

UNIVERSITÉ DE NANTES  
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE  
-----

Année : 2011

N°:

LA MALADIE DE BEHÇET

-----  
THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE  
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

*présentée  
et soutenue publiquement par*

**FORT Antoine**

Né le 16 mai 1987

Le 30 juin 2011 devant le jury ci-dessous

*Président*            Madame le Professeur Brigitte ALLIOT-LICHT

*Assesseur*            Monsieur le Professeur Wolf BOHNE  
*Assesseur*            Madame le Docteur BERTHOU-STRUBE Sophie

*Directeur de thèse*        Monsieur le Docteur André LAGARDE

**Par délibération, en date du 6 décembre 1972, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.**

---

# Table des matières

---

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>12</b>
<b>I.I.La maladie de Behçet .....</b>	<b>13</b>
<i>I.1 Historique de l'affection .....</i>	<i>13</i>
<i>I.2 Épidémiologie .....</i>	<i>13</i>
I.2.1 Incidence et prévalence.....	13
I.2.2 Âge, sexe et sévérité .....	14
I.2.3 Morbidité et mortalité .....	14
<i>I.3 Etiopathogénie .....</i>	<i>15</i>
I.3.1 Prédilection génétique .....	15
I.3.1.1 Gènes HLA .....	15
I.3.1.2 Gènes MIC.....	15
I.3.1.3 Autres gènes .....	16
I.3.1.3.1 Gène TNF .....	16
I.3.1.3.2 Gène MEFV .....	16
I.3.1.3.3 Gènes de l'IL-1 .....	16
I.3.1.3.4 Gène ICAM.....	16
I.3.2 Facteurs environnementaux .....	16
I.3.2.1 Infections virales.....	16
I.3.2.2 Infections bactériennes .....	16
I.3.3 Anomalie de la réponse inflammatoire .....	17
I.3.3.1 Rôle des protéines du choc thermique.....	17
I.3.3.2 Rôle de l'oxyde nitrique .....	18
I.3.3.3 Stress et radicaux libres .....	18
I.3.4 Anomalies de l'immunité.....	18
I.3.4.1 Hyperactivité des monocytes et polynucléaires neutrophiles .....	18
I.3.4.1.1 Pathergy test.....	18
I.3.4.1.2 Hyperactivité des polynucléaires neutrophiles.....	18
I.3.4.2 Rôle des lymphocytes T .....	19
I.3.4.2.1 Hyperactivation des lymphocytes T.....	19
I.3.4.2.2 Lymphocytes T $\gamma\delta$ .....	20
I.3.4.3 Antigène S rétinien .....	20
I.3.4.4 Immunité humorale.....	20
I.3.5 Hypothèse de l'étiopathogénie de la maladie de Behçet .....	21
I.3.5.1 Premier temps : Temps Polynucléaire neutrophile et monocyttaire (figure 8)...	21
I.3.5.2 Deuxième temps : Temps lymphocytaire .....	22
<i>I.4 Manifestations cliniques .....</i>	<i>23</i>
I.4.1 Lésions aphteuses buccales .....	23
I.4.2 Manifestations génitales .....	24
I.4.3 Manifestations cutanées.....	24
I.4.3.1 L'hypersensibilité cutanée aux effractions cutanées (80 à 100 %) .....	24
I.4.3.2 Les lésions pustuleuses spontanées (60 %), .....	25
I.4.3.3 Les lésions nodulaires (30 à 40 %) .....	25
I.4.3.4 Des aphtoses cutanées(1,2 %) .....	25
I.4.4 Manifestations oculaires .....	26
I.4.5 Manifestations articulaires .....	27
I.4.6 Manifestations vasculaires .....	27

I.4.6.1 Lésions veineuses (14 %) .....	27
I.4.6.2 Lésions artérielles (2 %) .....	28
I.4.6.3 Atteintes cardiaques (rares) : .....	28
I.4.7 Manifestations neurologiques .....	28
I.4.7.1 Lésion du système nerveux central .....	28
I.4.7.1.1 Lésions parenchymateuses .....	28
I.4.7.1.2 Lésions non parenchymateuse .....	29
I.4.7.1.3 Mélange de maladie parenchymateuse et non parenchymateuse .....	29
I.4.7.2 Système nerveux périphérique.....	29
I.4.8 Autres manifestations rares : .....	29
I.4.8.1 Manifestations rénales .....	29
I.4.8.2 Manifestations pulmonaires.....	29
<b>I.5 Diagnostic .....</b>	<b>30</b>
I.5.1 Les critères diagnostics de la maladie de Behçet.....	30
I.5.2 Le pathergy test.....	31
<b>I.6 Diagnostics différentiels .....</b>	<b>32</b>
<b>I.7 Traitements .....</b>	<b>33</b>
I.7.1 Traitements systémiques.....	33
I.7.1.1 Colchicine .....	33
I.7.1.2 Thalidomide .....	34
I.7.1.3 Dapsone .....	34
I.7.1.4 Corticostéroïdes .....	34
I.7.1.5 Immunosuppresseurs .....	34
I.7.1.5.1 Azathioprine.....	34
I.7.1.5.2 Cyclophosphamide.....	34
I.7.1.5.3 Ciclosporine A .....	35
I.7.1.5.4 Methotrexate .....	35
I.7.1.6 Anti-TNF $\alpha$ .....	35
I.7.1.7 IFN $\alpha$ .....	35
I.7.1.8 Anticoagulants .....	35
I.7.2 Traitements topiques .....	36
I.7.3 Traitement chirurgical .....	36
I.7.4 Arbre décisionnel thérapeutique en présence de manifestations mucocutanées dans le cadre de la maladie de Behçet .....	36
<b>I.8 Pronostic .....</b>	<b>38</b>

## **II.II. La sphère bucco-dentaire et maladie de Behçet .....**

II.1 Implication de <i>Streptococcus sanguis</i> dans l'étiopathogénie de la maladie de Behçet .....	39
II.2 Diminution de l'hygiène buccale .....	40
II.3 Impact de l'aphtose sur la qualité de vie.....	41
II.4 Relation entre parodontite et maladie de Behçet.....	41
II.4.1 Rappels sur la pathogénie de la maladie parodontale .....	41
II.4.2 Influence du parodontite sur la maladie de Behçet .....	41
II.4.3 Influence de la maladie de Behçet sur le parodontite.....	42
II.5 Analyse critique des articles : .....	42

## **III.III. Prise en charge du patient atteint de la maladie de Behçet au cabinet dentaire .....**

<i>III.1 Diagnostic de la maladie de Behçet par le chirurgien dentiste.....</i>	<b>43</b>
III.1.1 Peut-on distinguer l'aphtose buccale de la maladie de Behçet d'une simple aphtose buccale récidivante idiopathique ?.....	43
III.1.2 Démarche diagnostic du chirurgien dentiste.....	44
III.1.2.1 Les éléments à rechercher lors de l'anamnèse et l'examen clinique afin de diagnostiquer une aphtose buccale récidivante.....	44
III.1.2.2 Éliminer les diagnostics différentiels de l'aphtose buccale récidivante. ....	44
III.1.2.3 Recherche de la maladie de Behçet .....	45
III.1.2.3.1 Le patient présente l'une des manifestations de la maladie de Behçet .....	45
III.1.2.3.2 Le patient ne présente pas de manifestations de la maladie de Behçet.....	45
<i>III.2 Soins bucco-dentaires chez un patient atteint de la maladie de Behçet</i>	<b>46</b>
III.2.1 Contacter le médecin traitant.....	46
III.2.2 Les traitements de la maladie de Behçet à prendre en compte par le chirurgien dentiste pour ses soins.....	46
III.2.2.1 Prise en charge des patients sous anti-vitamines K (AVK) en odontologie ...	46
III.2.2.2 Prise en charge des patients sous immunosuppresseurs en odontologie .....	46
III.2.2.3 Prise en charge des patients sous anti-TNF $\alpha$ en odontologie.....	47
III.2.2.4 Prise en charge des patients sous corticoïdes au long cours en odontologie	47
<i>III.3 Traitements des aphtes dans le cadre de la maladie de Behçet.....</i>	<b>48</b>
III.3.1 Traitement préventif.....	48
III.3.1.1 Traitement préventif médicamenteux.....	48
III.3.1.2 Éviction des facteurs déclenchant.....	49
III.3.1.2.1 Hypersensibilité aux aliments.....	49
III.3.1.2.2 Traumatismes mécaniques .....	49
III.3.1.2.3 Évènements stressants .....	49
III.3.1.2.4 Médicaments ayant pour effet indésirable une aphtose buccale.....	49
III.3.1.2.5 Influence du tabac sur les poussées d'aphtose .....	50
III.3.1.2.6 Cycle menstruel et aphtose buccale récidivante dans la maladie de Behçet.....	50
III.3.2 Traitements topiques .....	50
III.3.2.1 Application topique d'anesthésiques locaux .....	50
III.3.2.2 Application topique de Sucralfate.....	50
III.3.2.3 Corticostéroïdes en application locale .....	50
III.3.2.4 Utilisation topique d'antiseptiques .....	51
III.3.2.5 Bains de bouche de tétracycline .....	51
III.3.2.6 Amlexanox .....	51
III.3.2.7 Traitements physiques .....	51
III.3.2.7.1 La cryothérapie.....	51
III.3.2.7.2 Le LASER Nd:YAG .....	51
III.3.2.7.3 Le LASER CO2 .....	51
III.3.2.7.4 L'acide trichloracétique .....	52
<i>III.4 Faut-il recommander une hygiène bucco-dentaire stricte au patient atteint de la maladie de Behçet ? .....</i>	<b>52</b>

**CONCLUSION..... 53**

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :..... 54**

**ANNEXE..... 60**

---

# INTRODUCTION

---

La maladie de Behçet est une vascularite systémique, chronique et récidivante, dont la manifestation principale est l'aphtose buccale récidivante. C'est une maladie rare, qui touche préférentiellement l'homme jeune, localisé le long de « la route de la soie », qui s'étend depuis le bassin méditerranéen jusqu'à l'Extrême-Orient. La mortalité est relativement faible et est le plus souvent la conséquence des complications vasculaires et neurologiques. Cependant, la maladie de Behçet pose un réel problème de santé publique par la cécité qu'elle entraîne chez beaucoup de patients. L'étiopathogénie n'est pas totalement élucidée, bien qu'il semblerait que la maladie soit la conséquence de stimulations exogènes sur un terrain génétique particulier.

Son **diagnostic** repose sur les signes cliniques et sur le jugement et l'expérience du médecin. Il reste **très difficile** puisque qu'il n'existe pas de signe pathognomonique, ni de test spécifique de la maladie. De plus, les manifestations sont peu spécifiques de la maladie et ne sont pas toujours présentes.

Il n'existe **pas de traitement curatif** de la maladie de Behçet : c'est un traitement symptomatique. La sévérité de certaines atteintes justifie l'utilisation d'une corticothérapie pendant la phase aigüe et d'un traitement immunosuppresseur pour prévenir les récidives.

De part la variété de ses manifestations cliniques, sa **prise en charge doit être pluridisciplinaire**. Le **chirurgien dentiste peut contribuer au diagnostic précoce de la maladie** puisque la première et la plus répandue des manifestations est l'aphtose buccale récidivante. L'enjeu est d'autant plus important que la maladie doit être prise en charge précocement pour diminuer les risques de mortalité et de morbidité. Le chirurgien-dentiste peut aussi intervenir dans le **traitement topique des aphtoses** dans le cadre de la maladie de Behçet. La **prise en charge bucco-dentaire est également modifiée**, notamment par les traitements pris par le patient.

Dans un premier temps, nous nous intéresserons à **la maladie de Behçet dans son ensemble**. Nous constaterons l'évolution des connaissances de la maladie par une analyse de la littérature récente, notamment en ce qui concerne les enjeux majeurs que sont l'étiopathogénie de la maladie, son diagnostic et son traitement.

Puis nous verrons les **implications réciproques que peuvent avoir la maladie de Behçet et la sphère bucco-dentaire**. Ceci concerne l'implication de *Streptococcus sanguis* dans l'étiopathogénie de la maladie, l'hygiène bucco-dentaire et la maladie parodontale.

Tous ces éléments nous permettront dans un dernier temps de comprendre le **rôle du chirurgien-dentiste dans le diagnostic et la prise en charge de la maladie**.

---

# I. La maladie de Behçet

---

## I.1 Historique de l'affection

Le dermatologue turc **Hulusi Behçet** laissa son nom à l'affection en 1937. Il a décrit la maladie comme étant une triade des symptômes suivants : une aphtose buccale récidivante, des ulcères génitaux et une uvéite avec hypopion. Adamantiades avait suspecté la pathologie dès 1931; c'est pour cette raison que certains auteurs parlent de la maladie de Adamantiades-Behçet dans la littérature. Touraine a repris l'affection en 1941 dans le cadre de la « grande aphtose ». Il distinguait trois formes suivant un spectre continu de manifestations : l'aphtose muqueuse unipolaire ou bipolaire, l'aphtose cutanéomuqueuse et la grande aphtose multipolaire.

Aujourd'hui, la maladie de Behçet est décrite comme une **affection inflammatoire multisystémique idiopathique, chronique et récidivante**. Elle est caractérisée cliniquement par des manifestations mucocutanées, génitales, oculaires, articulaires, vasculaires et neurologiques. [20][23]

## I.2 Épidémiologie

La maladie de Behçet a une distribution mondiale. La plupart des cas sont observés le long de « la **route de la soie** », qui s'étend depuis le bassin méditerranéen jusqu'à l'Extrême-Orient. Il existe des pics de fréquence à ces extrémités :

- à l'ouest : en Tunisie, Turquie, Grèce, Égypte, Liban, Iran, Irak
- à l'est : en Corée, Chine, Japon.

La survenue de la maladie est de loin moins fréquente aux États-Unis, et dans les pays d'Europe de l'Ouest. Elle est exceptionnelle parmi les sujets de race noire. La maladie est fréquente dans les régions où les affections auto-immunes sont elles-mêmes répandues.[20]

### I.2.1 Incidence et prévalence

La prévalence de la maladie de Behçet est estimée entre 10 et 100 pour 100 000 habitants dans les pays méditerranéen, le Moyen-Orient et l'Extrême-Orient (Tableau 1)

Japon	10/100 000
Arabie Saoudite	20/100 000
Turquie	5/100 000
Iran	16/100 000
Europe de l'Ouest	0,3/100 000

*Tableau 1 : Incidence de la maladie de Behçet*

L'augmentation dans certaines régions est probablement liée à une meilleure détection de la maladie, ou aux migrations. La maladie de Behçet affecte dans environ 3 à 8 % des cas **plusieurs membres d'une même famille**, parmi les groupes ethniques à risque. [20]

## **I.2.2 Âge, sexe et sévérité**

La triade classique est plus fréquemment diagnostiquée après la puberté, entre 20 et 35 ans. La maladie se déclare rarement chez l'enfant ou le sujet âgé.

Le sexe-ratio varie selon les régions (Tableau 2)

	Prédominance masculine nette	Prédominance masculine relative	Prédominance féminine relative	Prédominance féminine nette
Liban	11 pour 1			
Égypte	5,3 pour 1			
Israël	3,8 pour 1			
Turquie	3,4 pour 1			
Grèce	1,9 pour 1			
Iran		1,2 pour 1		
Allemagne			1 pour 0,9	
Japon			1 pour 0,8	
Brésil			1 pour 0,7	
États-Unis				1 pour 0,2

*Tableau 2 : sexe ratio de la maladie de Behçet*

La maladie est **plus sévère chez l'homme que chez la femme** pour presque chaque manifestation.

Le risque est plus grand chez l'homme de développer une inflammation oculaire, des éruptions papulo-pustulaires, des manifestations vasculaires (anévrismes, thrombophlébites), pulmonaires, et une atteinte du système nerveux central. La prévalence de la maladie oculaire est plus grande chez l'homme, l'activité de la maladie est plus longue, et le pronostic d'acuité visuel est plus mauvais.

**La maladie de Behçet se différencie donc de beaucoup d'affections auto-immunes par sa prédominance masculine. [20]**

## **I.2.3 Morbidité et mortalité**

En général, les symptômes de la maladie de Behçet sont limités aux premières années. Les **aphtoses buccales graves affaiblissent le patient** par une réduction de la consommation d'aliments du fait des douleurs lors de la prise alimentaire. Le risque de perte visuelle augmente progressivement pour atteindre un quart des cas à 10 ans.

**La mortalité est relativement faible** et est la conséquence :

- d'une atteinte du système nerveux central
- d'une participation pulmonaire
- d'une hémorragie de gros vaisseaux
- d'une perforation intestinale
- d'une complication du traitement immunosuppresseur.

Ces issues graves sont retrouvées plus fréquemment chez l'homme. Environ un dixième des patients sont décédés à cause d'atteinte du système nerveux central et du

système cardiovasculaire (mais son incidence est probablement plus faible car les patients atteints de ces symptômes ont tendance à rester à l'hôpital, contrairement aux patients atteints de symptômes moins graves).

