milieu buccal.

En outre, le débit salivaire des patients atteints avait diminué de 30,8 %. L'étude suggère que la diminution du débit salivaire est directement liée au nombre d'ulcères buccaux. L'hyposialie et l'augmentation des dents manquantes et obturées (36,5 %) pour le syndrome actif par rapport au syndrome inactif ont représenté des facteurs de risque pour la colonisation de micro-organismes (comme *S. mutans*) dans l'environnement buccal.

Une altération de la sensation gustative et une candidose buccale ont été observées également chez certains patients.

Ces résultats ont montré que la santé bucco-dentaire était altérée dans le syndrome de Behçet et associée à la gravité du syndrome. En outre, ceux-ci ont prouvé que la salive joue un rôle essentiel dans le maintien de la santé bucco-dentaire.

Une hyposialie induit une augmentation du risque carieux et parodontal. Cependant, un pH peu acide est plutôt un facteur protecteur de la maladie carieuse. D'autres études sur le sujet permettraient d'évaluer l'impact du syndrome de Behçet sur la composition salivaire, mais également l'impact de la salive dans les complications du syndrome.

Cela suggérerait d'évaluer la nécessité d'un traitement antibactérien.

L'hyposialie peut être induite par la prise de certains médicaments prescrits ; dans le cadre des soins dentaires ou du traitement du syndrome de Behçet, il n'existe en théorie pas de haut risque d'hyposialie à l'exception des antibiotiques. Cependant, le cumul des traitements peut entrainer une baisse de la production salivaire.

L'acidité salivaire quant à elle peut être provoquée par des vomissements répétés pouvant être le signe d'un surdosage de colchicine. Cette acidité favorise un terrain propice au développement de la maladie carieuse.

2.3.1.3. Risque dermatologique

Le risque dermatologique est principalement la survenue d'aphtes, symptôme quasisystématique du syndrome de Behçet. Leur présence et leurs récidives ne doivent pas faire passer à côté d'autres lésions blanches ou rouges.

Les lésions rouges ou blanches peuvent être dues à une irritation de la muqueuse (prothèse, tabac, brûlure...), une infection, un lichen, un psoriasis ou encore une tumeur.

Une lésion blanche buccale est considérée comme maligne jusqu'à preuve du contraire : le chirurgien-dentiste devra être vigilant à bien faire la distinction entre une poussée aphteuse et une lésion potentiellement maligne / un carcinome (103).

Des candidoses (infections fongiques) sont parfois observées chez certains patients avec un syndrome de Behçet (102).

2.3.1.4. Risque érosif

Le syndrome de Behçet en lui-même n'entraine pas d'érosion dentaire ou de modifications des structures dures orales.

Cependant, l'érosion peut venir de régurgitations et de vomissements répétés. Ces troubles gastriques peuvent apparaître dans les cas de surdosage à la colchicine, traitement de première intention du syndrome. En cas de détection d'érosion sur les faces linguales et palatines des dents, le chirurgien-dentiste devra éliminer une cause externe, et suggérer au

patient de s'orienter vers les spécialistes compétents afin de réadapter au besoin la posologie de son traitement

A RETENIR :

Il n'existe pas de points de vigilance spécifique concernant les soins dentaires d'un patient porteur du syndrome de Behçet en dehors des récidives aphteuses.

Comme pour chaque patient, il convient d'être attentif lors des visites de contrôle à tous les paramètres muqueux et dentaires.

2.3.2. Risques médico-chirurgicaux

2.3.2.1. Risque allergique et médicamenteux

Le risque allergique et le risque médicamenteux en odontologie reposent majoritairement sur l'utilisation des substances anesthésiques administrées au fauteuil et sur les substances médicamenteuses prescrites dans le cadre des soins du patient.

2.3.2.1.1. Interactions médicamenteuses

Le chirurgien-dentiste se doit de revoir régulièrement l'anamnèse du patient. En particulier, les médicaments prescrits dans le cadre du syndrome de Behçet peuvent être source d'interactions médicamenteuses avec ceux prescrits au cabinet dans le cadre de soins dentaires conservateurs, de soins parodontaux ou de chirurgie (87)⁵. Le **Tableau 10** référence les médicaments les plus courants utilisés et leurs interactions potentielles.

Il n'existe aucune contre-indication stricte à la prescription des antalgiques, anxiolytiques et anti-inflammatoires couramment employés en odontologie.

Cependant, certains des antibiotiques prescrits par le chirurgien-dentiste (majoritairement les **macrolides** hors spiramycine) peuvent interagir avec la ciclosporine et sont formellement

٠

⁵ Données du VIDAL

contre-indiqués avec la **colchicine**, qui est le traitement de première intention dans de nombreuses atteintes du syndrome de Behçet.

Il faudra notifier dans le dossier médical tout changement du traitement de la pathologie générale, et toute apparition de nouvelle allergie à une substance médicamenteuse.

En particulier, en cas d'atteinte vasculaire, un patient mis sous anti-coagulants oraux multiplie les risques d'interactions, par exemple avec les glucocorticoïdes et le tramadol avec lesquels il convient d'être prudent. De plus, si le patient est déjà sous glucocorticoïdes, le chirurgiendentiste devra veiller à éviter un **surdosage** lors de sa prescription.

Revoir régulièrement avec le patient le questionnaire médical est important afin d'éviter des complications d'un syndrome déjà lourd au quotidien.

| | | Classe pharmacologique | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|---|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------|--|---|------------------------------------|--------------|--------------|
| | | | | Antibio | tiques | | | | Antalgiques | | Anti- inflammatoire | Anxiolytique | Antifongique |
| Mode d'action | Médicaments odontologie Médicaments Behçet | Amoxicilline (pénicillines) | Clindamycine (lincosanides) | Clarithromycine (macrolides) | Azithromycine (macrolides) | Spiramycine (macrolides) | Métronidazole (antabuse) | Paracétamol | Codéine (Analgésiques morphiniques agonistes) | Tradamol (analgésiques morphiniques agonistes) | Prednisolone (glucocorticoïdes) | Hydroxyzine | Fluconazole |
| Inhibiteur de phagocytose | Colchicine | | | | | | | | | | | | |
| Anti- inflammatoire | Corticoïdes | | | | | | | | | | | | |
| | Aprémilast | | | | | | | | | | | | |
| Biothérapie | Anti-TNFα | | | | | | | | | | | | |
| | Azathioprine | | | | | | | | | | | | |
| Immuno- modulateur | Ciclosporine | | | | | | | | | | | | |
| | Cyclophosphamide | | | | | | | | | | | | |
| Inducteur enzymatique | Interféron α | | | | | | | | | | | | |
| Antagoniste de l'acide folique | Méthotrexate | | | | | | | | | | | | |

Légende :

| Pas d'interaction connue |
|--------------------------|
| Précaution d'emploi |
| Association déconseillée |
| Contre-indication |

Tableau 10 : Interactions entre les médicaments courants du traitement du syndrome de Behçet et les médicaments courants prescrits en odonto-stomatologie (87)

2.3.2.1.2. Risque anesthésique

L'anesthésie locale avec vasoconstricteur en cabinet dentaire est une technique d'une grande sécurité et très couramment employée.

Le document de la Société Française de Chirurgie Orale (SFCO) de 2008 sur l'utilisation des vasoconstricteurs dans les anesthésiques locaux en odonto-stomatologie indique qu'il n'existe aucune contre-indication connue à leur emploi dans le cadre du syndrome de Behçet et de ses traitements courants (104).

Le chirurgien-dentiste peut donc librement utiliser ses anesthésiques locaux au cabinet, sous réserve du respect de leur posologie et de leurs modalités d'administration.

Le plus courant est l'articaïne adrénaliné 1/200 000.

2.3.2.2. Risque infectieux

La prise d'anti-inflammatoires peut masquer les signes cliniques d'une infection. Ces molécules vont agir contre la douleur et diminuer l'œdème, la rougeur et la chaleur.

Les glucocorticoïdes étant l'un des traitements courant du syndrome de Behçet, le chirurgiendentiste devra être particulièrement attentif à toute suspicion d'abcès dentaire, qui pourrait évoluer sans douleur vers une cellulite d'abord circonscrite, puis diffuse engageant le pronostic vital du patient.

Les médicaments immunosuppresseurs et biologiques sont également des traitements majorant le risque d'infection, car ils entrainent une baisse des défenses immunitaires.

Les tests de palpation, de percussions axiale et latérale, le test au froid et les radiographies rétro-alvéolaires permettront d'éliminer la suspicion de lésions inflammatoires périapicales d'origine endodontique ou parodontale.

En outre, le soin des plaies buccales dues aux microtraumatismes est conseillé pour réduire les infections bactériennes secondaires des ulcères.

2.3.2.3. Risque hémorragique

Les patients avec un vasculo-Behçet restent largement minoritaires et seuls les anévrismes vasculaires induisent un vrai risque hémorragique.

Les patients atteints du syndrome de Behçet ont montré dans les études une activation de la coagulation sanguine et des anomalies de l'activité fibrinolytique (105,106). La thrombose veineuse a souvent été décrite comme une complication du syndrome.

Le risque hémorragique lors d'interventions chirurgicales tels que des extractions dentaires est donc très faible.

Cependant, il faut être vigilant aux patients sous traitements par corticoïdes au long cours, qui peuvent entrainer à moyen et long terme une mauvaise cicatrisation et majorer les complications infectieuses.

A RETENIR :

La gestion des risques médico-chirurgicaux en cabinet dentaire repose avant tout la connaissance des interactions médicamenteuses entre les traitements utilisés en odontologie et ceux utilisés dans le cadre du syndrome de Behçet, ainsi que de leurs effets secondaires.

2.3.3. Recommandations aux patients en cabinet dentaire

L'aphte fait partie des maux de la bouche bénins et quotidiennement rapportés par les patients au cabinet dentaire. Le patient décrit en général une douleur vive au niveau de la lésion, accentuée par l'alimentation. Le chirurgien-dentiste devra évaluer l'impact sur le quotidien du patient, opter pour le bon traitement (produits locaux, anesthésiant) et donner des conseils (96).

Il est important de rechercher lors de l'entretien avec le patient s'il existe des antécédents de poussées aphteuses et des signes associés.

Quelques conseils à donner aux patients souffrant d'aphtes buccaux :

- Éviter les dentifrices et tous les produits pouvant contenir du lauryl sulfate de sodium, irritant pour la muqueuse (107) ;
- Éviter les traumatismes locaux (prothèse dentaire bien adaptée, utilisation d'une brosse à dents souple, rechercher une onychophagie);
- Éviter les aliments susceptibles de provoquer des aphtes ou pouvant aggraver les lésions : noix, tomates, chocolat, gruyère, aliments acides ou épices... ;
- Éviter les boissons alcoolisées ;
- Traiter les carences vitaminiques ou en fer ;
- Éliminer une cause iatrogène (prise de certains médicaments) ;
- Limiter la fatigue et le stress.

La santé buccodentaire est affaiblie chez les patients atteints de syndrome de Behçet, et les ulcères buccaux affectent la qualité de vie buccodentaire.

La modulation de la santé buccodentaire par voie dentaire et via les traitements parodontaux améliore la santé buccodentaire chez les patients et permet de diminuer le nombre et la durée des aphtes.

Par conséquent, tous les patients atteints du syndrome de Behçet devraient être encouragés à réaliser des examens bucco-dentaires de routine en plus des examens dentaires/parodontaux urgents (tout comme le reste de la population générale par ailleurs).

2.4. Pronostic et suivi

2.4.1. Pronostic

En l'absence de traitement, le pronostic est **réservé**. Ce pronostic est **dépendant de la précocité du diagnostic et de la sévérité de l'atteinte**, en particulier vasculaire. Le syndrome de Behçet semble également **plus sévère chez l'homme** que chez la femme (10,43). La mortalité associée au syndrome de Behçet a été de 14,9% chez les hommes et 2,4% chez les femmes dans une étude rétrospective sur une cohorte de 387 patients suivis pendant vingt ans (2).

L'évolution du syndrome se fait par poussées entrecoupées de périodes d'accalmie asymptomatique (rémissions).

Les poussées sont d'intensité variable d'une personne à l'autre de même que chez une même personne, l'intensité varie d'une poussée à l'autre. Les symptômes peuvent apparaître et disparaître de façon imprévisible, ce qui est très perturbant pour le patient et complique la prise en charge. Les périodes avec des symptômes et asymptomatiques peuvent durer des semaines, des années ou des décennies. Un grand nombre de personnes finit par être asymptomatique : le syndrome de Behçet tend majoritairement vers une période de rémission (2). Un suivi régulier tous les 3 à 6 mois est en général recommandé.

Les handicaps qui peuvent en résulter sont surtout dus à l'atteinte neurologique et l'atteinte oculaire, dont le pronostic est sévère. Les cécités ne sont pas rares en l'absence de prise en charge. Les atteintes neurologiques peuvent causer potentiellement une encéphalopathie ou une hypertension cérébrale pouvant entraîner une perte d'autonomie (11).

Certaines atteintes engagent le pronostic vital ou fonctionnel, telles que l'uvéite postérieure, la vascularite rétinienne, les atteintes vasculaire, neurologique et gastro-intestinale (82).

Si le syndrome de Behçet met rarement en jeu le pronostic vital (5% des cas environ), en revanche en cas de lésion artérielle, la mortalité atteint 60%. Toute atteinte anévrismale survenant chez un sujet jeune, d'origine méditerranéenne, sans cause évidente, est un syndrome de Behçet jusqu'à preuve du contraire (31). Les atteintes du système nerveux, du tube digestif ou les infections peuvent également être fatales (58).

Des soins intensifs, associés à un suivi multidisciplinaire rigoureux et à un traitement immunosuppresseur adapté, se sont avérés efficaces pour réduire la morbidité et la mortalité (11).

Ils doivent impérativement être associés à une bonne éducation thérapeutique du patient.

L'impact des thérapeutiques dans le cadre du syndrome de Behçet doivent être évalués car les traitements peuvent être lourds et entrainer des effets secondaires affectant la qualité de vie des patients (108).

A RETENIR:

Le pronostic est dépendant de la vitesse de diagnostic et de la sévérité de l'atteinte.

Le syndrome semble plus sévère chez l'homme que chez la femme.

Les formes oculaires, vasculaires et neurologiques entrainent un pronostic plus sévère et un taux de mortalité accru.

2.4.2. Objectifs du traitement et moyens d'évaluation de l'évolution du syndrome

Les objectifs de traitements sont divers et dépendent des manifestations du syndrome et de sa gravité. Ils peuvent être :

- Le confort du patient et son maintien socio-professionnel;
- Un sauvetage fonctionnel ou vital;
- Une prévention des poussées, complications graves et séquelles ;
- Une limitation des effets secondaires des traitements.

Afin d'évaluer l'évolution d'un syndrome de Behçet et son impact sur l'activité des patients, il existe plusieurs scores d'activité qui peuvent éventuellement aider le clinicien à procéder à une évaluation complète de la maladie au cours du suivi. Ces scores sont construits sur la base d'une évaluation systématique des symptômes cliniques qui peuvent être observés

au cours du syndrome, et qui aboutit à un résultat chiffré de l'activité le « Behçet's disease current activity index (BDCAI)» (109).

L'objectif était d'identifier un sous-ensemble de caractéristiques cliniques du syndrome de Behçet qui peuvent être additionnés pour former un indice global d'activité du syndrome approprié pour une utilisation clinique et de recherche à l'échelle internationale.