Le taux de mortalité diminue de manière significative avec le temps. Le pronostic après les premières années est bon. Cela souligne l'importance de la reconnaissance rapide et d'un traitement approprié.[23]

La maladie de Behçet touche préférentiellement l'homme jeune, localisé le long de « la route de la soie ». La mortalité est faible et est le plus souvent la conséquence d'une complication cardiovasculaire ou du système nerveux central. La cécité qu'elle entraîne pose un véritable problème de santé publique.

## I.3 Etiopathogénie

L'étiopathogénie de la maladie de Behçet n'est pas encore totalement élucidée. Des nouvelles données expérimentales permettent cependant de mieux comprendre les mécanismes à l'origine de la maladie. Plusieurs éléments semblent intervenir : la susceptibilité génétique, des facteurs environnementaux, des anomalies de la réponse inflammatoire ainsi qu'un dysfonctionnement du système immunitaire.

### I.3.1 Prédisposition génétique

La présence de formes familiales ainsi que la répartition géographique de la maladie le long de la route de la soie peuvent faire penser à l'existence d'une susceptibilité génétique.

#### I.3.1.1 **Gènes HLA**

**L'antigène HLA-B51 est présent chez 57 % de la population atteint de la maladie de Behçet**, contre 16 % de la population générale. De plus, la distribution mondiale du gène HLA-B51 chez les sujets sains correspond à la distribution globale de la maladie de Behçet. [10]

HLA-B51 serait impliqué dans la fonction des neutrophiles et dans l'homéostasie anormale des lymphocytes T dans la maladie de Behçet.

Le rôle exact joué par la présence de HLA-B51 dans la maladie de Behçet n'est toujours pas connu, et semble être un facteur insuffisant pour expliquer la prédisposition à la maladie de Behçet.

#### I.3.1.2 **Gènes MIC**

Le gène MIC (CMH Classe I Chain related gene) se situe à proximité du Gène HLA-B.

A l'état basal, les molécules MIC ne sont exprimées qu'à la surface des cellules épithéliales intestinales et thymique, et sont intracellulaires dans les kératocytes, les cellules endothéliales et les fibroblastes. Lorsqu'il y a un stress cellulaire, comme une infection, elles peuvent être induites à la surface de nombreux types cellulaires. **Ce phénomène est lié à la présence dans la région promotrice des gènes MIC d'éléments régulés par le choc thermique** (heat shock responsive elements),

La molécule MICA, liée à son récepteur NKG2D, fonctionne comme un signal de danger cellulaire, conduisant à l'activation de la réponse immune, à la fois innée (NK) et adaptative (LTCD8+), en déclenchant des mécanismes de cytotoxicité, de sécrétion de cytokines et de prolifération cellulaire.

### **I.3.1.3 Autres gènes**

#### **I.3.1.3.1 Gène TNF**

Le polymorphisme du gène TNF pourrait influencer la production de TNF qui est augmentée au cours de la maladie de Behçet. La cytokine TNF $\alpha$  semble avoir un rôle majeur dans la maladie de Behçet. [10]

#### **I.3.1.3.2 Gène MEFV**

Ce gène est lié à la fièvre méditerranéenne familiale. Cette maladie présente des similarités épidémiologiques et anatomopathologiques avec la maladie de Behçet. Les études sont toutefois à approfondir. [10]

#### **I.3.1.3.3 Gènes de l'IL-1**

La production d'IL-1 est accrue lors de la maladie de Behçet. IL-1 induit :

- des réponses immunes pro-inflammatoires
- active les cellules endothéliales
- induit l'expression des molécules d'adhésion [10]

#### **I.3.1.3.4 Gène ICAM**

La molécule ICAM est une glycoprotéine de surface appartenant à la superfamille des immunoglobulines. C'est une molécule d'adhérence intercellulaire et permet l'adhésion lymphocytaire et macrophagique à l'endothélium vasculaire, leur migration et leur activation.[10]

## **I.3.2 Facteurs environnementaux**

### **I.3.2.1 Infections virales**

Plusieurs virus de la famille Herpès (Herpès Simplex Virus 1, Cytomégalovirus, virus Epstein-Barr, Virus de la varicelle) ont été suspectés comme responsables de la maladie de Behçet, hypothèse fondée sur la séroprévalence anti-herpès virus accrue chez les patients atteints de la maladie de Behçet. Cependant, cette hypothèse n'a pas été confirmée, et l'absence d'efficacité des traitements anti-herpétiques sur l'évolution de la maladie tendent à infirmer cette hypothèse. [10]

### **I.3.2.2 Infections bactériennes**

==> Voir chapitre II.1 Implication de *Streptococcus sanguis* dans l'étiopathogénie de la maladie de Behçet.

## **I.3.3 Anormalité de la réponse inflammatoire**

### **I.3.3.1 Rôle des protéines du choc thermique**

Heat shock proteins (HSP) serait un antigène candidat potentiel comme initiateur de l'apparition de la maladie de Behçet ou de ses poussées. HSP a un rôle de protéine transporteuse pour les autres protéines intracellulaires quand la cellule est soumise à des conditions de stress (comme l'infection, l'hypoxie, un traumatisme, etc ...).

La protéine HSP-60 (pour 60 kDa) est principalement exprimée au sein des mitochondries. Lorsqu'il y a un stress, il y a une redistribution tissulaire de HSP, qui se localise alors à la surface cellulaire. **HSP-60 est sur-exprimée dans les lésions cutanées actives de la maladie de Behçet** (érythème noueux, papulo-pustules) et par les leucocytes des patients.

L'homologie de séquence, qui est de l'ordre de 60 %, entre HSP-60 humain et HSP-65 d'origine bactérienne (notamment le *Streptococcus sanguis*) pourrait expliquer cette lymphoprolifération. **La réponse des cellules T vis-à-vis des HSP bactériens pourrait entraîner secondairement, par réactivité croisée, la prolifération de cellules T autoréactives vis-à-vis des HSP humaines.** Cette réponse T anti-HSP paraît cependant peu spécifique, car elle est retrouvée également chez le sujet sain.

Les études ont montrés que *Streptococcus sanguis* et HSP (spécialement 60/65 kDa) activent les cellules T avec chaînes  $\gamma$  et  $\delta$  chez les patients atteints de la maladie de Behçet mais pas dans le groupe contrôle. **Il est suggéré que suite au stimulus bactérien, les cellules muqueuses expriment HSP qui sont antigéniques et activent les cellules T contre la muqueuse chez les individus susceptibles.**

Des Ig-G et Ig-A anti-HSP-65 sont retrouvé chez les patients atteints de la maladie de Behçet. L'injection de peptides HSP-65 chez le rat Lewis entraîne une production de Ig-G et Ig-A entraînant l'apparition d'une uvéite.

HSP-60 est le ligand des récepteurs Toll-like 2 et 4 et **pourrait stimuler l'immunité innée.** HSP agirait comme un signal de danger et provoquerait :

- une réponse inflammatoire rapide avec production des cytokines IL6, IL12, IL15 et de  $TNF\alpha$
- l'expression des molécules d'adhésions comme l'E-selectine, VCAM et ICAM
- une réponse immune de type Th1.
- **HSP 60 pourrait aussi activer le gène MICA** par l'intermédiaire d'éléments régulés par les heat shock responsive elements, contenu dans la région promotrice des gènes MIC

L'hypothèse du rôle des HSP dans la physiopathologie de la maladie de Behçet pose problème, particulièrement concernant la sélectivité des tissus. En effet, les molécules HSP sont exprimées par tous les tissus dans des conditions de stress, alors que la maladie de Behçet ne touche qu'un nombre limité de tissus. Cette sélectivité pourrait s'expliquer par des différences dans l'expression, préférentielle au niveau de la rétine ou de la peau. [10]

### **I.3.3.2 Rôle de l'oxyde nitrique**

L'oxyde nitrique (NO) est produit à partir de la L-arginine par la nitrite oxyde synthétase endothéliale, qui est exprimé à la surface des cellules endothéliales. La synthèse de NO

se fait en réponse à :

- des infections
- une stimulation par les cytokines (IFN $\gamma$ )
- une stimulation par les lipopolysaccharides

Il existe une augmentation de la concentration de NO chez les patients atteints de la maladie de Behçet, dans le sérum, les érythrocytes, le liquide synovial et l'humeur aqueuse, en corrélation avec l'activité de la maladie. [10]

L'augmentation de NO intra-tissulaire inhibe la migration des polynucléaires neutrophiles (PMN) au sein des lésions de la maladie de Behçet, entraînant une persistance de ces cellules in situ.

### ***1.3.3.3 Stress et radicaux libres***

Lorsque la maladie de Behçet est active, il y a une production excessive de l'anion superoxyde O $_2^-$  et de l'eau oxygénée H $_2$ O $_2$  provoquant l'augmentation des radicaux libres et du stress oxydant.

L'activité des enzymes chargées de lutter contre le stress oxydatif comme la superoxyde dismutase, le glutathion peroxydase et la catalase est diminuée.

Cette diminution corrélée avec l'augmentation de l'adénosine désaminase, marqueur d'activité des PMN. [10]

Par conséquent, les PMN sont moins bien régulés, hyperactifs et capables de produire des dommages tissulaires.

## **1.3.4 Anomalies de l'immunité**

### ***1.3.4.1 Hyperactivité des monocytes et polynucléaires neutrophiles***

#### **1.3.4.1.1 Pathergy test**

La réponse initiale de la réaction pathergique (==> voir chapitre 1.5.2 Pathergy test) est médiée par les monocytes et les neutrophiles. Il y a une accumulation rapide de neutrophiles au point de ponction.

A 48 heures, le derme est infiltré majoritairement par des cellules mononucléées (lymphocytes T, monocytes et macrophages). Les polynucléaires neutrophiles représentent moins de 5 % de l'infiltrat cellulaire.

Il y a ensuite sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les monocytes activés (IL1, IL6, TNF $\alpha$ , GM-CSF et IL8), qui sont alors capables d'attirer les polynucléaires neutrophiles dans les tissus.

#### **1.3.4.1.2 Hyperactivité des polynucléaires neutrophiles**

Dans la maladie de Behçet, les neutrophiles :

- expriment des récepteurs d'activation
- expriment des protéines d'adhésions
- expriment des récepteurs de chimiokine
- produisent des radicaux libres en excès
- ont une activité phagocytaire accrue

Les lymphocytes participent aussi au recrutement et à l'activité des neutrophiles. Ils sécrètent, tout comme les cellules épithéliales, des IL8 qui attirent les PMN.

La sécrétion de cytokines par les lymphocytes T et les cellules endothéliales serait déclenchée par des souches particulières de *Streptococcus sanguis* (d'autres agents bactériens pourraient avoir des effets similaires).

Ces données suggèrent que le chimiotactisme augmenté chez les PMN serait à l'origine de la réaction inflammatoire, alors que l'activation lymphocytaire est indispensable au développement ultérieur de la réaction pathergique globale.

La présence de HLA-B51 prédisposerait les patients à l'hyperactivité des PMN par un mécanisme non élucidé.

L'hyper-production de NO favorise l'activation des PMN (car l'hyper-réactivité diminue en présence d'inhibiteurs de la production de NO). [10]

Il existerait un état de pré-activation des PMN chez les patients atteints de la maladie de Behçet cela pourrait expliquer la rapidité avec laquelle s'installe la lésion.

### **1.3.4.2 Rôle des lymphocytes T**

#### **1.3.4.2.1 Hyperactivation des lymphocytes T**

Lors de la maladie de Behçet, les lymphocytes T expriment des **marqueurs d'adhésions** comme CD29 et CD69 dans le sang périphérique et les tissus.

Les lymphocytes CD4+ et CD8+ produisent des **cytokines pro-inflammatoires** (IL2, IFN $\gamma$ , IL6, IL8, IL12 et TNF). La concentration sérique de cytokines est augmentée lors de la maladie de Behçet.

L'augmentation du nombre de lymphocytes Th-1 dans le sang périphérique est coordonnée à l'activité de la maladie. Dans les tissus lésés, il y a une **infiltration de Lymphocytes Th-1**.

Il y a une présence de **lymphocytes T activés résistants à la mort cellulaire** dans les lésions.

HSP-60 stimulent la production d'IFN $\gamma$  et d'IL-12 par les lymphocytes T des patients atteints de la maladie de Behçet.

Les lymphocytes T expriment des récepteurs aux chémokines qui permettent un **routage préférentiel vers les sites lésés**.

L'activité cytotoxique des lymphocytes T et des lymphocytes NK est augmentée lors de la maladie de Behçet. Cette augmentation est liée à la stimulation des antigènes de *Streptococcus sanguis* (antigène KTH-1) ou par HSP-60. Les lymphocytes activés sécrètent des cytokines (IL-8), ce qui est chimiotactique pour les polynucléaires neutrophiles. [10]

L'activation des polynucléaires neutrophiles observée lors de la maladie de Behçet est donc en partie la conséquence de l'hyperactivation des lymphocytes T vis à vis de divers antigènes comme HSP ou *Streptococcus sanguis*.

### **I.3.4.2 Lymphocytes T $\gamma\delta$**

Cette sous population semble jouer un rôle prépondérant dans la physiopathologie de la maladie de Behçet. Les lymphocytes  $\gamma\delta$  sont principalement constitués de 2 populations :

-La plus grande partie des lymphocytes  $\gamma\delta$  constituée par les lymphocytes T  $V\gamma9V\lambda2$ . Ils reconnaissent les antigènes non peptidiques produits par les bactéries.

-La seconde population est composée des lymphocytes  $V\lambda1$ , qui sont présents au sein des muqueuses. Ils ont un rôle primordial en tant que première ligne de défense contre les micro-organismes.

Il existe une augmentation accrue des lymphocytes  $\gamma\delta$  circulant dans la maladie de Behçet, ainsi que dans les lésions actives. Les lymphocytes  $\gamma\delta$  expriment des marqueurs d'activation et produisent des cytokines pro-inflammatoires.

Le pourcentage des lymphocytes T  $V\gamma9V\lambda2$  sanguin est corrélé à l'activité de la maladie de Behçet.

Chez les patients atteints de la maladie de Behçet, les lymphocytes  $\gamma\delta$  sont activables par des extraits de flore orale qui contiennent des antigènes HSP, marquant une possible interaction entre HSP et ces lymphocytes.

L'antigène KTH-1 stimule la production de l'IL-6 et  $IFN\gamma$  par les cellules T  $\gamma\delta$ .

Le prenyl pyrophosphate (PPP) est sécrété par de nombreux micro-organismes. C'est un antigène non peptidique. Il peut activer les lymphocytes T  $V\gamma9V\lambda2$  des patients atteints de la maladie de Behçet avec une uvéite. Les lymphocytes T  $V\gamma9V\lambda2$  acquièrent alors une activité cytolytique.

La cytotoxicité cellulaire serait provoquée par une réponse générale à des stimuli bactériens d'origine diverse et non par des agents spécifiques. [10]

La présence de lymphocytes  $\gamma\delta$ , présents dans le sang et dans les lésions actives, serait corrélée à HSP et aux antigènes bactériens (notamment streptococciques) et serait d'une part responsable de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, et d'autre part à l'origine de réponse cytotoxique.

### **I.3.4.3 Antigène S rétinien**

L'antigène S (AgS) est une protéine rétinienne à l'abri du système immunitaire.