L'analyse des données regroupées a montré que l'indice obtenu n'est pas adapté à la comparaison entre pays ou au regroupement de données sous forme brute, mais après ajustement des données au modèle de Rasch, de telles comparaisons peuvent être faites.

Le modèle de Rasch est une méthode d'analyse de données statistiques employée pour mesurer des éléments tels que les capacités, les attitudes ou des traits de personnalité de personnes répondant à des questionnaires. C'est là-dessus que se base le BDCAI (109).

Une échelle finale de 26 éléments a montré un bon ajustement au modèle de Rasch. Le BDCAI évalue des symptômes (tels que l'aphtose, les signes cutanés, articulaires, oculaires...) au cours des 4 dernières semaines. Cela donne un outil de mise à l'échelle rapide et facile à utiliser dans la situation clinique.

Le Behçet's syndrome activity score (BSAS) est une autre mesure de l'activité d'un syndrome de Behçet qui repose entièrement sur l'évaluation par les patients eux-mêmes. Il existe également un score de mesure de la qualité de vie spécifique pour le syndrome, le Behçet's disease quality of life (BD-QoL) (10).

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.

2.4.3. Situations d'urgence

Les centres de référence des maladies rares (CRMR), la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU), l'Agence de Biomédecine (ABM) et les associations de malades ont établi une fiche de recommandations des « bonnes pratiques en cas d'urgence » sur le syndrome de Behçet (110).

Ils mettent ainsi en évidence <u>les situations d'urgence hospitalières</u> :

- Les urgences ophtalmiques : uvéite postérieure associée à une vascularite rétinienne entrainant la cécité ;
- La rupture d'anévrysme ou pseudo-anévrysme artériel (lésions multiples dans 36% des cas) ;
- Les thromboses artérielles (20%) ou veineuses profondes (80%);
- Les complications neurologiques extra-parenchymateuses : thrombophlébites cérébrales ;
- Les complications neurologiques parenchymateuses : encéphalite, méningoencéphalite, myélite transverse ;
- Les complications digestives : perforations digestives dues aux ulcérations ;
- Les complications médicamenteuses : liées à la corticothérapie, à la colchicine, ou aux immunomodulateurs majorant le risque infectieux par exemple.

Il n'existe pas d'urgence ayant un rapport direct avec la sphère orale.

A RETENIR :

Les objectifs du traitement sont pluridisciplinaires et en odontologie, il s'agit avant tout de contrôler les poussées aphteuses gênant la nutrition et l'élocution du patient.

Les scores d'activité du syndrome servent avant tout dans un cadre d'études.

Il n'existe pas d'urgence vitale en cabinet dentaire concernant le syndrome de Behçet.

3. PERSPECTIVES DE RECHERCHES

Des nouvelles pistes de recherches sont à l'étude concernant les mécanismes étiopathogéniques du syndrome de Behçet et les possibilités de traitements.

3.1. Interleukine 32

Des résultats d'une étude de 2022 ont montré qu'IL-32, IL-6, IL-10 et NO (oxyde nitrique) sont augmentés dans la salive chez les patients avec un syndrome de Behçet. L'interleukine 32 est associée à l'activité orale. Les niveaux d'IL-32 et d'oxyde nitrique étaient corrélés positivement et significativement avec la gravité du syndrome. Les données de l'étude suggèrent que l'IL-32 salivaire pourrait fournir un outil prometteur comme biomarqueur pronostique avec un intérêt thérapeutique potentiel dans la gestion de la gravité du syndrome de Behçet par les cliniciens (111).

3.2. Monocytes C1q-high

Le syndrome de Behçet est caractérisé par des aberrations immunitaires systémiques. Cependant, une compréhension globale des perturbations immunitaires et de la manière dont elles contribuent à la pathogenèse du syndrome fait encore défaut.

Le déchiffrement de l'hétérogénéité des monocytes a révélé l'accumulation de récepteurs membranaires monocytes C1q-high dans le syndrome de Behçet. Dans une étude de 2021 (112), un séquençage d'ARN unicellulaire et en vrac pour profiler les cellules mononucléaires du sang périphérique et les monocytes isolés de patients atteints d'un syndrome de Behçet et de donneurs sains a été réalisé. Ces analyses mettent en évidence la contribution proinflammatoire des monocytes surexprimant C1q-high au syndrome de Behçet. L'étude illustre le paysage immunitaire et la contribution non reconnue des monocytes C1q high à l'hyperinflammation du syndrome de Behçet, montrant leur potentiel en tant que cibles thérapeutiques et indices d'évaluation clinique.

3.3. Microbiote intestinal

Les résultats d'une étude de 2018 (113) ont révélé que le syndrome de Behçet est associé à des modifications considérables du microbiome intestinal, ce qui est corroboré par une étude de souris sur les greffes de microbiote fécal.

Des échantillons de matières fécales et de salive ont été prélevés chez 32 patients avec un syndrome de Behçet actif et 74 témoins sains. L'ADN extrait d'échantillons fécaux a été soumis à une analyse métagénomique, tandis que l'ADN extrait d'échantillons de salive a été soumis à une analyse de séquençage du gène de l'ARNr 16S. Les résultats ont été utilisés pour comparer la composition et la fonction biologique du microbiome entre les patients et les témoins sains.

L'analyse des fonctions microbiennes a révélé que le système de transport capsulaire des polysaccharides, le processus d'oxydo-réduction, les systèmes de sécrétion de type III et de type IV étaient augmentés chez les patients avec un syndrome de Behçet actif.

Des expériences sur des animaux ont révélé que la transplantation de microbiote fécal avec des excréments de patients avec un syndrome de Behçet exacerbait de manière significative l'activité de l'uvéite auto-immune expérimentale des souris et augmentait la production de cytokines inflammatoires, notamment l'IL-17 et l'IFN-γ.

Un modèle expliquant l'association de la composition du microbiome intestinal avec la pathogenèse du syndrome de Behçet a été proposé.

3.4. **Gène HSP65**

L'exposition à certains agents pathogènes, en particulier les membres de la famille des streptocoques, jouent un rôle potentiel dans le syndrome de Behçet.

Le séquençage partiel du gène HSP65 a été utilisé pour l'identification des mycobactéries à croissance rapide : on observe que le gène HSP65 est ainsi lié à *Streptococcus sanguinis*, le type isolé le plus courant de la flore bactérienne de la cavité buccale des patients atteints d'un syndrome de Behçet et peut jouer un rôle dans la pathogenèse du syndrome (43,114,115).

La protéine de choc thermique 65 (HSP65) dérivée de *S. sanguinis* a été proposée comme facteur déclenchant en raison de son homologie avec la HSP60 humaine.

Cependant, aucun des auto- antigènes identifiés jusqu'à présent dans les sérums de patients porteurs d'un syndrome de Behçet ne partageait d'épitopes communs avec la HSP65 bactérienne ou n'avait une prévalence élevée.

Ici, l'étude rapporte que les sérums sont immunoréactifs contre les processus neuronaux filamenteux dans le cerveau, la rétine et la peau du scrotum de la souris chez la grande majorité de celles avec un syndrome de Behçet.

Le milieu neurofilamentaire a été identifié comme l'antigène probable de la réponse sérologique observée. Les analyses de Clustal Omega ont détecté une homologie structurelle significative entre ce milieu neurofilamentaire humain et la HSP65 bactérienne correspondant aux acides aminés 111-126, 213-232 et 304-363 de la HSP-65 mycobactérienne, qui ont été précédemment identifiés pour induire la prolifération des lymphocytes obtenus à partir de patients avec un syndrome de Behçet.

Il a été montré que S. sanguinis et HSP 60/65 peuvent activer les cellules $\gamma\delta T$ chez les patients avec un syndrome de Behçet. Il semblerait qu'après le stimulus bactérien, les cellules muqueuses expriment des HSP qui réagissent avec des cellules T anti-muqueuses chez les individus sensibles par mimétisme moléculaire.