Il existerait une réactivité croisée entre certains peptides dérivés des molécules HLA de classe I et l'AgS rétinien, conduisant à la lyse des cellules rétiniennes. Une réponse T anti-AgS est observée chez les patients porteurs de la maladie de Behçet avec une uvéite active. [10]

### **I.3.4.4 Immunité humorale**

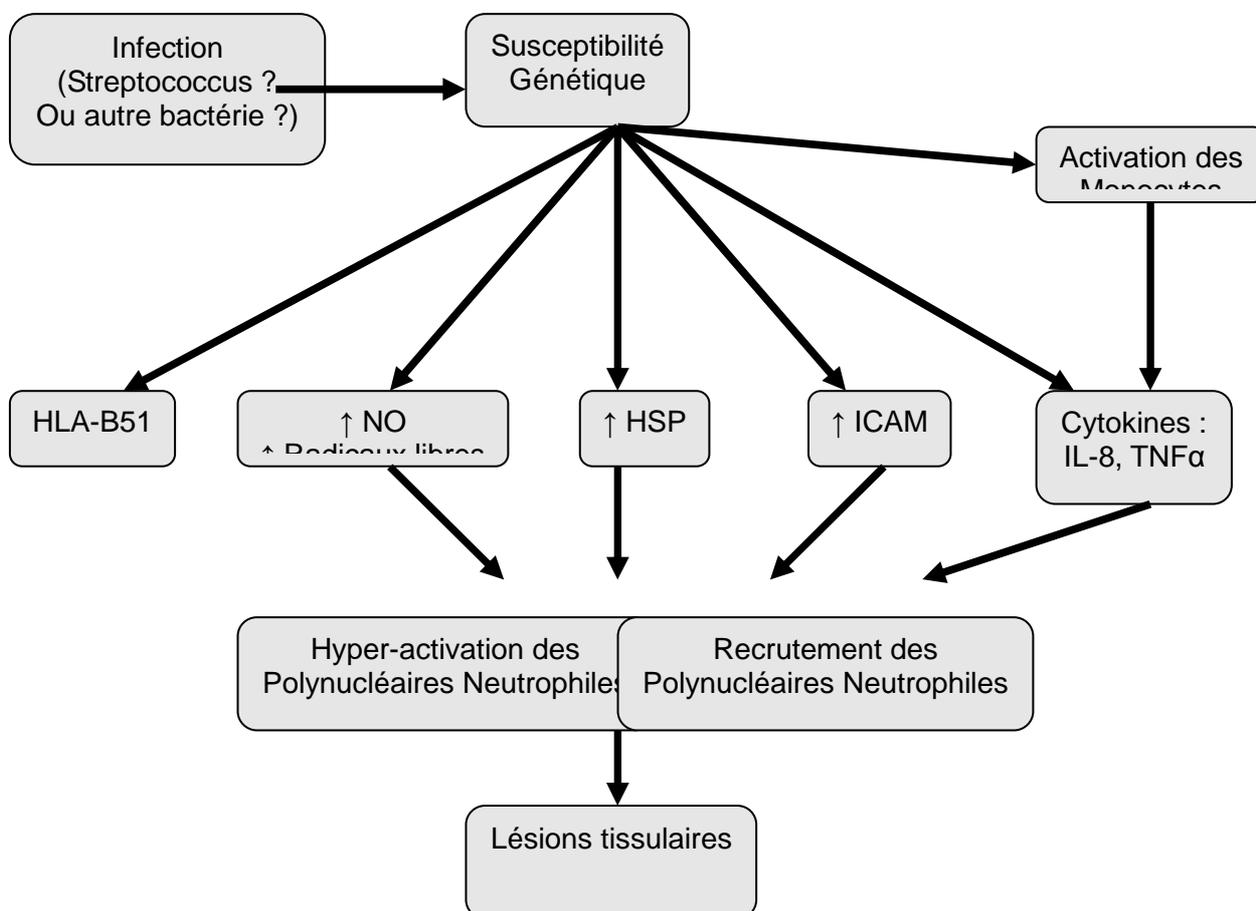
Le nombre de lymphocytes B chez le patient atteint de la maladie de Behçet est normal.

Des anticorps anti-cellules endothéliales ont été retrouvés chez les patients atteints de la maladie de Behçet. [10]

Ces anticorps anti-cellules endothéliales pourraient favoriser la réponse inflammatoire en augmentant l'expression des molécules d'adhésion à la surface de l'endothélium vasculaire.

## I.3.5 Hypothèse de l'étiopathogénie de la maladie de Behçet

### *I.3.5.1 Premier temps : Temps Polynucléaire neutrophile et monocytaire (figure 8)*

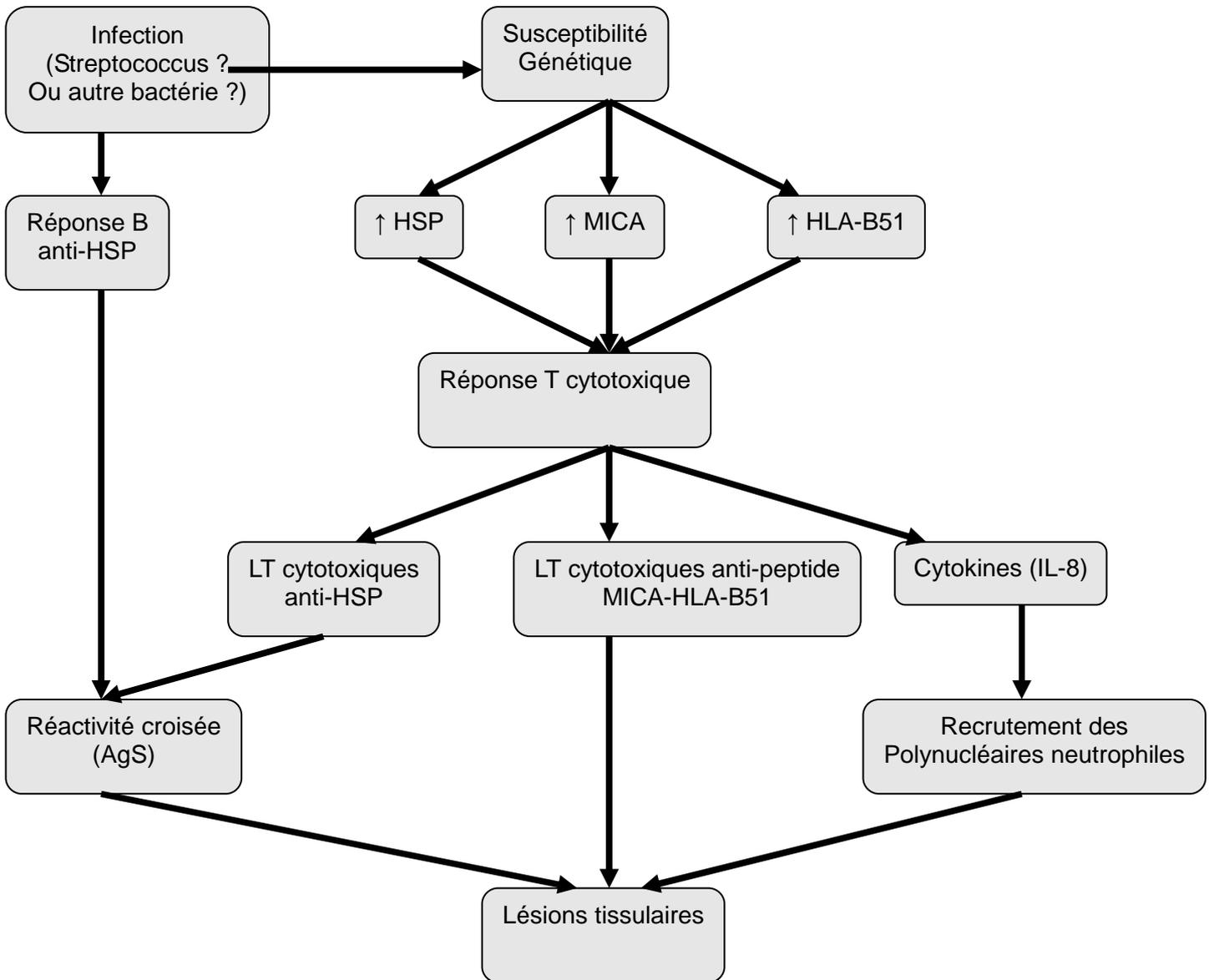


*Figure 1 : Premier temps : temps polynucléaire neutrophile et monocytaire. [10]*

Les cellules effectrices sont les monocytes et les polynucléaires neutrophiles.

- 1) **Infection par une bactérie** (streptocoques) **sur un terrain génétique particulier** (HLA-B51, MICA)
- 2) Activation excessive des monocytes et stimulation de l'expression des HSP et de MICA par des cellules épithéliales et endothéliales (tube digestif, œil, peau, vaisseaux), sécrétion de cytokines par les monocytes, notamment l'IL-8 qui engendrerait un recrutement des polynucléaires neutrophiles intra-tissulaires.
- 3) Hyper-activation des neutrophiles sous la dépendance notamment de la susceptibilité génétique (hyper-expression des protéines d'adhésion, ICAM, et production accrue de radicaux libres, production de NO)
- 4) Premières lésions tissulaires par les neutrophiles hyperactifs.

### 1.3.5.2 Deuxième temps : Temps lymphocytaire



*Figure 2 : Deuxième temps : temps lymphocytaire [10]*

Les cellules effectrices sont les lymphocytes

- 1) **Développement d'une réponse T cytotoxique** dirigée contre les cellules exprimant les HSP, le peptide formé par association HLA-B51-MICA (susceptibilité génétique) ou l'AgS
- 2) Lésions tissulaires liées à la lyse dépendant des LT cytotoxiques dirigés contre HSP, le peptide formé par l'association HLA-B51-MICA (susceptibilité génétique) ou AgS (réactivité croisée)
- 3) Recrutement des neutrophiles lié à la sécrétion de cytokines par les LT
- 4) Pérennisation et amplification de la réponse inflammatoire et immunitaire
- 5) production d'auto-anticorps dont certains pourraient avoir un effet pathogène

## I.4 Manifestations cliniques

### I.4.1 Lésions aphteuses buccales

C'est un critère majeur de diagnostic puisque cette **manifestation est requise pour le diagnostic de la maladie de Behçet** selon la table diagnostique établie par « International Study Group for Behçet's disease »[29]. C'est très **souvent le premier signe de la maladie** (81,4 % [46]). Il peut précéder de plusieurs années les autres signes cliniques.



*Figure 3 : Aftose miliaire linguale [23]*

Les aphtes sont similaires à ceux rencontrés dans l'aphtose buccale chronique récidivante et peuvent s'observer sous les trois formes suivantes : mineure, majeure ou miliaire (aussi appelée herpétiforme). (figures 3 et 4)

Leur nombre (1 à 100) et leur localisation (muqueuse buccale, gencive, langue, lèvre et occasionnellement pharynx, palais et amygdale) sont variables :



*Figure 4 : Aphte géant sur la lèvre inférieure [23]*

Leur évolution est similaire aux aphtes de l'aphtose banale et peut se résumer en quatre phases :

- 1) Stade prodromique : une impression de brûlure, piqûre, hyperesthésie, pouvant précéder de 24 heures l'apparition de la lésion. Elle dure généralement 1 jour.
- 2) Stade érythémateux : la survenue d'une plaque érythémateuse dans sa partie centrale puis persistant sous forme d'un halo érythémateux. Sa durée varie de 1 à 3 jours en fonction du type d'aphte.
- 3) Stade d'ulcération : une ulcération centrale douloureuse apparaît présentant un fond recouvert d'un exsudat fibrineux blanc jaunâtre ou grisâtre. Sa durée varie de 4 à 16 jours en fonction du type d'aphte.
- 4) Stade de cicatrisation : La durée de la guérison est variable (4 à 35 jours) laissant des cicatrices respectivement dans 8 %, 64 % et 32 % des cas suivant le type : mineur, majeur, miliaire.

Les lésions aphteuses récidivent fréquemment, surtout pendant les premières années de la maladie.[20]

## **I.4.2 Manifestations génitales**

La prévalence des manifestations génitales est d'**environ 80 %**. Les atteintes génitales sont plus fréquentes chez la femme. Lorsqu'elle accompagne l'aphtose buccale, on parle d'**aphtose bipolaire de Touraine**.

Chez l'homme, elles sont localisées le plus souvent sur le scrotum (figure 5), et plus rarement sur la verge, le gland (balanite pustulo-ulcéreuse ou diffuse), l'urètre (pseudo-urétrite) et le périnée.

Chez la femme, elles sont localisées le plus souvent sur la valvule (figure 6) et le vagin, rarement sur le col utérin et le périnée.



*Figure 5 : Ulcères génitaux sur le scrotum et le pénis[23]*

Ces ulcérations ressemblent aux aphtes buccaux par leur aspect et leur évolutions mais différent par certains points : elles sont plus larges, plus profondes, plus douloureuses, durent plus longtemps mais sont moins récidivante. Elles laissent des cicatrices varicelliforme ou varioliforme, en particulier sur le scrotum. Elles sont rarement le signe d'apparition de la maladie.

La présence de cicatrice permet le diagnostic rétrospectif. La valeur de marqueur diagnostic de ces lésions est reconnue.[20]



*Figure 6 : Ulcères génitaux sur la vulve [23]*

## **I.4.3 Manifestations cutanées**

Les manifestations cutanées sont présentes chez 70 % des patients porteurs de la maladie de Behçet, et se présentent souvent sous diverses formes au cours de la maladie. Elles comprennent, par ordre décroissant de fréquence [20] [23] :

### **I.4.3.1 L'hypersensibilité cutanée aux éfractiones cutanées (80 à 100 %)**

C'est un critère diagnostic de la maladie de Behçet, sous la forme du pathergy-test (==> voir chapitre I.5.2 Pathergy test).

### **1.4.3.2 Les lésions pustuleuses spontanées (60 %),**

Elles sont regroupées sous le terme de **pseudo-folliculite** (figure 7). Elles constituent l'un des critères de diagnostic de l'affection.

Les lésions évoluent par poussées de 2 semaines en passant par plusieurs stades : papule, papulo-vésicule, papulo-pustule à contenu stérile, croûte et ulcération acnéiforme avec liseré périphérique érythémateux.

Ces lésions siègent le plus souvent sur le visage (où elles peuvent être confondues cliniquement et histologiquement avec l'acné vulgaire), sur les membres supérieurs, les faces antérieures et internes des cuisses. Elles sont plus fréquentes chez le patient jeune de sexe masculin, comme les lésions typiques d'acné vulgaire.

Le manque de spécificité de ces lésions acnéiformes soulève la question de leur inclusion dans les critères de diagnostic de l'affection.



*E*

*igure 7 : Pseudo-folliculite[58]*

### **1.4.3.3 Les lésions nodulaires (30 à 40 %)**

Elles **ressemblent à l'érythème noueux** (figure 8). Elles sont localisées sur les membres inférieurs et sont plus fréquentes chez la femme. Elles sont secondaires à une phlébite nodulaire. Très douloureuses, ces lésions prennent la forme de nodules dermoépidermiques, ronds ou ovales ; rouges sombre, d'une taille comprise entre celle d'une noisette et d'une noix. Elles disparaissent en 2 semaines, sans passer par un stade pseudoecchymotique, contrairement à l'érythème noueux.



*Figure 8 : Érythème noueux [23]*

### **1.4.3.4 Des aphoses cutanées(1,2 %)**

Elles sont caractérisées par des ulcérations peu douloureuses à bords francs dont le fond est fibrineux et entourées d'un halo érythémateux. L'ulcération de l'aphte cutané n'est pas précédée d'une pustule. [14]

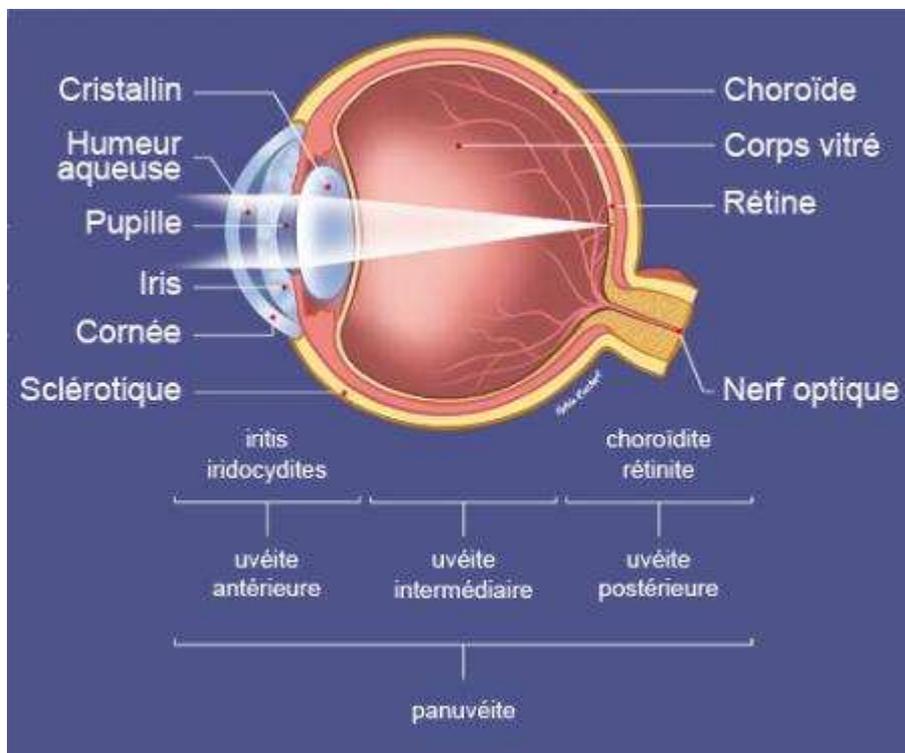
## I.4.4 Manifestations oculaires

L'atteinte oculaire est une manifestation majeure de la maladie de Behçet (International Study Group criteria for the diagnosis of Behçet's disease [29]). Elle se produit généralement dans les 2 à 4 ans après le début de l'apparition de la maladie. Dans un cinquième des cas, elle est la première manifestation de la maladie de Behçet. Elle est plus courante et plus sévère chez les japonais et les turcs.[23] Sa fréquence dans la maladie de Behçet est entre 70 à 85 %.[25] Les symptômes ophtalmologiques sont plus fréquents chez l'homme que chez la femme (1,51 pour 1). [21]

Elle se présente comme une inflammation récidivante de l'œil, suraigüe, décrite sous le terme d'uvéite. On distingue trois présentations majeures selon le site atteint (figure 9) :

- 1)Uvéite antérieure : concerne l'iris et le corps ciliaire
- 2)Uvéite postérieure : concerne la choroïde et la rétine
- 3)Uvéite intermédiaire : concerne la rétine périphérique et la pars plana du corps ciliaire.

L'inflammation de l'ensemble de ces parties est appelée panuvéite. [32]



*Figure9 : Anatomie de l'œil et uvéite [26]*

Les manifestations sont unilatérales dans 21,9% des cas et bilatérales dans 78,1%. L'uvéite de la maladie de Behçet commence le plus souvent à la fin de la troisième décennie. La panuvéite est le type d'uvéite la plus fréquente (60,2%). [57]

En général, les symptômes initiaux sont antérieurs (figure 10) et unilatéraux puis entraînent la participation du segment postérieur de l'œil, devenant bilatéraux.[23] Les poussées peuvent s'étaler sur quelques semaines à plusieurs mois, et sont entrecoupées de rémissions. Elles ont tendance à s'espacer au cours de l'évolution de la maladie.[25]



*Figure 10 : Uvéite avec hypopion [58]*

Les vascularites rétiniennes et l'hyalite sont les signes les plus fréquents de l'uvéïte (89% chacune) et sont observées chez tous les patients ayant une uvéïte postérieure ou une panuvéïte. La rétinite est le troisième signe le plus fréquent de l'uvéïte (51,6 %). Les complications les plus fréquentes sont l'œdème maculaire (44,5%) suivi de la cataracte (38,5%). [57]

Le temps passé entre l'apparition des atteintes oculaires et la perte de vision est d'environ 5 ans.[32] Malgré les traitements modernes, la maladie porte toujours un mauvais pronostic visuel avec un quart des patients devenant aveugle. [36]La classification uvéïte antérieure contre uvéïte postérieure est importante car le traitement et le pronostic diffèrent : la participation du segment postérieur est de nature chronique et persistante avec une perte visuelle progressive et cumulative. [23]

### **I.4.5 Manifestations articulaires**

Les manifestations articulaires sont parfois inaugurales ou très tardives.

Environ 50 % des patients atteints de la maladie de Behçet souffrent d'**arthrite de type inflammatoire non spécifique et non érosif**. L'arthrite périphérique peut être mono-articulaire, oligo-articulaire ou poly-articulaire. Elle affecte principalement des articulations des membres inférieurs (genoux et chevilles). L'atteinte est récidivante, rarement chronique, et souvent symétrique (86 % des cas). Les poussées articulaires guérissent sans séquelles, habituellement en quelques jours à quelques semaines, mais récidivent le plus souvent. [20]

### **I.4.6 Manifestations vasculaires**

Les vascularites sont sans doute impliquées dans la physiopathologie des lésions histologiques observées dans l'ensemble des tissus atteints. Mais elles ont aussi des manifestations cliniques propres, atteignant les réseaux veineux et artériels ainsi que le cœur.

**La maladie de Behçet est une des rares vascularites touchant le réseau veineux du système circulatoire, en plus du réseau artériel.** Les vaisseaux de toutes tailles et de tous types peuvent être atteints, avec une prédominance du côté veineux. La vascularite, comme symptôme révélateur de la maladie de Behçet est rare. L'atteinte vasculaire affecte plus les hommes que les femmes. [20]

#### ***I.4.6.1 Lésions veineuses (14 %)***

- **Thromboses veineuses** (30 à 40 %) récidivantes et migratrices, souvent superficielles et occasionnellement profondes.
  - Thromboses veineuses superficielles : Elles siègent le plus souvent sur le territoire de la veine saphène. Elles constituent un facteur de risque pour la survenue d'une thrombose veineuse profonde et une thrombose de la veine cave inférieure.
  - Thromboses veineuses profondes : touchent préférentiellement la veine iliaque et /ou fémorale. Un thrombus dans les veines hépatiques peut provoquer un syndrome de Budd-Chiari (nécrose des segments hépatiques). **La maladie de Behçet est la première cause de thrombose veineuse cérébrale.**

- Embolies (=migration d'un ou plusieurs thrombus veineux) : survient rarement, malgré la tendance aux thromboses veineuses, du fait d'une adhérence marquée du thrombus à la paroi du vaisseau atteint.
- Occlusions veineuses : elles impliquent souvent la veine cave supérieure et inférieure.

#### ***1.4.6.2 Lésions artérielles (2 %)***

L'atteinte artérielle survient tardivement, en moyenne 3 à 8 ans après le diagnostic de la maladie de Behçet. Les thromboses veineuses et les anévrismes coexistent fréquemment. Pratiquement toutes les artères peuvent être atteintes par la formation d'anévrismes ou d'occlusions.

- Anévrismes (dilatations sur les trajets artériels) aortiques, anévrismes des membres ou anévrisme de l'artère pulmonaire. Ils **affectent sévèrement le pronostic** (taux de mortalité estimé à 60%). Ces anévrismes se manifestent d'habitude par des hémoptysies (rejet de sang issu des voies aériennes sous-glottiques)
- Occlusions artérielles

#### ***1.4.6.3 Atteintes cardiaques (rares) :***

Environ 25 % des patients atteints de la maladie de Behçet seraient touchés par une ischémie myocardique. Les autres manifestations cardiaques sont rares.

### **1.4.7 Manifestations neurologiques**

La fréquence des manifestations neurologiques dans la maladie de Behçet est estimée à 13% chez les hommes et 5,6 % chez les femmes. L'âge d'apparition est habituellement entre 20 à 40 ans. Elle se développe quelques années après l'apparition de la maladie de Behçet (3 à 6 ans). Lorsqu'il y a une atteinte neurologique, on parle de Neuro-Behçet. [5]

#### ***1.4.7.1 Lésion du système nerveux central***

##### ***1.4.7.1.1 Lésions parenchymateuses***

Une méningo-encéphalite est présente dans environ 75 % des cas.

Les lésions parenchymateuses sont classées selon leur localisation :

- Tronc cérébral (ophtalmoparésie, neuropathie crânienne, dysfonctionnement cérébelleux ou pyramidal)
- Diffuse (« tronc cérébral plus », qui comprend le cordon supplémentaires cérébral ou spinal), caractérisé par une démence sous-corticale, accompagné d'une ataxie. Cela concerne environ 10 % des cas de Neuro-

- Behçet au Japon.
- Moelle épinière, caractérisé par des signes pyramidaux dans les membres, un dysfonctionnement au niveau sensoriel ainsi que des troubles sphinctériens.
  - Cérébral, caractérisé par une encéphalopathie, une hémiparésie, une perte hémisensorielle, une dysphasie, des changements mentaux incluant des troubles cognitifs et une psychose.
  - Asymptomatique (« silencieuse »), caractérisé par l'absence de symptômes neurologiques mais la présence de signes neurologiques à l'examen (particulièrement des signes pyramidaux), pour lesquels il n'existe pas de meilleure explication (par exemple un traumatisme crânien antérieur etc ...)

#### **I.4.7.1.2 Lésions non parenchymateuse**

Ces lésions impliquent généralement les principales structures vasculaires du système nerveux central, et est parfois appelé Vasculo-Neuro-Behçet.

Les lésions non parenchymateuses comprennent :

- une thrombose de la veine cérébrale, provoquant une hypertension intracrânienne
- un anévrisme intracrânien
- un anévrisme ou une dissection extracrânienne

#### **I.4.7.1.3 Mélange de maladie parenchymateuse et non parenchymateuse**

### ***I.4.7.2 Système nerveux périphérique***

La maladie de Behçet pourrait être à l'origine de neuropathie périphérique, d'une multinévrite, d'une myopathie ou d'une myosite. La relation entre les atteintes du système nerveux périphérique et la maladie de Behçet reste incertaine.

## **I.4.8 Autres manifestations rares :**

### ***I.4.8.1 Manifestations rénales***

Les manifestations rénales sont rares. Dans une analyse d'articles publiés, T. Akpolat et coll. [4] a recensé les patients atteints de problèmes rénaux sévères associés à la maladie de Behçet. L'amylose et la glomérulonéphrite sont les manifestations rénales les plus rencontrées.

### ***I.4.8.2 Manifestations pulmonaires***

L'atteinte pulmonaire est rare dans la maladie de Behçet et implique le plus souvent la structure vasculaire (thrombose, anévrisme, embolie pulmonaire). Le pronostic des patients présentant un anévrisme est mauvais. [25]

## I.5 Diagnostic

### I.5.1 Les critères diagnostics de la maladie de Behçet

Il n'existe pas de signes cliniques ou d'examens pathognomoniques pour diagnostiquer la maladie de Behçet. De ce fait, **le diagnostic repose sur des signes cliniques caractéristiques et sur le jugement et l'expérience du médecin**. Avant l'introduction des critères établis par l'International Study Group (IGS) (tableau 3), plusieurs ensembles de classifications et de critères diagnostics ont largement été employés, dont les critères japonais, les critères de Mason et Bames, ou encore les critères chinois. Cela interférait dans la comparaison et la collaboration des études cliniques entre centres et pays. Pour cette raison, les critères de l'International Study Group ont été développés afin d'assurer une uniformité entre les patients dans les études cliniques. [7]

<b>Critère majeur</b>
<u>Ulcérations buccales récidivantes</u> : aphtose mineure, majeure ou herpétiforme, observée par le médecin ou rapportée de manière fiable par le patient, avec une récurrence d'au moins trois fois en 12 mois.
<b>Critères mineurs</b>
1) <u>Ulcération génitale récidivante ou cicatrice</u> de celle-ci, spécialement chez l'homme, observée par le médecin ou rapportée de manière fiable par le patient
2) <u>Lésions oculaires</u> : -uvéite antérieure ou postérieure, et cellules dans le vitré à l'examen par lampe à fente, ou -vascularite rétinienne observée par l'ophtalmologiste
3) <u>Lésions cutanées</u> : -érythème noueux observé par le médecin ou le patient, pseudo-folliculite, ou lésions papulo-pustuleuses, ou -nodules acnéiformes observés par le médecin chez des patients postadolescents sans traitements par corticostéroïde
4) <u>Pathergy-test positif</u> : -lu par le médecin à 24-48 heures
<b>Diagnostic = le critère majeur et deux des quatre critères mineurs</b>

Tableau 3 : Les critères cliniques de l'International Study Group for Behçet's Disease (1990) [29]

Avant 1994, la plupart des études utilisaient les critères japonais [41] pour diagnostiquer les patients atteints de la maladie de Behçet. Les critères de l'ISG ont été employés à partir de 1994 en Corée, et ils ont été de plus en plus utilisés d'années en années.

U.K. Chang et coll. [17] a mené une étude qui comprenait 70 patients atteints de la maladie de Behçet et un groupe contrôle de 70 patients. Les critères de l'ISG montrent une sensibilité de 91.4 % contre 85.7 % pour les critères japonais. La spécificité est de 97.1 % contre 95.7 %. Les critères de l'ISG semblent donc plus fiables dans le diagnostic de la maladie de Behçet. Il apparaît cependant deux problèmes :

-La plupart des patients recrutés pour l'étude ayant permis la mise en place des critères de l'International Study Group(86.7%) sont issus de pays où le pathergy-test est élevé (comme l'Iran, la Turquie ou le Japon). Or, la sensibilité du critère peut être plus basse dans les ethnies où la positivité du pathergy-test est moins fréquente.

-L'autre problème vient du fait que ce critère de diagnostic n'inclue ni les patients sans ulcération orale récidivante plus de 3 fois par an, ni les patients qui n'ont pas d'ulcération orale, ni les patients chez qui les aphtoses se manifestent ultérieurement.

## **I.5.2 Le pathergy test**

Le pathergy-test constitue un des critères internationaux de diagnostic de la maladie de Behçet, du fait de sa sensibilité et de sa spécificité élevée.

Ce test est une réaction cutanée non spécifique d'hyper-réactivité induite par une piqûre d'aiguille intradermique. La réaction est une réaction d'hypersensibilité de type retardé (figure 11). Il est réalisé par deux piqûres sous cutanées avec une aiguille mousse stérile de calibre 20 Gauge au niveau d'un bras, et deux autres par une aiguille tranchante au niveau de l'autre bras. Les résultats sont lus après 48 heures et sont considérés positifs en présence d'une papule érythémateuse stérile de plus de 2 mm.



*Figure 11 : Pathergy-test positif : la réaction est nettement plus marquée où l'aiguille mousse a été appliquée[20]*

Cependant, la positivité de ce test est influencée par d'autres facteurs :

- l'activité de la maladie au moment du test
- la population étudiée (plus forte fréquence dans les groupes de patients issu de « la route de la soie »)
- le sexe (plus forte fréquence chez les hommes)
- la taille des aiguilles
- d'autres affections peuvent positiver ce test : spondylarthropathie, leucémie chronique myéloïde traitée par interféron alpha.

## I.6 Diagnostics différentiels

Pathologies	Manifestations communes avec la maladie de Behçet	Manifestations ou examens discriminants
<b>Syndrome de Reiter</b>	-Ulcérations buccales -Ulcérations génitales	-Urétrite -Lésions papuleuses palmo-plantaires
<b>Sarcoïdose</b>	-Érythème noueux -Uvéite -Arthralgies	-Absence d'aphte -Nodules pulmonaires -Adénopathies -Granulome à l'histologie
<b>Syndrome de Stevens-Johnson</b>	-Lésions cutanées -Lésions muqueuses -Lésions oculaires	-Contexte immuno-allergique -Lésions cutanées profuses
<b>Maladie de Crohn</b>	-Ulcérations buccales -Ulcérations ano-génitales -Tableau de pseudo-entéro-Behçet	-Fistules péri-anales et digestives vers d'autres organes -Pyoderma -Granulome à l'histologie digestive
<b>Sclérose en plaques</b>	-Tableau de pseudo-neuro-Behçet	-Absence de tout signe extra-neurologique -Ponction lombaire -IRM du névraxe
<b>Lupus érythémateux</b>	-Aphtes buccaux -Tableau de maladie de système	-Anticorps spécifiques
<b>Maladie cœliaque</b>	-Aphthose buccales -Manifestations systémiques	-Anticorps spécifiques -Atrophie villositaire endoscopique et histologique
<b>Herpès récidivant</b>	-Ulcérations buccales -Ulcérations génitales -Possible altération de l'état général -Fièvre	-Sérologie de l'herpès positive en Ig-M -Identification du virus sur un prélèvement muqueux
<b>Infection par le VIH</b>	-Aphthose persistante -Contexte général (fièvre, douleurs diffuses, diarrhée...)	-Sérologie positive pour le VIH
<b>Spondylarthrite ankylosante</b>	-Uvéite -Douleurs articulaires -Lésions cutanées -Possible association avec la maladie de Crohn	-Signes radiographiques articulaires
<b>Aphthose idiopathique</b>	-Aphthose possiblement bipolaire	-Aphthose isolée
<b>Maladies bulleuses de la peau</b>	-Ulcérations buccales -Ulcération génitales -Rougeur conjonctivale	-Lésions cutanées uniquement bulleuses -Anticorps spécifiques
<b>Neuro-Sweet</b>	-Lésions cutanées -Aphtes bipolaires possibles -Réaction pathergique -Manifestations neurologiques de pseudo-neuro-Behçet -Episclérite -Conjonctivite	-Absence de toute vascularite à l'histologie -Absence d'uvéite -HLA-B54 très fréquent
<b>Fièvres héréditaires périodiques (fièvre méditerranéenne familiale, syndrome hyper-Ig-D...) chez les enfants</b>	-Fièvre -Manifestations articulaires -Lésions cutanées -Aphthose buccale -Parfois aphthose génitale -Signes digestifs pour syndrome hyper-IgD	-Diagnostic génétique et moléculaire

*Tableau 5 : Principaux diagnostics différentiels de la maladie de Behçet [11]*

<b>Manifestations communes entre maladies de Behçet et autres affections auto-immunes</b>	-Arthrites -Ulcérations aphteuses -Atteinte du SNC
<b>Manifestations fréquentes dans les autres affections auto-immunes mais exceptionnelles dans la maladie de Behçet</b>	-Sérosités pleurales ou péricardiques -Glomérulonéphrites -Phénomènes de Raynaud -Neuropathie périphérique -Anémie hémolytique auto-immunes -Thrombocytopénie
<b>Manifestations propres à la maladie de Behçet</b>	-Potentiel de cécité des atteintes rétiniennes -Ulcérations génitales -Anévrismes artériels pulmonaires -Pathergy-test (manifestation quasiment pathognomonique)

Tableau 6 : Principes généraux concernant le diagnostic différentiel entre maladie de Behçet et affections auto-immunes [20]

## I.7 Traitements

Le traitement des différentes manifestations de la maladie de Behçet reste controversé à cause de la rareté des essais thérapeutiques et de l'absence de critères standardisés de mesure de l'évolution.

Le traitement consiste souvent en des associations de médicaments par voie systémique (corticoïdes, colchicine, immunosuppresseurs, anti-TNF $\alpha$ , IFN $\alpha$ ), associé éventuellement à un traitement topique.

Le but est de **diminuer la fréquence et la sévérité des poussées de la maladie**. Mais le choix de la thérapeutique est difficile du fait que la maladie est réfractaire et que les médicaments utilisés exposent le patient à des **complications infectieuses et iatrogènes sévères**. Pour ces raisons, il faut **évaluer le rapport bénéfice / risque**. L'amélioration des connaissances sur les mécanismes étiopathogéniques de la maladie de Behçet a permis le développement de nouveaux traitements.