Le **milieu neurofilamentaire humain** pourrait être impliqué dans l'auto-immunité du syndrome de Behçet en raison de son **mimétisme moléculaire avec la HSP65 bactérienne.**

3.5. Anti-TNF α

Des études se multiplient sur l'utilisation des agents anti-TNF α pour le traitement du syndrome de Behçet, en particulier pour les formes graves et réfractaires (59,89,116,117).

Les anticorps anti-TNF α ont montré une efficacité très rapide chez les patients avec une atteinte oculaire sévère.

Dans une étude observationnelle multicentrique incluant 17 patients avec un neuro-Behçet parenchymateux symptomatique, réfractaires aux précédents immunosuppresseurs et traités par anti-TNF α , une amélioration globale après anti-TNF α a été mise en évidence chez 94,1% d'entre eux. Le score de Rankin diminuait significativement avec l'utilisation des anti-TNF α . Ces derniers ont également eu un effet d'épargne significatif sur les corticoïdes.

Dans une autre étude sur les vasculo-Behçet, une rémission vasculaire a été obtenue chez 16 patients sur 18. Le risque de rechute à 9 mois était significativement plus élevé avec les immunosuppresseurs conventionnels utilisés antérieurement avec des agents anti-TNF α par rapport au traitement anti-TNF α . La dose quotidienne médiane de corticoïdes a significativement diminué à 12 mois. Les effets secondaires comprenaient une infection et un œdème pulmonaire chez un patient.

Le $\mathsf{TNF}\alpha$ a un effet pro-inflammatoire direct et indirect par induction et libération des cytokines pro-pyrogènes IL-1 et IL-6 : le blocage de ces cytokines peut être une piste thérapeutique à l'avenir.

Outre leur action sur les formes sévères du syndrome (oculaire, vasculaire et neurologique), les anti-TNFα agissent efficacement sur les ulcères buccaux et génitaux.

Les antagonistes du TNF α sont sûrs et pourraient être associés à une diminution du risque de rechute à 9 mois par rapport aux immunosuppresseurs conventionnels chez les patients souffrant de formes sévères et réfractaires du syndrome.

3.6. Syndrome de Behçet et Covid-19

Des **études controversées** sur le sujet ont été réalisées pour mettre en lumière un lien potentiel entre le coronavirus et son influence sur les symptômes du syndrome de Behçet.

Yurttaş et al. ont signalé des caractéristiques cliniques, la prise en charge et les résultats de 10 patients avec un syndrome de Behçet diagnostiqués avec la COVID-19 au cours du premier mois de la pandémie en Turquie.

8 patients sur 10 ont été hospitalisés, 6 ont reçu un diagnostic de pneumonie et l'un d'eux est mort à cause de problèmes respiratoires. Un patient a développé une thrombose veineuse profonde, tandis que 3 autres ont signalé des exacerbations légères de leurs symptômes de Behçet.

De même, Espinosa et coll. ont signalé 4 patients atteints du syndrome de Behçet ayant contracté la COVID-19 au début de la pandémie en Espagne : deux des quatre patients ont eu une légère rechute de leur syndrome de Behçet (59).

D'autres études montrent qu'il ne semble pas y avoir de lien entre le coronavirus et une évolution du syndrome de Behçet, mais nous avons encore trop peu de recul pour l'affirmer (118,119).

Les traitements habituels du syndrome semblent compatibles avec la vaccination contre le SRAS-CoV2 et ne doivent pas être interrompus. De même, ils ne semblent pas accroitre le risque de contracter la COVID-19. On observe même une prévalence de la COVID-19 plus faible chez les patients atteints du syndrome de Behçet que dans la population générale : cependant, cela peut être dû au fait que les patients porteurs du syndrome ont été particulièrement prudents avec les gestes barrières et ont eu une protection sociale plus stricte.

A RETENIR :

De nombreuses pistes de recherche sont à l'étude et permettraient de trouver de nouvelles cibles d'action thérapeutique et de nouveaux biomarqueurs diagnostiques et pronostiques. Des recherches actives sur les anti-TNF α sont en cours.

CONCLUSION

Le syndrome de Behçet est un syndrome inflammatoire chronique et multisystémique. Il touche des patients de tout sexe et de tout âge mais apparaît en général chez des individus entre une vingtaine et une trentaine d'années, et tend majoritairement vers une phase de rémission asymptomatique.

D'étiologie encore méconnue, il impacte la qualité de vie des patients atteints par la multiplicité de ses symptômes et leurs différences d'expression. Au niveau buccal, les aphtes multiples et récidivants peuvent gêner la nutrition et l'élocution. Des études se multiplient au cours des dernières années afin de déterminer la physio-pathologie et l'étiologie précise du syndrome de Behçet.

En cabinet dentaire, le chirurgien-dentiste devra être vigilant face à un tableau clinique incluant une aphtose récidivante, évaluer les conséquences des aphtes pour les traiter efficacement et adresser le patient aux spécialistes compétents.

Une prise en charge pluridisciplinaire ainsi qu'une bonne éducation thérapeutique sont absolument indispensables et indissociables de l'amélioration du pronostic du patient atteint du syndrome de Behçet. Les formes les plus sévères sont celles avec des manifestations vasculaires ou neurologiques ; une atteinte oculaire peut aussi conduire à la cécité du patient.

Le pistes de recherche autour de ce syndrome sont multiples et permettraient de mieux appréhender les traitements et d'anticiper ses rechutes et ses complications. Ces avancées pourraient apparaître dans le prochain PNDS, dont la réactualisation doit avoir lieu en 2024 s'il existe des évolutions de la prise en charge des patients.

En cabinet dentaire, le rôle du chirurgien-dentiste peut être déterminant dans l'orientation du diagnostic face à la détection d'une aphtose buccale récidivante, symptôme quasi systématique de ce syndrome avec une fréquence de 98%.

BIBLIOGRAPHIE

 Maladie de Behçet [Internet]. CHUV. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: https://www.chuv.ch/fr/ial/ial-home/professionnels-de-la-sante/maladies-immunologiques/maladie-de-behcet

- 2. Syndrome de Behçet [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 7 oct 2022]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-149/syndrome-de-behcet
- 3. Penchet N. Claude et Britannicus: regard médical moderne sur deux morts suspectes de l'Antiquité, circonstances et hypothèses étiologiques. :217.
- 4. Saylan T. Life story of Dr. Hulusi BehÇet. Yonsei Med J. 1997;38(6):327.
- 5. van Dongen CMP, Gijselhart JP, van Gijn J. [Behçet and his triad]. Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156(41):A5230.
- 6. Hamza M. La maladie de Behçet. Hegel. 2011;3(3):27-34.
- 7. Duperrat null, Kraft null, De Ruyk null, Vigneron P. [Touraine's generalized aphthosis]. Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr. juin 1955;(3):302-5.
- 8. Dilşen N, Koniçe M, Övül C. Behçet's Disease: Proceedings of an International Symposium on Behçet's Disease, Istanbul, 29-30 September 1977. Excerpta Medica; 1979. 332 p.
- 9. Mattioli I, Bettiol A, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H, Emmi G. Pathogenesis of Behçet's Syndrome: Genetic, Environmental and Immunological Factors. Front Med. 2021;8:713052.
- 10. Kone-Paut I, Barete S, Bodaghi B, Deiva K, Galeotti C, Gaudric J, et al. Protocole National de Diagnostic et de Soins sur la Maladie de Behçet. 2019;69.
- 11. RESERVES IUTD. Orphanet: Maladie de Behçet [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=117
- 12. Mahr A. [Behçet's disease]. Ther Umsch Rev Ther. juin 2022;79(5):269-76.
- 13. Chen J, Yao X. A Contemporary Review of Behcet's Syndrome. Clin Rev Allergy Immunol. déc 2021;61(3):363-76.
- 14. Wechsler B, Cacoub P, Saadoun D. La maladie de Behçet : actualités en 2014. Rev Médecine Interne. 1 févr 2014;35(2):79-80.
- 15. Bettiol A, Prisco D, Emmi G. Behçet: the syndrome. Rheumatology. 1 mai 2020;59(Supplement_3):iii101-7.
- 16. La maladie de Behçet [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: https://www.larevuedupraticien.fr/article/la-maladie-de-behcet

17. Bergamo S, di Meo N, Stinco G, Bonin S, Trevisini S, Trevisan G. Adamantiades-Behçet Disease at the Beginning of the Silk Route: North-East Italian Experience. Acta Dermatovenerol Croat ADC. déc 2017;25(4):295-7.

- 18. Ishido T, Horita N, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, et al. Clinical manifestations of Behçet's disease depending on sex and age: results from Japanese nationwide registration. Rheumatol Oxf Engl. 1 nov 2017;56(11):1918-27.
- guide_methodologique_pnds.pdf [Internet]. [cité 7 oct 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-12/guide_methodologique_pnds.pdf
- 20. 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.
- 21. Guillot P. La maladie de Behçet : neuf cas et revue de la littérature [Internet] [These de doctorat]. Bordeaux 2; 1990 [cité 21 août 2022]. Disponible sur: https://www.theses.fr/1990BOR23030
- 22. D S. La maladie de Behçet [Internet]. Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie. 2021 [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: https://www.realites-dermatologiques.com/2021/07/la-maladie-de-behcet/
- 23. Vaillant L, Samimi M. Aphtes et ulcérations buccales. Presse Médicale. févr 2016;45(2):215-26.
- 24. Yumpu.com. Ulcération ou érosion des muqueuses orales et/ou génitales [Internet]. yumpu.com. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: https://www.yumpu.com/fr/document/read/17412354/ulceration-ou-erosion-des-muqueuses-orales-et-ou-genitales
- 25. Nakamura K, Tsunemi Y, Kaneko F, Alpsoy E. Mucocutaneous Manifestations of Behçet's Disease. Front Med. 2020;7:613432.
- 26. Mat C, Yurdakul S, Sevim A, Özyazgan Y, Tüzün Y. Behçet's syndrome: facts and controversies. Clin Dermatol. août 2013;31(4):352-61.
- 27. Elsevier. Référentiel des Collèges Dermatologie édition 2022 [Internet]. Elsevier Connect. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/etudes-de-medecine/referentiel-des-colleges-dermatologie-edition-2022
- 28. synthese_mg_maladie_de_behcet.pdf [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/synthese_mg_maladie_de_behcet.pdf
- 29. Elgengehy FT, Gamal SM, Sobhy N, Siam I, Soliman AM, Elhady GW, et al. Vasculitis damage index in Behçet's disease. Adv Rheumatol Lond Engl. 9 juin 2021;61(1):33.

30. RESERVES IUTD. Orphanet: Syndrome de Budd Chiari [Internet]. [cité 12 oct 2022]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=131

- 31. Bensaid Y, Lekehal B, Mesnaoui AE, Bouziane Z, Sedki N. Complications artérielles de la maladie de Behcet : à propos de 47 cas. 2008;6.
- 32. Œil rouge et/ou douloureux.prepECN : un seul site, tout pour les ECNi [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: https://www.prepecn.com/reviser/fiches/item-83-oeil-rouge-et-ou-douloureux?type=nouvelles
- 33. Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Advances in the Treatment of Behcet's Disease. Curr Rheumatol Rep. 2021;23(6):47.
- 34. Noel N. Atteintes neurologiques de la maladie de Behçet. 2015 janv 16.
- 35. Garrigues ML. Le neuro-Behcet: à propos de deux observations, revue de la littérature et discussion [Internet] [These de doctorat]. Bordeaux 2; 1994 [cité 21 août 2022]. Disponible sur: http://www.theses.fr/1994BOR2M057
- 36. Nguyen A, Upadhyay S, Javaid MA, Qureshi AM, Haseeb S, Javed N, et al. Behcet's Disease: An In-Depth Review about Pathogenesis, Gastrointestinal Manifestations, and Management. Inflamm Intest Dis. 4 nov 2021;6(4):175-85.
- 37. Maladie de Behçet Troubles osseux, articulaires et musculaires [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: https://www.merckmanuals.com/fr-ca/accueil/troubles-osseux,-articulaires-et-musculaires/vascularites/maladie-de-beh%C3%A7et
- 38. Des articulations raides et douloureuses, symptômes d'une polyarthrite rhumatoïde [Internet]. 2019 [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: https://sante.lefigaro.fr/article/des-articulations-raides-et-douloureuses-symptomes-d-une-polyarthrite-rhumatoide/
- 39. Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I, Dilek M, Odabas AR, Ozen S. Renal Behçet's disease: a cumulative analysis. Semin Arthritis Rheum. avr 2002;31(5):317-37.
- 40. Greco A, De Virgilio A, Ralli M, Ciofalo A, Mancini P, Attanasio G, et al. Behçet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. Autoimmun Rev. juin 2018;17(6):567-75.
- 41. Yıldız M, Köker O, Adrovic A, Şahin S, Barut K, Kasapçopur Ö. Pediatric Behçet's disease clinical aspects and current concepts. Eur J Rheumatol. 5 sept 2019;1-10.
- 42. Test pathergie : définition, utilisations et résultats Ooreka [Internet]. Ooreka.fr. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: //allergies.ooreka.fr/astuce/voir/594765/test-de-pathergie
- 43. Shenavandeh S, Sadeghi SMK, Aflaki E. Pathergy test with a 23G needle with and without self-saliva in patients with Behçet's disease, recurrent aphthous stomatitis and control group compared to the 20G test. Reumatologia. 2021;59(5):302-8.

- 44. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Hamuryudan V. One year in review 2020: Behçet's syndrome. Clin Exp Rheumatol. oct 2020;38 Suppl 127(5):3-10.
- 45. Nieto IG, Alabau JLC. Immunopathogenesis of Behçet Disease. Curr Rheumatol Rev. 2020;16(1):12-20.
- 46. Takeno M. The association of Behçet's syndrome with HLA-B51 as understood in 2021. Curr Opin Rheumatol. 1 janv 2022;34(1):4-9.
- 47. de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. Arthritis Rheum. 15 oct 2009;61(10):1287-96.
- 48. Gholijani N, Ataollahi MR, Samiei A, Aflaki E, Shenavandeh S, Kamali-Sarvestani E. An elevated pro-inflammatory cytokines profile in Behcet's disease: A multiplex analysis. Immunol Lett. 1 juin 2017;186:46-51.
- 49. Takeuchi M, Mizuki N, Meguro A, Ombrello MJ, Kirino Y, Satorius C, et al. Dense genotyping of immune-related loci implicates host responses to microbial exposure in Behçet's disease susceptibility. Nat Genet. mars 2017;49(3):438-43.
- 50. Syndrome auto-inflammatoire par haploinsuffisance de TNFAIP3/A20 : Généralités [Internet]. 2018 [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: https://www.fai2r.org/les-pathologies-rares/x-autres-maladies-auto-inflammatoires/syndrome-auto-inflammatoire-parhaploinsuffisance-de-tnfaip3-a20/generalites/
- 51. Zenati K. Aphtes: étiologies, maladies inflammatoires associées, traitement et conseils à l'officine [Internet] [Thesis]. 2018 [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/16282
- 52. Perazzio SF, Andrade LEC, de Souza AWS. Understanding Behçet's Disease in the Context of Innate Immunity Activation. Front Immunol. 20 oct 2020;11:586558.
- 53. Ksiaa I, Abroug N, Kechida M, Zina S, Jelliti B, Khochtali S, et al. Eye and Behçet's disease. J Fr Ophtalmol. 1 avr 2019;42(4):e133-46.
- 54. Costagliola G, Cappelli S, Consolini R. Behçet's Disease in Children: Diagnostic and Management Challenges. Ther Clin Risk Manag. juin 2020; Volume 16:495-507.
- 55. Yildiz M, Haslak F, Adrovic A, Sahin S, Koker O, Barut K, et al. Pediatric Behçet's Disease. Front Med. 2021;8:627192.
- 56. Atmani S, Sidatt M, Elarqam L, Bouharrou A, Hida M. La maladie de Behçet chez l'enfant: à propos de trois cas pédiatriques. J Pédiatrie Puériculture. 1 déc 2006;19(8):313-7.
- 57. Hu YC, Chiang BL, Yang YH. Clinical Manifestations and Management of Pediatric Behçet's Disease. Clin Rev Allergy Immunol. oct 2021;61(2):171-80.