### I.7.1 Traitements systémiques

L'analyse de différents articles ([6] [8] [20] [25] [28] [31] [58]) a permis de mettre en évidence les traitements systémiques ayant un impact sur les manifestations de la maladie de Behçet.

#### I.7.1.1 **Colchicine**

La colchicine inhibe à la fois la migration des polynucléaires neutrophiles, la phagocytose et réduit le cycle inflammatoire.

1 à 2 mg par jour de colchicine permet une action sur les aphtoses buccales et génitales, les érythèmes noueux et l'arthrite, particulièrement chez la femme.

Les effets secondaires sont fréquents mais sont rarement la cause de l'arrêt du traitement : il s'agit essentiellement d'une intolérance digestive, présente dans 20 % des cas. [6] [8] [20]

### **1.7.1.2 Thalidomide**

La thalidomide module l'expression des molécules de surfaces des cellules sur les leucocytes et les cellules épithéliales. Elle a également une activité anti-angiogénique.

A une dose de 200 mg par jour, la thalidomide entraîne la rémission des aphtes buccaux et génitaux, mais entraînerait l'exacerbation des érythèmes noueux.

Les principaux effets indésirables sont la tératogénicité et la neurotoxicité. C'est pour cette raison qu'elle est contre indiquée chez la femme en âge de procréer. La neurotoxicité qu'elle entraîne justifie des examens neurologiques cliniques mensuels et électromyographiques tous les 3 mois. Elle est également contre indiquée si le patient exprime des érythèmes noueux. [6] [20] [25] [31]

### **1.7.1.3 Dapsone**

La Dapsone a un effet anti-neutrophilique, mais le mécanisme d'action exact reste inconnu.

Une dose de 100 mg par jour permet de diminuer le nombre, la durée et la fréquence des ulcères buccaux et génitaux. Une diminution de la fréquence des érythèmes noueux et des lésions papulo-pustulaires a également pu être constatée. [8] [25]

### **1.7.1.4 Corticostéroïdes**

Les corticostéroïdes entraînent une atténuation de la composante inflammatoire par action directe sur les lymphocytes T ou par action indirecte sur les cellules inflammatoires stimulées par les cofacteurs.

La Prednisone est utilisée à une dose d'1mg par kg par jour lors des poussées aiguës.

Elle est utilisée pour toutes les lésions de la maladie de Behçet, mais elle est particulièrement efficace contre les lésions mucocutanées, l'uvéite aiguë et la maladie neurologique.

Les effets indésirables de la corticothérapie au long cours sont nombreux, fréquents et parfois très graves. Outre l'effet immunosuppresseur, la corticothérapie entraîne entre autre une rétention de sodium, une faiblesse musculaire, des troubles du rythme cardiaque, une hyperglycémie et une ostéoporose. C'est pour cette raison que son utilisation à long terme est limitée. [8] [20] [25]

### **1.7.1.5 Immunosuppresseurs**

#### **1.7.1.5.1 Azathioprine**

L'Azathioprine a un effet anti-inflammatoire et supprime la réponse immunitaire cellulaire et humorale.

Une dose de 1 à 2 mg par kg par jour est efficace sur les manifestations oculaires, l'arthrite, les aphtoses buccales et génitales. Elle permettrait de prévenir les complications oculaires quand elle est administrée tôt.

La surveillance de la toxicité hématologique est essentielle. [8] [25]

#### **1.7.1.5.2 Cyclophosphamide**

La Cyclophosphamide constitue une thérapeutique bénéfique dans les manifestations oculaires et dans les cas de vascularites systémiques (implication neurologique et anévrisme artériel).

L'association de corticostéroïde et de cyclophosphamide semble plus efficace que les corticostéroïdes seuls dans la participation oculaire.

A cause de sa toxicité sévère, la cyclophosphamide doit être choisie lorsque les manifestations sont sévères et réfractaires aux autres traitements. [8]

#### **I.7.1.5.3 Ciclosporine A**

Une dose de 10mg par kg par jour de ciclosporine A améliore nettement les manifestations mucocutanées et oculaires, réduit la fréquence des exacerbations oculaires et améliore le pronostic visuel. De plus, des effets positifs ont été notés sur les thrombophlébites, les troubles articulaires et les symptômes neurologiques.

A cause de ses nombreux effets secondaires (le plus important étant sa néphrotoxicité), la ciclosporine A est réservée aux formes les plus sévères, et doit être associée aux corticostéroïdes afin de diminuer les doses. [8] [25]

#### **I.7.1.5.4 Methotrexate**

Une dose de 7,5 à 20 mg par semaine de Methotrexate permet une efficacité sur les participations mucocutanées sévères.

Un suivi pour le contrôle de l'apparition d'une cirrhose et d'une insuffisance rénale est nécessaire. [25]

#### **I.7.1.6 Anti-TNF $\alpha$**

Les anti-TNF $\alpha$  (Infliximab, Adalimumab ou Etanercept) suppriment presque toutes les manifestations de la maladie de Behçet, avec une réponse immédiate et spectaculaire. Les effets secondaires sont cependant nombreux, ils doivent donc être utilisés quand l'azathioprine et le methotrexate sont inefficaces et que la maladie reste active, sévère et diminue la qualité de vie du patient. [6] [8]

#### **I.7.1.7 IFN $\alpha$**

L'IFN $\alpha$  a une action anti-proliférative, immuno-régulatrice et anti-néoplasique. Elle augmente l'activité des NK (ce qui est négatif) et supprime la production d'IL-8. Malgré tout, le mode d'action dans la maladie de Behçet reste inconnu.

Utilisé à une dose de 3 à 12 millions d'unité, 3 fois par semaine, l'IFN $\alpha$  diminue les récives des ulcère génitaux et la sévérité des ulcères, la durée et la douleur des aphtoses buccales et la fréquence et la durée moyenne des érythèmes noueux, thrombophlébites et symptômes articulaires.

Un effet prometteur sur les atteintes oculaires a été noté. [8] [25]

#### **I.7.1.8 Anticoagulants**

Les anticoagulants sont utilisés pour inhiber la formation de thromboses veineuses et artérielles chez les patients présentant des manifestations vasculaires. Avant toute prescription, il faudra s'assurer que le patient ne souffre pas d'anévrisme artériel pulmonaire. [8] [28] [58]

## **I.7.2 Traitements topiques**

Les traitements topiques sont utilisés pour certaines manifestations :

- en cas de mono-arthrite, sous forme d'injection intra-articulaire de corticoïdes.
- en cas d'atteinte oculaire, on pourra utiliser des mydriatiques et des agents cycloplégiques.
- en cas d'aphtose buccale (==> voir chapitre III.3.2 : Traitements topiques)

## **I.7.3 Traitement chirurgical**

Certaines complications oculaires, vasculaires, gastro-intestinales ou thoraciques peuvent nécessiter un traitement chirurgical. [6] [8] [28]

## **I.7.4 Arbre décisionnel thérapeutique en présence de manifestations mucocutanées dans le cadre de la maladie de Behçet**

E. Alpsy and coll. [8] a mis au point un arbre décisionnel permettant d'adopter la bonne conduite à tenir en fonction des manifestations mucocutanées que présentent les patients atteints de la maladie de Behçet. Ainsi, le traitement proposé est adapté à la sévérité des lésions, tout en limitant les effets iatrogènes de certains médicaments.

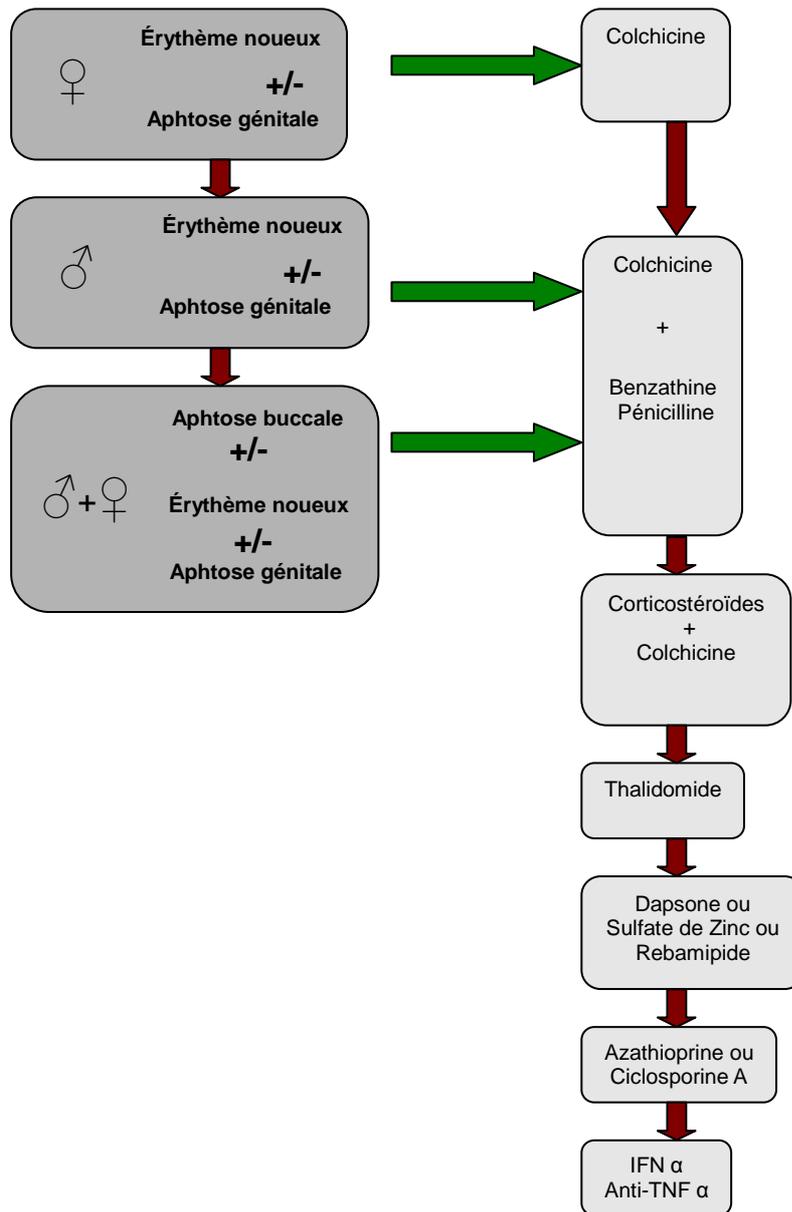


Figure 12 : Conduite à tenir devant les atteintes mucocutanées chez un patient atteint de la maladie de Behçet.

## I.8 Pronostic

La maladie de Behçet évolue le plus souvent par rémissions et exacerbations. Le **pronostic est généralement bon tant que les organes vitaux ne sont pas affectés**, avec une espérance de vie souvent normale. Pour ces patients là, le pronostic est surtout grave sur le plan fonctionnel, avec un **risque important de cécité**. [20]

**Les complications vasculaires et neurologiques ont un mauvais pronostic :**

- en cas d'atteinte neurologique, la mortalité est d'environ 20 % dans les 7 ans.
- en cas d'anévrisme, le taux de décès peut atteindre 60 %.[32]

D. Saasoun et coll.[51] ont étudiés la mortalité dans une cohorte de 817 patients atteints de la maladie de Behçet. La mortalité globale chez ces patients était de 5 % (41 patients) après un suivi médian de 7,7 ans. Le taux de mortalité à 1 an et 5 ans était respectivement de 1,2 % et 3,3 %. Le **sexe masculin, la participation artérielle et un haut nombre de poussées** sont indépendamment associé à la mortalité de la maladie de Behçet. Comparé à l'âge et au sexe du groupe contrôle, le taux de mortalité est 3 fois supérieur chez les patients atteints de la maladie de Behçet ayant moins de 35 ans.

Les principales causes de décès étaient la conséquence de complications :

- artérielles (26,8 %)
- veineuses (17,1 %)
- cancéreuse (17,6 %)
- du système nerveux central (12,2 %)
- de septicémie (12,2 %)
- d'autres causes (17,1 %).

---

## II. La sphère bucco-dentaire et maladie de Behçet

---

Certains éléments de la sphère bucco-dentaire pourraient contribuer à l'étiopathogénie de la maladie de Behçet, comme *Streptococcus sanguis*. Il semblerait également que la maladie parodontale puisse aggraver la maladie de Behçet.

A l'inverse, la maladie de Behçet pourrait être à l'origine d'une diminution de l'hygiène bucco-dentaire, d'une parodontite et d'une diminution de la qualité de vie buccale du patient.

A travers une analyse de la littérature, nous verrons si ces éléments sont fondés ou non sur la preuve scientifique.

### II.1 Implication de *Streptococcus sanguis* dans l'étiopathogénie de la maladie de Behçet

L'hypothèse d'une infection bactérienne d'origine buccale (notamment par *Streptococcus sanguis*) comme facteur responsable de la maladie de Behçet est fondée sur plusieurs éléments :

- La maladie de Behçet est caractérisée par la **présence quasi systématique d'aphtes buccaux** (98 %). [46] Les aphtes buccaux sont-ils des marqueurs d'une flore microbienne orale impliquée dans la pathogénie ?
- La maladie de Behçet commence principalement par une aphtose buccale (81,4 %), qui **précède les autres manifestations** de plusieurs mois, voire plusieurs années [46]. Des facteurs exogènes buccaux pourraient contribuer à la pathogénie de la maladie de Behçet.
- Les patients atteints de la maladie de Behçet ont une **hygiène bucco-dentaire diminuée** (==> voir chapitre II,2 : Diminution de l'hygiène buccale). L'accumulation du biofilm bactérien pourrait permettre le développement d'espèces *Streptococciques* atypiques. [2]
- Il semblerait que l'**incidence des infections endobuccales** (amygdalites, parodontites) soit **plus élevée** chez les patients atteints de la maladie de Behçet. [2] [3] [12] [39]
- Plusieurs auteurs ont pu constater, sur des cas isolés, l'apparition d'une **rechute ou l'aggravation de la maladie de Behçet après des soins dentaires**. [33]
- L'**injection intracutanée d'antigènes streptococciques entraîne une réaction cutanée intense**, de type retardée. [7]
- Chez les patients atteints de la maladie de Behçet, il apparaît que **la proportion de *Streptococcus sanguis* est significativement augmentée** dans la flore bactérienne

buccale par rapport au groupe contrôle. [34]

- **Les patients touchés par la maladie de Behçet présentent une souche atypique de *Streptococcus sanguis*.** En effet, la souche isolée de *Streptococcus sanguis* est sérologiquement différente de celles du groupe contrôle, puisqu'elle a été identifiée comme un sérotype KTH-1 rare, par ses propriétés bactériennes et enzymatiques. [30]
- Il y a une **amélioration de la maladie après traitement contre les *Streptococcus sanguis*** :
  - Le traitement antibiotique (minocycline), ciblée contre *Streptococcus sanguis*, réduit non seulement la croissance de *Streptococcus sanguis*, mais supprime aussi la sécrétion d'IL-1 $\beta$  et IL-6 par les cellules T, et a été particulièrement efficace cliniquement sur l'aphtose buccale, les éruptions pseudo-acnéiques et les pseudo-érythèmes noueux chez les patients développant la maladie de Behçet. [12]
  - D'autres études ont montrés que la combinaison colchicine et pénicilline benzathine était efficace pour supprimer les symptômes de la maladie de Behçet, comparé à la colchicine en monothérapie. [33]
- **Supposition de l'implication de *Streptococcus sanguis* dans la pathogénie de la maladie de Behçet**
  - L'antigène KTH-1 peut activer les lymphocytes T qui produisent des cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-6, IL-8). [26] [38]
  - Ainsi, une forte réaction d'hypersensibilité contre *Streptococcus sanguis*, qui pourrait être provoquée par les cellules présentatrices d'antigènes à travers le système immunitaire inné, peut être suspecté comme le facteur déclenchant extrinsèque dans la pathogénie de la maladie de Behçet. [33]
- Mais la **réponse semble non spécifique à *Streptococcus sanguis*** :
  - Cette réponse cytokinique n'apparaît cependant pas spécifique des *Streptococcus sanguis*, puisqu'un profil de sécrétion analogue est obtenu après stimulation par d'autres extraits bactériens (*Escherichia coli* ou *Staphylococcus aureus*). Ces données suggèrent que les lymphocytes T des patients atteints de la maladie de Behçet auraient une hyperréactivité aux antigènes bactériens plutôt qu'une susceptibilité à une espèce bactérienne en particulier. [26]

## II.2 Diminution de l'hygiène buccale

La fréquence quotidienne de brossage des patients touchés par la maladie de Behçet est diminuée [12] [3] [42]. L'indice de plaque est augmenté [16].

Pour G. Mumcu [42] et H. Celenligil-Nazliel [16], l'hygiène buccale faible serait la conséquence directe de la diminution du brossage suite aux douleurs des ulcères chez les patients présentant des aphtoses.

Pour A. Akman [2], une hygiène buccale faible conduit à l'accumulation rapide d'un biofilm bactérien. Dans le cadre d'une prédisposition génétique individuelle, il se pourrait que des espèces Streptococciques atypiques puissent se développer et entraîner une réaction inflammatoire locale. Les médiateurs pro-inflammatoires locaux entreraient dans la circulation systémique et interagiraient avec les tissus endothéliaux, créant ou augmentant ainsi les symptômes systémiques de la maladie de Behçet.

## II.3 Impact de l'aphtose sur la qualité de vie

G. Mumcu ([44], [43] [45]) a évalué le retentissement de la maladie de Behçet sur la qualité de vie buccale des patients. Pour cela, il a utilisé comme outil le « Oral Health Impact Profil 14 » (OHIP-14), qui permet de mettre en évidence le bien-être buccal des patients. Les critères pris en compte sont :

- la douleur
- les limitations fonctionnelles (phonation, prise d'aliments)
- le handicap physique, psychologique et social
- le retentissement sur les activités quotidiennes

Ces études montrent que la qualité de vie buccale était déficiente chez les patients atteints de la maladie de Behçet, et qu'elle est associée d'une part à la sévérité de la maladie, d'autre part à son traitement (le traitement immunosuppresseur semble donner une meilleure qualité de vie buccale qu'un traitement par colchicine). Il n'existe pas de différence significative entre le score OHIP-14 des patients résidents aux Royaume Unis et en Turquie.

La douleur est un facteur important dans la limitation des fonctions buccales et pose problème pour la prise d'aliments, les relations sociales (douleur à la phonation) et l'image que l'on a de soi. Dans des cas extrêmes, elle pourrait mener le patient à la dépression.

C'est pour cette raison qu'il est essentiel de maintenir une bonne fonction orale et de prévenir sa détérioration.

## II.4 Relation entre parodontite et maladie de Behçet

### II.4.1 Rappels sur la pathogénie de la maladie parodontale

La pathogénie des maladies parodontales fait intervenir plusieurs éléments :

- certaines bactéries contenues dans le biofilm sous gingival
- les cellules immunitaires (PMN, macrophages, monocytes, lymphocytes)
- les cellules des tissus épithéliaux et conjonctifs (épithélium de jonction, cellules endothéliales, fibroblastes, ostéoblastes)
- certaines molécules cataboliques qu'elles produisent en excès (cytokines)

Cependant, tous les mécanismes de la pathogénie de la maladie parodontale sont loin d'être complètement élucidés. [18]

### II.4.2 Influence du parodontite sur la maladie de Behçet

La parodontite induit un processus d'inflammation systémique qui contribuerait à la progression de la maladie de Behçet [44]. L'agression bactérienne caractéristique des pathologies parodontales aboutit à une destruction tissulaire modulée en particulier par des enzymes (métallo-protéases) et des cytokines pro-inflammatoires (comme l'IL1 et TNF $\alpha$ ), produites par les cellules de l'hôte.[55] Comme nous l'avons vu précédemment, ces cytokines pro-inflammatoires semblent jouer un rôle prépondérant dans la pathogénie de la maladie de Behçet. Ainsi, la maladie parodontale, en produisant ces médiateurs, pourrait provoquer ou aggraver la maladie de Behçet.

### **II.4.3 Influence de la maladie de Behçet sur le parodonte**

Parmi les articles faisant le lien entre le parodonte et la maladie de Behçet, trois résultats significatifs en ressortent :

- Il apparaît que l'indice parodontal moyen dans la maladie de Behçet était significativement supérieur par rapport au groupe contrôle ([2] [3] [42]).
- D'autre part, l'indice parodontal, le nombre d'aphte et la fréquence de brossage seraient liés à la sévérité de la maladie de Behçet.([2] [3] [12]).
- Enfin, la fréquence quotidienne de brossage des patients atteints de la maladie de Behçet était diminuée par rapport au groupe contrôle. ([3] [12] [42]).

Par différentes voies, la maladie de Behçet pourrait agir sur le parodonte :

- Pour G. Mumcu [42] et H. Celenligil-Nazliel [16], le haut score parodontal serait associé à une hygiène buccale faible, conséquence directe de la diminution du brossage suite aux douleurs provoquées par les aphtoses. Le déséquilibre ainsi provoqué au sein de l'écologie du biofilm favoriserait la survenue du biofilm parodontal.
- Comme nous l'avons observé dans la pathogénie de la maladie de Behçet, les patients atteints de la maladie de Behçet sécrètent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires en excès : IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ . Ces cytokines pourraient être responsables des destructions tissulaires du parodonte. [18]
- Les facteurs génétiques sont considérés comme jouant un rôle important dans le développement de la maladie de Behçet et la parodontite (perturbation des polynucléaires neutrophiles, hypersécrétion d'IL).
- En affaiblissant les défenses immunitaires de l'hôte, les immunosuppresseurs favoriseraient le développement des bactéries et leurs actions sur le parodonte, créant alors une parodontite.

## **II.5 Analyse critique des articles :**

Les faits qui ont été avancés doivent être pris au conditionnel, du fait de l'existence de nombreux biais :

- Nous ne pouvons pas exclure les effets des immunosuppresseurs sur la parodontite, or, ces articles ne prennent pas en compte ce facteur. De plus, ces médicaments diminuent les récurrences d'ulcères, qui auraient eux même un effet sur l'indice parodontal.
- La parodontite et la maladie de Behçet ont été évaluées en même temps, ainsi il est impossible de déterminer laquelle a commencé en premier. De ce fait, la séquence des événements est non clarifiée. On ne peut pas conclure que la parodontite est un facteur de risque significatif sur le développement de la maladie de Behçet car le statut parodontal a été réalisé des années après le début de la maladie.
- Les études comprennent peu de patients.
- Il existe une différence entre les patients concernant la connaissance de leur fréquence de brossage. Les patients qui ont connaissance de leur parodontite sont plus impliqués dans leurs traitements, donc plus à même de se rappeler de la fréquence de brossage.
- Toutes ces études ont été réalisées en Turquie. L'échantillon de patients est donc non représentatif des patients atteints de la maladie de Behçet. De plus, certaines études sont probablement réalisées avec les mêmes échantillons.
- Les publications sont de faibles valeurs scientifiques (études de cas contrôlées).

---

# III. Prise en charge du patient atteint de la maladie de Behçet au cabinet dentaire

---

## III.1 Diagnostic de la maladie de Behçet par le chirurgien dentiste

L'aphtose buccale récidivante est la première manifestation de la maladie de Behçet (81,4 %) [46]. La situation du chirurgien dentiste paraît donc idéale pour diagnostiquer cette maladie. Est-il en mesure de contribuer au diagnostic de la maladie de Behçet ? Si oui, comment doit-il procéder ?

### III.1.1 Peut-on distinguer l'aphtose buccale de la maladie de Behçet d'une simple aphtose buccale récidivante idiopathique ?

98 % des patients atteints de la maladie de Behçet présentent une aphtose buccale récidivante, et pour 81,4 % d'entre eux, elle représente la première manifestation de la maladie. Un diagnostic précoce de la maladie de Behçet est-il possible en présence d'une seule aphtose buccale ?

A travers une étude rétrospective portant sur plus de 5000 patients, S.H. Oh et coll. [46] a cherché les éléments nous permettant de nous orienter vers une maladie de Behçet plutôt qu'une aphtose buccale récidivante. Le patient atteint de la maladie de Behçet présenterait moins de risque d'aphtes mineurs, mais plus de risque d'aphtes majeurs, ainsi que plus d'aphtes sur 2 sites différents ou plus. Cependant, l'auteur conclut qu'il n'existe pas de critère permettant de différencier les ulcères buccaux de la maladie de Behçet de ceux de l'aphtose buccale récidivante. Un patient atteint d'aphtose buccale récidivante et présentant des symptômes additionnels, notamment articulaires, doit cependant être suivi pour le diagnostic de la maladie de Behçet.

Les patients touchés par la maladie de Behçet ont plus d'aphtes au niveau du palais mou et de l'oropharynx que les patients présentant une aphtose buccale récidivante.

I. Krause et coll. [37] a constaté que la proportion de lésions aphteuses majeures est significativement plus importante chez les patients atteints de la maladie de Behçet que chez ceux souffrant de lésions aphteuses récidivantes idiopathiques.

De plus, il semble qu'aucun caractère histologique distinctif ne permette de différencier l'aphtose buccale de la maladie de Behçet des autres aphtoses buccales.

Il est donc difficile, voire impossible, de diagnostiquer la maladie de Behçet à partir d'une aphtose buccale récidivante, particulièrement lorsqu'elle se présente comme la seule ou la première caractéristique de la maladie. et d'autant plus qu'il n'existe pas de test fiable pour exclure la maladie de Behçet.

## **III.1.2 Démarche diagnostic du chirurgien dentiste**

Le retentissement des aphtoses sur la qualité de vie des patients est important, de par la douleur qu'elle entraîne, les limitations fonctionnelles et son retentissement psychologique. [42] [44] De ce fait, les patients sont amenés à consulter leur médecin généraliste ou leur chirurgien dentiste, en attente de solutions.

Bien que la maladie de Behçet soit rare, le chirurgien-dentiste doit penser à cette maladie lorsqu'il est confronté à une aphtose, car sa mortalité et sa morbidité est importante. Cependant, **aucun consensus n'existe concernant le diagnostic et la prise en charge du patient atteint de la maladie de Behçet par le chirurgien dentiste**. A travers ce chapitre, je vous propose une démarche diagnostique que le chirurgien dentiste pourra suivre en présence d'une aphtose buccale, et qui lui permettra de diagnostiquer la maladie de Behçet. Une feuille diagnostique clinique est proposée en annexe (annexe 1).

Dans un premier temps, il semble nécessaire de diagnostiquer l'aphtose buccale récidivante, et donc de la distinguer des autres ulcérations. Ce n'est que dans un second temps que la maladie de Behçet pourrait être recherchée.

### ***III.1.2.1 Les éléments à rechercher lors de l'anamnèse et l'examen clinique afin de diagnostiquer une aphtose buccale récidivante.***

Le diagnostic de l'aphtose buccale récidivante est basé sur **l'anamnèse et l'examen clinique**, complété par l'exclusion des diagnostics différentiels. Face à une lésion ulcérate, le praticien devra dans un premier temps vérifier :

- La présence ou non d'une bulle ou d'une vésicule avant l'apparition de l'ulcération (cette situation exclut le diagnostic d'aphte)
- Le caractère unique ou multiple des lésions
- Le caractère récidivant ou non de la poussée
- L'ancienneté de l'ulcération
- L'état de santé général du patient
- Le statut immunitaire du patient
- La présence d'érosions ou d'ulcérations sur les régions orales kératinisées et/ou sur la région génitale
- La présence de lésions cutanées ailleurs sur le corps
- Les traitements médicamenteux du patient. [20]

### ***III.1.2.2 Éliminer les diagnostics différentiels de l'aphtose buccale récidivante.***

Grâce à ces informations, et si nécessaire à l'aide d'examens complémentaires, il devra dans un second temps **éliminer les diagnostics différentiels de l'aphtose buccale récidivante**, qui comprend toutes les lésions ulcérate, pouvant être d'origine diverses :

- **Lésions extrinsèques provoquées** (traumatisme ou caustique, pathomimie)
- **Infections virales** (herpès, varicelle, zona, herpangine, syndrome pied-main-bouche, VIH)
- **Infections bactériennes** (syphilis, chancre mou, gingivostomatite ulcéro-nécrotique)
- **Carentielle** (vitamine B12 et/ou en folate)
- **Auto-immunes** (Syndrome de Reiter, pemphigus vulgaire, lupus érythémateux)

- disséminé, certaines vascularites, syndrome de Stevens-Johnson)
- **Cancéreuse** : carcinome épidermoïde ulcéré
- **Médicamenteuse** : captopril, sels d'or, nicorandil, acide niflumique, phénindione, phénobarbital, piroxicam, hypochlorite de sodium [15] [20]

### III.1.2.3 Recherche de la maladie de Behçet

En présence d'une aphtose buccale récidivante, le praticien devra rechercher la présence d'autres manifestations cliniques. Il se présente alors deux cas de figure :

#### III.1.2.3.1 Le patient présente l'une des manifestations de la maladie de Behçet

Le chirurgien dentiste devra adresser le patient à son médecin traitant ou à un service de médecine interne, d'autant plus si le patient répond aux données épidémiologiques de la maladie de Behçet (homme jeune, provenant de la route de la soie). Des examens seront effectués afin de confirmer ou d'exclure le diagnostic de la maladie de Behçet. Ces examens comprennent :

- **Pathergy-test** : c'est une réaction spécifique de la maladie de Behçet, mais elle n'est pas présente chez tous les malades.
- **Analyses de sang** : elles permettent d'aider à faire le diagnostic de la maladie de Behçet ou à faire le diagnostic différentiel. Elle permet aussi de vérifier qu'il n'y a pas d'atteinte de la fonction rénale ni d'anémie. Pour finir, elles peuvent mettre en évidence la présence d'inflammation (augmentation de la vitesse de sédimentation et du nombre de leucocytes).
- **Imageries** :
  - **IRM** en cas de symptômes neurologiques
  - **Angiographie** des différents vaisseaux pour rechercher la présence d'éventuels rétrécissements dans les vaisseaux
  - **Doppler ou écho-doppler** pour rechercher une phlébite
  - **Electroencéphalogramme**
  - **Radiographie thoracique**
- **Autres examens** :
  - **Ponction lombaire** pour vérifier l'absence d'infection au niveau de la moelle épinière
  - **Coloscopie/fibroscopie** en cas d'hémorragie digestive
  - **Fond d'œil** [22]

Dans le cadre de la maladie de Behçet, le chirurgien dentiste pourra intervenir auprès du patient dans la prise en charge de la maladie de Behçet, en assainissant la cavité buccale du patient et en traitant localement l'aphtose.

#### III.1.2.3.2 Le patient ne présente pas de manifestations de la maladie de Behçet

En l'absence d'autres manifestations, le diagnostic établi sera celui d'une aphtose buccale récidivante. Néanmoins, le patient sera régulièrement suivi par son chirurgien dentiste. En effet, puisque l'aphtose buccale récidivante est la première manifestation de la maladie de Behçet, il est possible que le patient développe les autres manifestations ultérieurement. Le médecin traitant devra être informé de l'existence de l'aphtose buccale récidivante.

Selon A. Akman [3], le chirurgien dentiste devra informer le patient du risque accru de parodontite.

## **III.2 Soins bucco-dentaires chez un patient atteint de la maladie de Behçet**

### **III.2.1 Contacter le médecin traitant**

Le patient atteint de la maladie de Behçet bénéficie d'une prise en charge pluridisciplinaire car les manifestations touchent plusieurs organes. Au centre de cette prise en charge se trouve l'interniste et le médecin généraliste.

Avant de commencer les soins, le chirurgien dentiste devra s'informer sur l'évolution de la maladie, ses manifestations cliniques et le traitement du patient.

### **III.2.2 Les traitements de la maladie de Behçet à prendre en compte par le chirurgien dentiste pour ses soins**

#### ***III.2.2.1 Prise en charge des patients sous anti-vitamines K (AVK) en odontologie***

Les patients présentant des risques de complications thromboemboliques dans le cadre d'une maladie de Behçet ont un traitement à base d'AVK au long cours.

Dans le cas où le chirurgien dentiste doit réaliser une intervention de chirurgie buccale, parodontale ou implantaire, il devra prendre les précautions suivantes :

1. Contacter préalablement le médecin responsable du suivi du traitement par AVK du patient
2. Réaliser un bilan biologique donnant au moins la valeur de l'INR (International Normalized Ratio) dans les 24 heures avant l'intervention chirurgicale.

La valeur de l'INR doit être stable et inférieure à 4 (s'il est inférieur ou égal à 3, l'intervention pourra être effectuée au cabinet dentaire, si il est entre 3 et 4 ou associé à un traitement anti-aggrégant plaquettaire, elle sera réalisée en milieu hospitalier).

3. Poursuivre le traitement AVK

4. Réaliser les techniques d'hémostase locale de façon systématique :

-introduction d'un matériau hémostatique résorbable intra-alvéolaire

-suturer toute plaie intra-buccale

-réaliser une compression locale pendant au moins 10 minutes

-en cas d'intervention chirurgicale hémorragique, mettre en place une colle biologique et/ou un agent antifibrinolytique

6. S'assurer de la continuité des soins [53]

#### ***III.2.2.2 Prise en charge des patients sous immunosuppresseurs en odontologie***

Les patients présentant une forme sévère et réfractaire de la maladie de Behçet sont traités par immunosuppresseurs.

Le risque principal au cours de la prise en charge du patient immunodéprimé est le risque infectieux. La prise en charge doit être précoce, idéalement avant le début de la période d'immunosuppression. Une concertation étroite avec le médecin en charge de l'immunosuppression est primordiale.

**Avant la période d'immunosuppression**, il faut réaliser un examen approfondi, avec

une radiographie panoramique. Il est indispensable d'**éradiquer tous les foyers infectieux oraux** qui secondairement pourraient être à l'origine de complications graves.