- 58. Behçet (maladie de) | SNFMI [Internet]. [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: https://www.snfmi.org/content/behcet-maladie-de
- 59. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Uçar D, Hamuryudan V. One year in review 2021: Behçet's syndrome. Clin Exp Rheumatol. oct 2021;39 Suppl 132(5):3-13.
- 60. Uvéite infectieuse Troubles oculaires [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-oculaires/uv%C3%A9ite-et-troubles-associ%C3%A9s/uv%C3%A9ite-infectieuse
- 61. Hysa E, Cutolo CA, Gotelli E, Pacini G, Schenone C, Kreps EO, et al. Immunopathophysiology and clinical impact of uveitis in inflammatory rheumatic diseases: An update. Eur J Clin Invest. août 2021;51(8):e13572.
- 62. Uvéites | Institut de la rétine | CHU de Nantes [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: https://www.retine-chirurgie-nantes.fr/uveites
- 63. Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Mathian A, Belot A, Dion J, Morel N, et al. Liste des personnes ayant collaboré à la rédaction du PNDS « Polychondrite Chronique Atrophiante ». 2021;47.
- 64. RESERVES IUTD. Orphanet: Syndrome MAGIC [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=324972
- 65. RESERVES IUTD. Orphanet: Sarcoïdose [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=797
- 66. Sarcoïdose Troubles pulmonaires et des voies aériennes [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-pulmonaires-et-des-voies-a%C3%A9riennes/sarco%C3%AFdose/sarco%C3%AFdose
- 67. Généralités du Syndrome des anticorps antiphospholipides [Internet]. 2017 [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: https://www.fai2r.org/les-pathologies-rares/syndrome-des-antiphospholipides/generalites/
- 68. Saadoun D, Bura-Riviere A, Comarmond C, Lambert M, Redheuil A, Mirault T. Protocole National de Diagnostic et de Soins sur l'artérite de Takayasu. 2019;60.
- 69. Rousselin C, Pontana F, Puech P, Lambert M. Differential diagnosis of aortitis. 1 avr 2016 [cité 21 août 2022]; Disponible sur: https://lilloa.univ-lille.fr/handle/20.500.12210/5286
- 70. Launay D, Hachulla É. Les aortites inflammatoires. Presse Médicale. 1 nov 2004;33(19, Part 1):1334-40.

- 71. Comprendre la maladie de Crohn [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-crohn/definition-facteurs-favorisants
- 72. Maladie de Crohn | SNFGE.org Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 7 oct 2022]. Disponible sur: https://www.snfge.org/content/maladie-de-crohn-0
- 73. McHugh J. Shared genetic risk for Behçet disease and Crohn's disease. Nat Rev Rheumatol. avr 2017;13(4):197-197.
- 74. Rectocolite hémorragique | SNFGE.org Société savante médicale française d'hépato-gastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 7 oct 2022]. Disponible sur: https://www.snfge.org/content/rectocolite-hemorragique-0
- 75. Rectocolite hémorragique : définition et facteurs favorisants [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rectocolite-hemorragique/definition-facteurs-favorisants
- 76. Sclérose en plaques (SEP) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/dossier/sclerose-en-plaques-sep/
- 77. Sclérose en plaques | Ramsay Santé [Internet]. [cité 7 oct 2022]. Disponible sur: https://www.ramsaysante.fr/vous-etes-patient-en-savoir-plus-sur-mapathologie/sclerose-en-plaques
- 78. Comprendre le lupus [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/lupus-erythemateux/comprendre-definition-facteurs-favorisants
- 79. Le lupus érythémateux disséminé (LED): qu'est-ce que c'est? Ca touche les enfants? ~ Pediatre Online [Internet]. [cité 7 oct 2022]. Disponible sur: https://www.pediatre-online.fr/maladies-rares/le-lupus-erythemateux-dissemine-led-quest-ce-que-cest-catouche-les-enfants/
- 80. Herpès (virus de l'herpès) [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus
- 81. Larousse É. Herpès buccal Média LAROUSSE [Internet]. [cité 12 oct 2022]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/images/Herp%C3%A8s_buccal/1006989
- 82. Comarmond C, Wechsler B, Cacoub P, Saadoun D. Traitement de la maladie de Behçet. Rev Médecine Interne. 1 févr 2014;35(2):126-38.
- 83. Alpsoy E, Leccese P, Emmi G, Ohno S. Treatment of Behçet's Disease: An Algorithmic Multidisciplinary Approach. Front Med. 28 avr 2021;8:624795.

84. Kone-Paut I, Barete S, Bodaghi B, Deiva K, Desbois AC, Galeotti C, et al. French recommendations for the management of Behçet's disease. Orphanet J Rare Dis. 24 févr 2021;16(Suppl 1):352.

- 85. Behçet Disease: An Update for Dermatologists | SpringerLink [Internet]. [cité 22 oct 2022]. Disponible sur: https://link.springer.com/article/10.1007/s40257-021-00609-4
- 86. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: a contemporary view. Nat Rev Rheumatol. févr 2018;14(2):107-19.
- 87. Thésaurus des interactions médicamenteuses ANSM [Internet]. [cité 22 oct 2022]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1
- 88. De Luca G, Cariddi A, Campochiaro C, Vanni D, Boffini N, Tomelleri A, et al. Efficacy and safety of apremilast for Behçet's syndrome: a real-life single-centre Italian experience. Rheumatology. 1 janv 2020;59(1):171-5.
- 89. Desbois AC, Biard L, Addimanda O, Lambert M, Hachulla E, Launay D, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and refractory major vessel involvement of Behcet's disease: A multicenter observational study of 18 patients. Clin Immunol Orlando Fla. déc 2018;197:54-9.
- 90. Lewczuk N, Zdebik A, Bogusławska J. Interferon Alpha 2a and 2b in Ophthalmology: A Review. J Interferon Cytokine Res. mai 2019;39(5):259-72.
- 91. Eser-Ozturk H, Sullu Y. The Results of Interferon-Alpha Treatment in Behçet Uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2 avr 2020;28(3):498-504.
- 92. Petit G. Aphtes et aphtoses buccales : enquête épidémiologique, étiologie et thérapeutiques [Internet] [thesis]. http://www.theses.fr. Bordeaux 2; 1993 [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: http://www.theses.fr/1993BOR2P040
- 93. Dugourd PM. Traitement de l'aphtose buccale récidivante et idiopathique de l'adulte par probiotiques: étude interventionnelle randomisée en double aveugle versus placebo. :50.
- 94. Schemel-Suárez M, López-López J, Chimenos-Küstner E. [Oral ulcers: Differential diagnosis and treatment]. Med Clin (Barc). 7 déc 2015;145(11):499-503.
- 95. Parra-Moreno FJ, Egido-Moreno S, Schemel-Suárez M, González-Navarro B, Estrugo-Devesa A, López-López J. Treatment of recurrent aphtous stomatitis: A systematic review. Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal. 29 sept 2022;25604.
- 96. Karadag O, Bolek EC. Management of Behcet's syndrome. Rheumatology. 1 mai 2020;59(Supplement 3):iii108-17.
- 97. Reners M, Lambert F, Salhi L. Parodontite et maladies systémiques : explication des mécanismes [Internet]. L'Information Dentaire. [cité 23 oct 2022]. Disponible sur:

https://www.information-dentaire.fr/formations/parodontite-et-maladies-systmiques-explication-des-mcanismes/