La prise en charge se poursuit **pendant l'immunosuppression** avec des **examens réguliers**. Il est nécessaire d'insister sur les mesures générales d'hygiène bucco-dentaire, puisque celles-ci permettent de diminuer la fréquence des stomatites et la sévérité des infections orales.

L'immunodépression en elle-même ne contre indique aucun traitement, mais le risque infectieux local et le risque de dissémination à distance des germes de la cavité buccale justifient chez ces patients la prescription d'antibiotiques lors du geste de l'odontologiste [1]. Ainsi, une **antibioprophylaxie adaptée** doit être prescrite lors des actes invasifs (avec risque de saignement). L'antibioprophylaxie n'est pas justifiée lors de soins parodontaux non chirurgicaux et des actes non invasifs (actes de prévention, soins conservateurs, soins prothétiques non sanglants). L'antibioprophylaxie des complications infectieuses localisées à la cavité buccale associe le métronidazole (Flagyl®) et la spiramycine (Rovamycine®). L'antibioprophylaxie dont le but est de prévenir les infections systémiques associe amoxicilline et acide clavulanique (Augmentin®).

Une **antibiothérapie curative** est indiquée pour le traitement d'infections dentaires, parodontales ou buccales. Le praticien utilisera l'amoxicilline ou le métronidazole seul ou en association avec la spiramycine. L'association amoxicilline et acide clavulanique sera utilisée en seconde intention.

Le praticien devra prendre en compte le risque important d'interactions médicamenteuses avant toute prescription. [1] [50]

### ***III.2.2.3 Prise en charge des patients sous anti-TNF $\alpha$ en odontologie***

La réalisation d'une intervention chirurgicale lors d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  peut, théoriquement, conduire à une complication infectieuse et/ou un retard de cicatrisation. Cependant, ce risque n'est pas clairement évalué par la littérature, et les recommandations sont basées sur des avis d'experts.

Il est recommandé une bonne hygiène bucco-dentaire et des soins réguliers. En cas d'état bucco-dentaire défectueux, des soins appropriés devront être effectués avant de débiter un traitement par anti-TNF $\alpha$ .

Pour les soins non invasifs, il n'y a pas d'éléments justifiant l'arrêt des anti-TNF $\alpha$ , mais on peut proposer une antibioprophylaxie.

Pour les soins à risque infectieux, il est recommandé d'arrêter les anti-TNF $\alpha$  et de proposer une antibioprophylaxie.

Il n'y a pas d'indication formelle à arrêter les anti-TNF $\alpha$ , mais il faut rester vigilant vis à vis des risques infectieux potentiels. [19]

### ***III.2.2.4 Prise en charge des patients sous corticoïdes au long cours en odontologie***

Les patients sous corticothérapie chronique ou qui ont été exposés durant les 12 derniers mois, sont sujets à une insuffisance adrénalienne, ne leur permettant éventuellement pas de faire face au stress associé aux soins (chirurgicaux ou non). Ainsi,

après consultation du médecin traitant, une prescription complémentaire de corticoïdes sera envisagée. De plus, si des suites infectieuses postopératoires se manifestent ou sont suspectées, cette prescription sera poursuivie jusqu'à éradication des suites.

En raison des effets immunosuppresseurs des corticoïdes et donc la susceptibilité du patient à l'infection, une prophylaxie anti-infectieuse est recommandée chez le patient sous corticoïdes.

Les mesures d'hygiène et d'asepsie doivent être respectées pour réduire au minimum le risque de transmission croisée de pathologies infectieuses bactériennes et/ou virales.

Des contrôles bucco-dentaires fréquents seront effectués. [49]

## **III.3 Traitements des aphtes dans le cadre de la maladie de Behçet**

Le traitement des aphtes buccaux dans la maladie de Behçet est le même que dans les aphtoses idiopathiques. C'est un traitement symptomatique et suspensif, qui permet de diminuer la douleur, de réduire l'inflammation et d'accélérer la cicatrisation.

Comme on ne connaît pas la pathogénie précise, ni de l'aphte, ni de la maladie de Behçet, il n'existe pas encore de traitement curatif validé. La diversité des traitements rendent bien compte de l'inconstance des résultats.

### **III.3.1 Traitement préventif**

#### **III.3.1.1 *Traitement préventif médicamenteux***

Si les poussées sont rapprochées ou fréquentes, un traitement préventif de ces poussées est nécessaire. La décision de débiter un traitement préventif de l'aphtose dépend du retentissement sur la qualité de vie des patients. Celle-ci est très variable d'un individu à l'autre.

Une poussée mensuelle d'aphtes impose un traitement préventif, mais des poussées plus espacées, invalidantes ou gênant la vie quotidienne du patient peuvent nécessiter un traitement préventif après évaluation du rapport bénéfice/risque. En effet, les traitements préventifs présentent de nombreux effets secondaires (==> voir chapitre I.7.1 : Traitements systémiques).

La stratégie thérapeutique pour la prise en charge d'une aphtose buccale dans le cadre de la maladie de Behçet est celle-ci :

- En première intention, on utilise la colchicine car c'est un traitement efficace, bien toléré à court terme et peu contraignant.
- Dans les aphtoses buccales sévères récidivantes et résistantes à ce traitement, il est possible de proposer le thalidomide à la posologie de 50mg/j en première intention, pouvant être augmentée à 100 ou 200 mg en traitement d'attaque.
- Il est exceptionnel que l'utilisation d'immunosuppresseurs, d'IFN $\gamma$  ou anti-TNF $\alpha$  soit indiquée dans le seul traitement de l'aphtose, car les risques des effets secondaires sont trop conséquent.

La prescription du traitement préventif n'est pas de la responsabilité du chirurgien

dentiste, mais celle de l'interniste ou du médecin généraliste. Cependant, le chirurgien dentiste devra savoir adresser le patient.

### **III.3.1.2 Éviction des facteurs déclenchant**

#### **III.3.1.2.1 Hypersensibilité aux aliments**

L'hypersensibilité à certains aliments (comme le chocolat, le fromage ou la tomate), serait un facteur déclenchant des aphtes buccaux, selon certains patients. Cependant, il n'existe aucune preuve convaincante affirmant cela.

L'éviction d'aliments paraît donc injustifiée. [24]

#### **III.3.1.2.2 Traumatismes mécaniques**

Une étude portant sur 30 patients atteints d'aphtose buccale récidivante a révélé l'apparition de 26 lésions sur 13 de ces patients, contre 0 dans le groupe contrôle, suite à des traumatismes mécaniques locaux (suture et ponction par une aiguille). Les ulcères ainsi provoqués ne sont pas distinguables de ceux habituellement développés chez ces patients, si ce n'est qu'ils sont généralement plus petits et guérissent plus vite.[59]

La muqueuse buccale peut être exposée à de nombreux traumatismes mécaniques (morsure, soin dentaire, prothèse inadaptée, dent fracturée, brossage dentaire inadapté, injection d'anesthésique local, etc...), et donc autant de risques qui pourraient provoquer des aphtes.

#### **III.3.1.2.3 Évènements stressants**

Les évènements stressants ont été considérés comme pouvant générer une récurrence d'aphtose buccale, mais aucune relation de cause à effet n'a pu être démontrée. ([47] [37])

#### **III.3.1.2.4 Médicaments ayant pour effet indésirable une aphtose buccale**

Les ulcérations orales sont décrites comme effets secondaires de nombreux médicaments. Boulinguez et coll [15] a dénombré 28 médicaments pouvant induire des aphtes.

Cependant, seulement 8 ont été démontrés comme pouvant être à l'origine d'une aphtose buccale récidivante :

- Captopril
- Sels d'or
- Nicorandil
- Acide niflumique
- Phénindione
- Phénobarbital
- Piroxicam
- Hypochlorite de sodium

Ces poussées disparaissent à l'arrêt de traitement. En cas d'aphtose buccale récidivante, l'anamnèse doit permettre au chirurgien dentiste d'identifier ces médicaments, afin de pouvoir discuter avec le médecin traitant du maintien ou non du traitement.

### **III.3.1.2.5 Influence du tabac sur les poussées d'aphtose**

Dans le cadre de la maladie de Behçet, l'aphtose buccale peut être favorisée par l'arrêt du tabac, au point que des patches de nicotine ont pu être proposés comme traitement. [54]

### **III.3.1.2.6 Cycle menstruel et aphtose buccale récidivante dans la maladie de Behçet**

Le cycle menstruel semble jouer un rôle significatif dans les aphtes buccaux chez le patient atteint de la maladie de Behçet. La baisse de la progestérone en serait peut être l'origine. [46]

## **III.3.2 Traitements topiques**

### ***III.3.2.1 Application topique d'anesthésiques locaux***

L'application d'antalgiques locaux soulage rapidement la douleur, mais de manière transitoire. En diminuant les douleurs, elle permet l'alimentation dans de meilleures conditions.

On utilise habituellement le Chlorhydrate de lidocaïne en gel (Xylocaïne visqueuse 2%) appliqué directement avec le doigt sur l'aphte. En cas d'aphtes multiples, un bain de bouche de lidocaïne sera réalisé.[20]

### ***III.3.2.2 Application topique de Sucralfate***

Habituellement utilisé en cas d'ulcère gastrique, le Sucralfate a démontré son efficacité sur les ulcères buccaux. Dans une étude randomisée, quatre bains de bouche par jour permettraient de diminuer les douleurs et de raccourcir la durée de cicatrisation. [9]

### ***III.3.2.3 Corticostéroïdes en application locale***

Les corticoïdes locaux sont les traitements les plus utilisés, mais peu d'études randomisées ont démontrées leurs efficacités sur les douleurs et la cicatrisation.

Les corticoïdes locaux atténuent la composante inflammatoire des aphtes. Ils diminuent la durée des aphtes ainsi que la douleur, mais ne préviennent pas des récives.

Plusieurs formes galéniques peuvent être utilisées, répondant à différentes indications :

- des pastilles (hémisuccinate d'hydrocortisone, 2,5 mg) à laisser fondre sur l'aphte 3 à 4 fois par jour,
- une pâte gingivale (acétonide de triacnolone, 1mg/g) est utilisée pour des aphtes plus étendus ou gingivaux. Appliquer 2 à 4 fois par jour jusqu'à cicatrisation de l'aphte.
- des bains de bouche cortisonés ou bien un spray si les lésions sont diffuses ou si l'accès est difficile (voile du palais, oropharynx).
- des injections sous-lésionnelles sous-muqueuse de corticoïdes, efficace, mais rarement recommandées sauf dans les formes sévères ou lorsque la sérologie VIH est positive.

Localement, les corticostéroïdes peuvent favoriser le développement d'une candidose. [20]

### **III.3.2.4 Utilisation topique d'antiseptiques**

Contre placebo, la Chlorhexidine semblerait réduire la sévérité des aphtes, leurs incidences et leurs durées. Sous forme de gel, elle serait plus efficace que sous forme de bains de bouche. [48]

Le Triclosan permettrait de réduire le nombre d'aphtes ainsi que leurs douleurs. [52]

### **III.3.2.5 Bains de bouche de tétracycline**

L'utilisation de bains de bouche de tétracycline permettrait de réduire les douleurs des aphtes. Son utilisation est simple puisqu'il suffit de dissoudre un comprimé de 100mg de Doxycycline dans 10 mL d'eau, et de faire un bain de bouche 4 fois par jour. [60] [27]

Les cyclines sont contre-indiquées, même en bain de bouche, chez la femme enceinte et l'enfant de moins de 12 ans.

### **III.3.2.6 Amlexanox**

L'Amlexanox est une pâte protectrice qui a des effets antiallergiques et anti inflammatoires.

Une étude randomisée a montré que l'utilisation de l'Amlexanox quatre fois par jour pendant cinq jours permet de réduire de façon significative la taille des ulcères et de diminuer leur douleur. [40]

### **III.3.2.7 Traitements physiques**

De nombreux traitements physiques sont utilisés sur les aphtes, et pour la plupart, de façon empirique. Ils ont pour but de cautériser la lésion, c'est à dire de transformer une ulcération inflammatoire en une ulcération cicatricielle, habituellement moins douloureuse.

#### **III.3.2.7.1 La cryothérapie**

Une étude de 2006 n'a pas montrée de différence significative entre la cryothérapie versus placebo sur la douleur et le changement de taille de l'aphte. Son utilisation semble donc obsolète. [13]

#### **III.3.2.7.2 Le LASER Nd:YAG**

Une étude randomisée (20 patients) a montrée que le LASER Nd:YAG permet de diminuer la douleur des aphtes et de favoriser la cicatrisation par rapport à un traitement par corticostéroïde topique. [56]

Dans une étude de cas contrôlée, J. Arabaci et coll a montré qu'un traitement de l'aphte réduit immédiatement la douleur et permet une guérison plus rapide. Du fait de la diminution de la douleur, le patient bénéficie d'un confort lors de la mastication, la phonation et le brossage dentaire. [12]

#### **III.3.2.7.3 Le LASER CO2**

Dans une étude randomisée contre placebo, N. Zand et coll. [61] montre que l'application du LASER CO2 permettait de réduire la douleur des ulcérations, et de manière immédiate. L'intervention en elle même était indolore et ne nécessitait pas d'anesthésie.

### III.3.2.7.4 L'acide trichloracétique

La cautérisation à l'acide trichloracétique à 30 % appliqué au coton tige jusqu'à blanchiment de la lésion diminuerait rapidement la douleur locale jusqu'à guérison sans modifier le temps de guérison de l'aphte. [20]

## III.4 Faut-il recommander une hygiène bucco-dentaire stricte au patient atteint de la maladie de Behçet ?

Plusieurs éléments pourraient nous faire penser qu'il faudrait recommander une hygiène bucco-dentaire stricte au patient atteint de la maladie de Behçet :

-la possible **implication de *Streptococcus sanguis*** dans la pathogénie de la maladie.

Pour A. Akman, l'accumulation du biofilm bactérien, associée à un terrain génétique favorable, pourrait activer ou aggraver les symptômes de la maladie de Behçet. [2]

-l'éventuel **lien entre parodontite et maladie de Behçet**. Comme nous l'avons vu précédemment, la parodontite pourrait aggraver la maladie de Behçet, et réciproquement (==> voir chapitre II.4 : Relation entre parodonte et maladie de Behçet). Soigner la parodontite pourrait peut être permettre de diminuer la fréquence des rechutes de la maladie de Behçet.

Cependant, aucun des éléments cités n'a été démontré avec un haut niveau de preuve scientifique. Les auteurs recommandent tout de même une hygiène bucco-dentaire rigoureuse. [2] [12] [35] [42]

Les patients sous **immunosuppresseurs** sont plus exposés aux infections, y compris la parodontite [18] [50]. Une bonne hygiène bucco-dentaire est de mise pour éviter son installation, puisqu'elle peut entraîner une dissémination à distance des germes.

---

# CONCLUSION

---

Les manifestations cliniques de la maladie de Behçet, très variées, commencent à être bien décrites. Néanmoins, l'étiopathogénie de la maladie n'est pas encore élucidée, malgré les avancées récentes. Il semblerait que certaines bactéries buccales, dont *Streptococcus sanguis*, puissent contribuer à l'étiopathogénie de la maladie.

Puisqu'il n'existe ni de signe pathognomonique, ni de test diagnostique biologique spécifique, **le diagnostic de la maladie est souvent difficile et repose sur des signes cliniques caractéristiques et sur le jugement et l'expérience du médecin.**

Il n'existe pas de traitement curatif de la maladie de Behçet. Son but se limite à diminuer la fréquence et la sévérité des poussées de la maladie. Mais le choix de la thérapeutique est difficile du fait que la maladie est réfractaire et que les médicaments utilisés exposent le patient à des complications infectieuses et iatrogènes sévères.

Puisque la maladie de Behçet touche plusieurs organes, sa **prise en charge** se fait de manière **pluridisciplinaire**, et toutes les spécialités médicales concernées devront veiller à s'accorder entre elles et à dialoguer. L'interniste et le médecin traitant restent au centre de cette prise en charge.

Le rôle du chirurgien dentiste dans la prise en charge du patient est triple :

- Comme nous l'avons vu, l'aphtose buccale récidivante est à la fois la manifestation la plus fréquente de la maladie mais est aussi le plus souvent inaugurale. Par conséquent, **le chirurgien dentiste se retrouve en première ligne pour le diagnostic de la maladie.** L'aphtose buccale de la maladie de Behçet ne peut pas être différenciée cliniquement ni histologiquement de l'aphtose buccale récidivante idiopathique. Mais face à une aphtose buccale récidivante, le praticien devra réaliser un interrogatoire rigoureux à la recherche d'autres manifestations de la maladie de Behçet, d'autant plus si le patient est un homme jeune, issu de « la route de la soie ». À la moindre suspicion, le patient sera adressé dans un service de médecine interne ou à son médecin traitant afin de réaliser des examens complémentaires pouvant aider au diagnostic de la maladie.
- Le chirurgien dentiste contribue à la thérapeutique puisqu'il peut être amené à **traiter localement les aphtoses.**
- Des **précautions doivent être prises dans la prise charge bucco-dentaire des patients** lorsqu'ils sont traités par immunosuppresseurs, corticostéroïdes, anti-TNF $\alpha$  ou AVK. Il semblerait que la maladie de Behçet puisse provoquer ou aggraver la parodontite, et de façon réciproque, que la parodontite puisse aggraver la maladie de Behçet. Selon certains auteurs, une hygiène bucco-dentaire rigoureuse devrait être recommandée chez ces patients.