- 98. Ge Y, Caufield PW, Fisch GS, Li Y. Streptococcus mutans and Streptococcus sanguinis Colonization Correlated with Caries Experience in Children. Caries Res. nov 2008;42(6):444-8.
- 99. Zhu B, Macleod LC, Kitten T, Xu P. Streptococcus sanguinis biofilm formation & interaction with oral pathogens. Future Microbiol. juin 2018;13(8):915-32.
- 100. Hu D, Gong J, He B, Chen Z, Li M. Surface properties and Streptococcus mutans -Streptococcus sanguinis adhesion of fluorotic enamel. Arch Oral Biol. 1 janv 2021;121:104970.
- 101. Hage M. Immunodéficiences : répercussions bucco-dentaires et prise en charge [These de doctorat]. [Lille]: Lille; 2022.
- 102. Aljerf L, Alhaffar I. Salivary Distinctiveness and Modifications in Males with Diabetes and Behçet's Disease. Biochem Res Int. 2017;2017:9596202.
- 103. Lipsker D, Chosidow O. [White lesions of the oral mucosa]. Rev Prat. 15 févr 2002;52(4):389-93.
- 104. Recommandations SFCO [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: https://www.societechirorale.com/fr/sfco/recommandations-veille/recommandations#.Y0IWSnZBy5c
- 105. Hampton KK, Chamberlain MA, Menon DK, Davies JA. Coagulation and fibrinolytic activity in Behçet's disease. Thromb Haemost. 2 sept 1991;66(3):292-4.
- 106. Fusegawa H, Ichikawa Y, Tanaka Y, Miyachi Y, Kawada T, Gondo K, et al. [Blood coagulation and fibrinolysis in patients with Behçet's disease]. Rinsho Byori. mai 1991;39(5):509-16.
- 107. Alli BY, Erinoso OA, Olawuyi AB. Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: A systematic review. J Oral Pathol Med. 2019;48(5):358-64.
- 108. Triomphes et défaites vivre avec la maladie de Behçet [Internet]. eurordis.org. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: https://www.eurordis.org/fr/stories/triomphes-et-defaites-vivre-avec-la-maladie-de-behcet/
- 109. Lawton G, Bhakta BB, Chamberlain MA, Tennant A. The Behçet's Disease Activity Index. Rheumatology. 1 janv 2004;43(1):73-8.
- 110. MaladieDeBehcet_FR_fr_EMG_ORPHA117.pdf [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/MaladieDeBehcet_FR_fr_EMG_ORPHA11 7.pdf

111. Hadjimi Z, Belguendouz H, Benchabane S, Ghozali NEH, Amri M, Kocheida R, et al. Increased Salivary Cytokines and Nitric Oxide Levels in Behçet's Disease: Interleukin-32, a Novel Player in Disease Prognosis. Endocr Metab Immune Disord - Drug Targets. 22:1-9.

- 112. Zheng W, Wang X, Liu J, Yu X, Li L, Wang H, et al. Single-cell analyses highlight the proinflammatory contribution of C1q-high monocytes to Behçet's disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 28 juin 2022;119(26):e2204289119.
- 113. Ye Z, Zhang N, Wu C, Zhang X, Wang Q, Huang X, et al. A metagenomic study of the gut microbiome in Behcet's disease. Microbiome. 4 août 2018;6(1):135.
- 114. Lule S, Colpak AI, Balci-Peynircioglu B, Gursoy-Ozdemir Y, Peker S, Kalyoncu U, et al. Behçet Disease serum is immunoreactive to neurofilament medium which share common epitopes to bacterial HSP-65, a putative trigger. J Autoimmun. nov 2017;84:87-96.
- 115. Ringuet H, Akoua-Koffi C, Honore S, Varnerot A, Vincent V, Berche P, et al. hsp65 sequencing for identification of rapidly growing mycobacteria. J Clin Microbiol. mars 1999;37(3):852-7.
- 116. Desbois AC, Addimanda O, Bertrand A, Deroux A, Pérard L, Depaz R, et al. Efficacy of Anti-TNFα in Severe and Refractory Neuro-Behcet Disease: An Observational Study. Medicine (Baltimore). juin 2016;95(23):e3550.
- 117. Wesner N, Fenaux P, Jachiet V, Ades L, Fain O, Mekinian A, et al. [Behçet's-like syndrome and other dysimmunitary manifestations related to myelodysplastic syndromes with trisomy 8]. Rev Med Interne. mars 2021;42(3):170-6.
- 118. Accorinti M, Manni P, Sampalmieri L, Saturno MC. Ocular Behçet disease and COVID-19. Eur J Ophthalmol. mars 2022;32(2):NP148-9.
- 119. Zouboulis CC, van Laar J a. M, Schirmer M, Emmi G, Fortune F, Gül A, et al. Adamantiades-Behçet's disease (Behçet's disease) and COVID-19. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. sept 2021;35(9):e541-3.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

| Figure 1: Prévalence du syndrome de Behçet dans le monde pour 100000 habitants | |
|---|------|
| (données de 2017) (18) | 15 |
| Figure 2 : Aphtes labiaux | 22 |
| Figure 3: Aphtes labiaux chez un patient avec un syndrome de Behçet (1) espace | 18 |
| Figure 4 : Schéma de l'anatomie de la cavité buccale | |
| Figure 5 : Aphtes oro-pharyngés······ | |
| Figure 6 : Aphtes de l'uvule et de l'oropharynx | 19 |
| Figure 7: Aphtes palatins | . 24 |
| Figure 8: Aphte vestibulaire | |
| Figure 9 : Multiples aphtes au palais d'un patient tunisien porteur du syndrome de Behçe | t 20 |
| Figure 10 : Coupe histologique d'une ulcération de la muqueuse buccale | 22 |
| Figure 11 : Aphte du scrotum | 23 |
| Figure 12 : Erythème noueux | |
| Figure 13 : Acné nodulaire de la face | 25 |
| Figure 14 : Prévalence de l'atteinte vasculaire du syndrome de Behçet selon la situation | |
| géographique | 27 |
| Figure 15 : Multiples anévrismes (sous-clavier gauche, carotide commune droite, carotide | ž |
| interne droite) chez un patient présentant un vasculo-Behçet (1) | |
| Figure 16: Hypopion (32) | 28 |
| Figure 17 : Accident Vasculaire Cérébral pontique droit aigu chez un patient avec un neur | |
| Behçet (1) | |
| Figure 18 : Multiples lésions apthoïdes situées au niveau de l'iléon chez une patiente avec | |
| entéro-Behçet (36) | 31 |
| Figure 19 : Schéma des différences entre une articulation saine et une articulation | |
| inflammatoire (38) | 32 |
| Figure 20 : Associations de différentes implications cliniques et caractéristiques | |
| démographiques et génétiques des patients (15) | 33 |
| Figure 21 : Résultat d'un test de pathergie positif chez un patient atteint du syndrome de | |
| Behçet (22) | 37 |
| Figure 22 : Modèle hypothétique de la pathogénèse du syndrome de Behçet et cibles | |
| d'action des traitements (51) | |
| Figure 23: Photos des manifestations cliniques d'enfants avec un SBP (55) | |
| Figure 24 : Aphtose buccale chez une enfant de huit ans atteinte du syndrome de Behçet | |
| (57) | |
| Figure 25 : Uvéite infectieuse (62) | |
| Figure 26 : Radiographie pulmonaire d'un patient atteint d'une sarcoïdose de stade IV | |
| Figure 27 : Iléoscopie d'un patient atteint de la Maladie de Crohn | |
| Figure 28 : Ulcérations sévères du côlon dans le cadre d'une rectocolite hémorragique | |
| Figure 29 : Action de la sclérose en plaques sur la gaine de myéline | |
| Figure 30: Lupus érythémateux disséminé chez l'enfant | 55 |

Table des illustrations

| Figure 31: Erosion du palais dur lors d'un lupus aigu | 56 |
|--|---------|
| Figure 32 : Herpès buccal dû au virus herpès simplex (81) | 57 |
| Figure 33 : Lésions d'érosion herpétiques lors d'une primo-infection à HSV1 | 57 |
| Figure 34 : Schéma pyramidal des traitements des signes cliniques mineurs et majeu | rs d'un |
| syndrome de Behçet | 67 |

INDEX DES TABLEAUX

| Tableau 1 : Liste des différentes classifications établies sur la maladie de Behçet | 34 |
|--|----|
| Tableau 2 : Critères de classification établis par le Groupe International d'Etude pour le | |
| diagnostic du syndrome de Behçet | 35 |
| Tableau 3 : Critères de classification du syndrome de Behçet révisés en 2013 | 36 |
| Tableau 4 : Critères de classification adaptés pour le diagnostic du syndrome de Behçet | |
| pédiatrique | 46 |
| Tableau 5 : Tableau de partage des gènes de susceptibilité du syndrome de Behçet et de la |) |
| maladie de Crohn | 53 |
| Tableau 6 : Tableau synthétique des signes cliniques communs entre le syndrome de Behç | et |
| et ses diagnostics différentiels courants | 58 |
| Tableau 7 : Tableau synthétique des différents traitements du syndrome de Behçet selon | |
| l'atteinte (33) | 68 |
| Tableau 8 : Traitement préventif systémique et effets secondaires de l'aphtose récurrente | |
| (études de la littérature de plus de 20 malades) (23) | 71 |
| Tableau 9 : Traitement locaux des aphtes douloureux (10) | 72 |
| Tableau 10 : Interactions entre les médicaments courants du traitement du syndrome de | |
| Behçet et les médicaments courants prescrits en odonto-stomatologie | 80 |

ANNEXES

Annexe 1 : Synthèse à destination du médecin traitant, extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins sur le syndrome de Behçet, 2019

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 :

- Cutanéo-muqueuses, associant une aphtose buccale récidivante et parfois génitale (aphtose dite bipolaire), une pseudofolliculite (ou une folliculite), une hyperréactivité cutanée (pathergy test). Plus rarement, un érythème noueux.
- Articulaires avec arthralgies et/ou oligoarthrites inflammatoires, récidivantes et asymétriques touchant les grosses articulations.
- Oculaires, se manifestant par des poussées inflammatoires oculaires (uvéites) pouvant toucher tous les segments de l'œil (panuvéite). L'atteinte postérieure est quasiconstante 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 cutanéo-muqueuses 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.

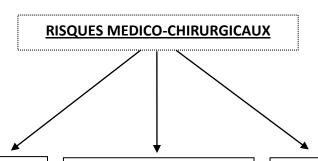
Dans ses formes graves et/ou compliquées, la maladie de Behçet rentre dans le cadre des affections de longue durée, avec exonération du ticket modérateur (prise en charge à 100 %).

L'éducation thérapeutique est indispensable afin d'optimiser la prise en charge et l'adhésion du patient au projet thérapeutique.

Annexe 2 : Score de RANKIN modifié

| Score | <u>Description</u> |
|-------|---|
| 0 | Aucun symptôme. |
| 1 | Pas de handicap significatif en dehors d'éventuels symptômes (capable d'assumer ses rôles, capable de mener ses activités). |
| 2 | Handicap léger (incapable de mener à bien toutes ses activités antérieures, capable de mener ses propres affaires sans assistance). |
| 3 | Handicap modéré (requiert certaines aides, capable de marcher sans assistance). |
| 4 | Handicap modérément sévère (incapable de marcher sans assistance, incapable de s'occuper de ses propres besoins sans assistance). |
| 5 | Handicap sévère (confiné au lit, incontinent et nécessitant une attention et des soins constants de nursing). |
| 6 | Décès. |

Annexe 3 : Identification des risques en odontologie chez un patient atteint d'un syndrome de Behçet



ALLERGIQUE ET MEDICAMENTEUX

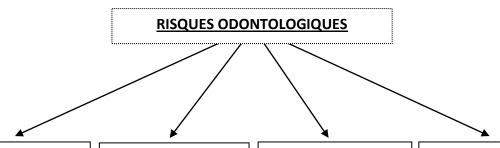
- Interactions entre la colchicine, la ciclosporine et les macrolides/ lincosamides;
- Attention au surdosage de corticoïdes ;
- Revoir l'anamnèse et les traitements du patient +++

INFECTIEUX

- Majoration du risque infectieux pour les patients sous corticoïdes au long cours, sous immunosuppresseurs et sous biothérapie;
- Vigilance concernant des symptômes masqués par la prise de corticoïdes.

HEMORRAGIQUE

- Précaution majeure : atteinte vasculaire du syndrome et prescription d'anti-coagulants ;
- Vigilance concernant les corticoïdes au long cours pour les extractions et chirurgies (cicatrisation retardée et risque d'infection).



CARIEUX

Les aphtes récidivants peuvent entrainer une baisse de la fréquence du brossage à cause des douleurs.

=> Implique une possible augmentation des caries en bouche.

PARODONTAL

Syndrome de Behçet = pathologie inflammatoire chronique, comme la parodontite : surveiller les signes parodontaux.

DERMATOLOGIQUE

Aphtose buccale récidivante dans 98% des cas, à traiter par des traitements locaux ou systémiques selon la fréquence et l'intensité des poussées.

Attention à ne pas passer à côté d'autres lésions des muqueuses.

EROSIF

Surveiller les signes d'érosion consécutifs de vomissements (signe de toxicité de la colchicine).

Thèse d'exercice : Chir. Dent. : Lille : Année [2022]

Syndrome de Behçet : prise en charge des formes buccales en odontologie / Louise ROGER. - p. 111 : ill. 35 ; réf. 119.

<u>Domaines</u>: Pathologie bucco-dentaire ; Pathologie générale ; Pharmacologie

Mots clés : Syndrome de Behçet

Traitement Odontologie Aphtose

Résumé de la thèse

Le syndrome de Behçet est une vascularite primitive et systémique. C'est un syndrome rare, chronique et récidivant.

La pathologie a comme symptomatologie principale l'apparition d'une aphtose buccale récidivante quasi-systématique : il est donc important de savoir la reconnaître, la dépister et la traiter en cabinet dentaire. Cette affection se manifeste par une atteinte des muqueuses, en particulier par des ulcérations buccales et génitales. On retrouve aussi des lésions cutanées, des manifestations oculaires, neurologiques, articulaires ou digestives ; une fatigue intense y est également associée. Elle débute généralement entre 20 et 30 ans et touche autant les hommes que les femmes.

Le syndrome de Behçet présentant de multiples symptômes touchant plusieurs appareils fonctionnels du corps humain, son diagnostic est donc difficile à établir et source d'errance diagnostique pour les patients atteints. Cette errance peut provoquer une aggravation des symptômes généraux et bucco-dentaires et alourdir le pronostic du patient.

L'objectif de ce travail de thèse est d'actualiser les données sur le syndrome de Behçet suite à la publication d'un premier Protocole National de Diagnostic et de Soins, d'informer le chirurgien-dentiste du tableau clinique complexe de ce syndrome et de discuter les aspects en particulier oraux de la prise en charge pluridisciplinaire.

<u>JURY</u>:

Président : Pr. T. COLARD Assesseurs : <u>Dr. X. COUTEL</u>

Dr. C. OLEJNIK

Dr. J. QUERTAINMONT

Membre invité: Pr. D. LAUNAY