Bien que la maladie de Behçet soit une maladie orpheline, les enjeux sont importants dans certaines régions, notamment le long de « la route de la soie », du fait de sa mortalité et de sa morbidité importantes. Une meilleure connaissance de l'étiopathogénie de la maladie pourrait permettre de trouver un test diagnostique biologique spécifique et sensible, ainsi que la mise en place d'un traitement plus adapté.

---

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

---

- [1] **AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ (AFSSAPS),**  
Prescription antibiotique en odontologie et stomatologie, 2001.  
<http://www.afssaps.fr>
- [2] **AKMAN A, EKINCI NC, KACAROGLU H et coll.**  
Relationship between periodontal findings and specific polymorphisms of interleukin-1alpha and -1beta in Turkish patients with Behçet's disease.  
Arch Dermatol Res 2008;**300**(1):19-26.
- [3] **AKMAN A, KACAROGLU H, DONMEZ L et coll.**  
Relationship between periodontal findings and Behçet's disease: a controlled study.  
J Clin Periodontol 2007;**34**(6):485-491.
- [4] **AKPOLAT T, DILEK M, AKSU K et coll.**  
Renal Behçet's Disease : An Update.  
Semin Arthritis Rheum 2008;**38**(3):241-248.
- [5] **AL-ARAJI A et KIDD DP.**  
Neuro-Behçet's disease : epidemiology, clinical characteristics, and management.  
Lancet Neurol 2009;**8**(2):192-204.
- [6] **ALEXOUDI I, KAPSIMALI V,VAIOPOULOS A et coll.**  
Evaluation of current therapeutic strategies in Behçet's disease.  
Clin Rheumatol 2011;**30**(2):157-163.
- [7] **AL-MUTAWA SA et HEGAB SM.**  
Behçet's disease.  
Clin Exp Med 2004;**4**(3):103-131.
- [8] **ALPSOY E et AKMAN A.**  
Behçet's disease: an algorithmic approach to its treatment.  
Arch Dermatol Res 2009;**301**(10):693-702.
- [9] **ALPSOY E, ER H, DURUSOY C et coll.**  
The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study.  
Arch Dermatol 1999;**135**(5):529-532.
- [10] **AMOURA Z, GUILLAUME M, CAILLAT-ZUCMAN S et coll.**  
Physiopathologie de la maladie de Behçet.  
Rev Med Interne 2006;**27**(11):843-853.
- [11] **AOUBA A.**  
Behçet's disease.  
Rev Prat 2008;**58**(5):533-540.

- [12] **ARABACI T, KARA C, et CIÇEK Y.**  
Relationship between periodontal parameters and Behçet's disease and evaluation of different treatments for oral recurrent aphthous stomatitis.  
J Periodont Res 2009;**44**(6):718-725.
- [13] **ARIKAN OK, BIROL A, TUNCEZ F et coll.**  
A prospective randomized controlled trial to determine if cryotherapy can reduce the pain of patients with minor form of recurrent aphthous stomatitis.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;**101**(1):e1-e5.
- [14] **BESSIS D.**  
Manifestations cutanées et muqueuses des connectivites, vascularites et affections systémiques apparentées.  
Paris : Springer, 2006.
- [15] **BOULINGUEZ S, CORNÉE-LEPLAT I, BOUYSSOU-GAUTHIER ML et coll.**  
Analysis of the literature about drug-induced aphthous ulcers.  
Ann Dermatol Venereol 2000;**127**(2):155-158.
- [16] **CELENLIGIL-NAZLIEL H, KANSU E, et EBERSOLE JL.**  
Periodontal findings and systemic antibody responses to oral microorganisms in Behçet's disease.  
J Periodontol 1999;**70**(12):1449-1456.
- [17] **CHANG HK et KIM SY.**  
Survey and validation of the Criteria for Behçet's Disease Recently Used in Korea : a Suggestion for Modification of the International Study Group Criteria.  
J Korean Med Sci 2003;**18**(1):88-92.
- [18] **CHARON J et MOUTON C.**  
Parodontie médicale.  
Paris : CdP,2003.
- [19] **CLUB RHUMATISMES ET INFLAMMATIONS**  
Conduite à tenir en cas de chirurgie et soins dentaires, décembre 2006.  
<http://www.cri-net.com>
- [20] **COULON JP et PIETTE E.**  
Aphtes banals, aphtose buccale récidivante et maladie de Behçet.  
Encycl Méd Chir (Paris), Stomatologie, 22-050-N-10, 2007, **21**.
- [21] **DAVATCHI F, SHAHRAM F, SHAMS H et coll.**  
Gender influence on ocular manifestations and their outcome in Behçet's Disease. A long-term follow-up of up to 20 years.  
Clin Rheumatol 2011;**30**(4):541-547.
- [22] **ENCYCLOPÉDIE ORPHANET GRAND PUBLIC**  
La maladie de Behçet, juillet 2007.  
<http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Behçet-FRfrPub703v01.pdf>
- [23] **EVEREKLIOGLU C.**  
Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease.  
Surv Ophthalmol 2005;**50**(4):297-350.

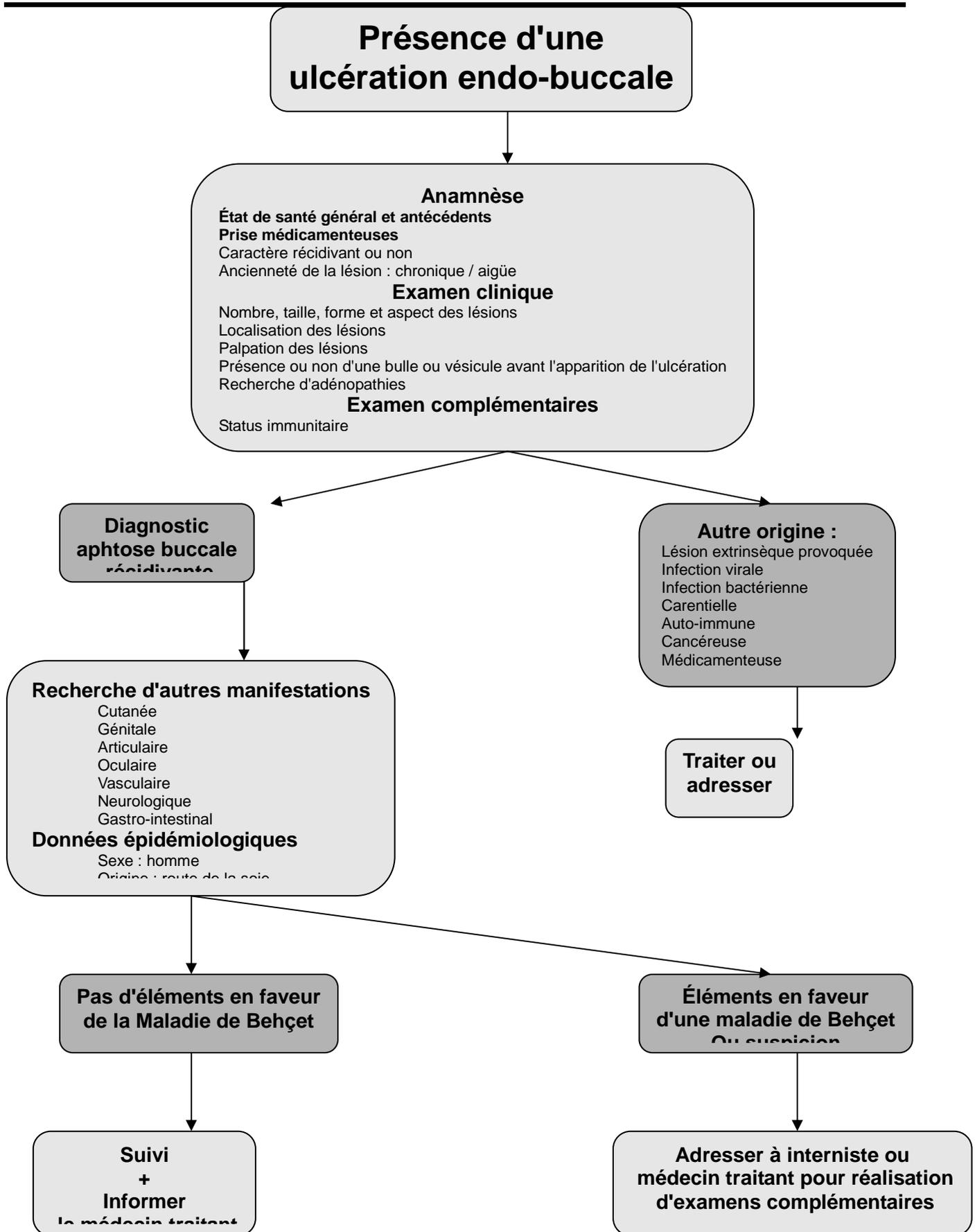
- [24] **FIELD EA et ALLAN RB.**  
Review article: oral ulceration--aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic.  
Aliment Pharmacol Ther 2003;**18**(10):949-962.
- [25] **GHATE JV et JORIZZO JL.**  
Behçet's disease and complex aphthosis.  
J Am Acad Dermatol 1999;**40**(1):1-18.
- [26] **GUILLEVIN L, MEYER O et SIBILIA J.**  
Traité des maladies et syndromes systémiques. 5<sup>e</sup> ed.  
Paris : Flammarion Médecine-sciences, 2008.
- [27] **HENRICSSON V et AXÉLL T.**  
Treatment of recurrent aphthous ulcers with Aureomycin mouth rinse or Zendium dentifrice.  
Acta Odontol Scand 1985;**43**(1):47-52.
- [28] **HOUMAN MH, SMITI-KHANFIR M et HAMZAOUI K.**  
Current and upcoming treatments for Behçet disease.  
Presse Med 2008;**37**(2 Pt 2):e25-e35.
- [29] **INTERNATIONAL STUDY GROUP FOR BEHCET'S DISEASE.**  
Criteria for diagnosis of Behçet's disease.  
Lancet 1990;**335**(8697):1078-1080.
- [30] **ISOGAI E, OHNO S, KOTAKE S et coll.**  
Chemiluminescence of neutrophils from patients with Behçet's disease and its correlation with an increased proportion of uncommon serotypes of Streptococcus sanguis in the oral flora.  
Arch Oral Biol 1990;**35**(1):43-48.
- [31] **KAKLAMANI VG et KAKLAMANIS PG.**  
Treatment of Behçet's disease--an update.  
Semin Arthritis Rheum 2001;**30**(5):299-312.
- [32] **KAKLAMANI VG, VAIPOULOS G et KALKLAMANIS PG.**  
Behçet's Disease.  
Semin Arthritis Rheum 1998;**27**(4):197-217.
- [33] **KANEKO F, OYAMA N, et NISHIBU A.**  
Streptococcal infection in the pathogenesis of Behçet's disease and clinical effects of minocycline on the disease symptoms.  
Yonsei Med J 1997;**38**(6):444-454.
- [34] **KANEKO F, OYAMA N, YANAGIHORI H et coll.**  
The role of streptococcal hypersensitivity in the pathogenesis of Behçet's Disease.  
Eur J Dermatol 2008;**18**(5):489-498.
- [35] **KARACAYLI U, MUMCU G, SIMSEK I et coll.**  
The close association between dental and periodontal treatments and oral ulcer course in behcet's disease: a prospective clinical study.  
J Oral Pathol Med 2009;**38**(5):410-415.

- [36] **KITAICHI N, MIYAZAKI A, STANFORD MR et coll.**  
Ocular features of Behçet's disease : An international collaborative study.  
Br J Ophthalmol 2007;**91**(12):1579-1582.
- [37] **KRAUSE I, ROSEN Y, KAPLAN I et coll.**  
Recurrent aphthous stomatitis in Behçet's disease: clinical features and correlation with systemic disease expression and severity.  
J Oral Pathol Med 1999;**28**(5):193-196.
- [38] **KULABER A, TUGAL-TUTKUN I, YENTÜR SP et coll.**  
Pro-inflammatory cellular immune response in Behçet's disease.  
Rheumatol Int 2007;**27**(12):1113-1118.
- [39] **MENDOZA-PINTO C, GARCIA-CARRASCO M, JIMÉNEZ-HERNANDEZ M et coll.**  
Etiopathogenesis of Behçet's disease.  
Autoimmun Rev 2010;**9**(4):241-245.
- [40] **MENG W, DONG Y, LIU J et coll.**  
A clinical evaluation of amlexanox oral adhesive pellicles in the treatment of recurrent aphthous stomatitis and comparison with amlexanox oral tablets: a randomized, placebo controlled, blinded, multicenter clinical trial.  
Trials 2009;**10**(30):1-7.
- [41] **MIZUSHIMA Y.**  
Recent research into Behçet's disease in Japan.  
Int J Tissue React 1988;**10**(2):59-65.
- [42] **MUMCU G, ERGUN T, INANC N et coll.**  
Oral health is impaired in Behçet's disease and is associated with disease severity.  
Rheumatology (Oxford) 2004;**43**(8):1028-1033.
- [43] **MUMCU G, HAYRAN O, OZALP DO et coll.**  
The assessment of oral health-related quality of life by factor analysis in patients with Behçet's disease and recurrent aphthous stomatitis.  
J Oral Pathol Med 2007;**36**(3):147-152.
- [44] **MUMCU G, INANC N, ERGUN T et coll.**  
Oral health related quality of life is affected by disease activity in Behçet's disease.  
Oral Dis 2006;**12**(2):145-151.
- [45] **MUMCU G, NIAZI S, STEWART J et coll.**  
Oral health and related quality of life status in patients from UK and Turkey: a comparative study in Behçet's disease.  
J Oral Pathol Med 2009;**38**(5):406-409.
- [46] **OH SH, HAN EC, LEE JH et coll.**  
Comparison of the clinical features of recurrent aphthous stomatitis and Behçet's disease.  
Clin Exp Dermatol 2009;**34**(6):e208-e212.
- [47] **PEDERSEN A.**  
Psychologic stress and recurrent aphthous ulceration.  
J Oral Pathol Med 1989;**18**(2):119-122.

- [48] **PORTER SR et SCULLY C.**  
Aphthous ulcers (recurrent).  
Clin Evid (Online) 2007 Jun 1:1-12.
- [49] **PROCHE Y.**  
Chirurgie dentaire et patients à risque : évaluation et précautions à prendre en pratique quotidienne.  
Niort : Flammarion Médecine-Sciences, 1996.
- [50] **ROBERT JM, VICHOVA S, DELANNOY B et coll.**  
Le patient immunodéprimé.  
Encycl Méd Chir (Paris), Odontologie, 23-760-A-11, 2009, **5**.
- [51] **SAADOUN D, WECHSLER B, DESSEAUX K et coll.**  
Mortality in Behçet's disease.  
Arthritis Rheum 2010;**62**(9):2806-2812.
- [52] **SKAARE AB, HERLOFSON BB et BARKVOLL P.**  
Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers (RAU).  
J Clin Periodontol 1996;**23**(8):778-781.
- [53] **SOCIÉTÉ FRANCOPHONE DE MÉDECINE BUCCALE ET CHIRURGIE BUCCALE ET EN COLLABORATION AVEC LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CARDIOLOGIE**  
Recommandations pour la prise en charge des patients sous traitement anti-vitamines K en chirurgie bucco-dentaire.  
Med Buccale Chir Buccale 2006;12:187-212.
- [54] **SOY M, ERKEN E, KONCA K et coll.**  
Smoking and Behçet's disease.  
Clin Rheumatol 2000;**19**(6):508-509.
- [55] **TENENBAUM H.**  
Pathologie générale et parodonte.  
Encycl Méd Chir (Paris), Odontologie,23-447-A-10, 2003, **6**.
- [56] **TEZEL A, KARA C, BALKAYA V et coll.**  
An evaluation of different treatments for recurrent aphthous stomatitis and patient perceptions: Nd:YAG laser versus medication.  
Photomed Laser Surg 2009;**27**(1):101-106.
- [57] **TUGAL-TUTKUN I, ONAL S, ALTAN-YAYCIOGLU R et coll.**  
Uveitis in Behçet Disease : An Analysis of 880 Patients.  
Am J Ophthalmol 2004;**138**(3):373-380.
- [58] **WECHSLER B, DU-BOUTIN LTH, et AMOURA Z.**  
Behçet's disease.  
Rev Prat 2005;**55**(3):239-246.
- [59] **WRAY D, GRAYKOWSKI EA et NOTKINS AL.**  
Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis.  
Br Med J 1981;**283**(6306):1569-1570.

- [60] **YLIKONTIOLA L, SORSA T, HÄYRINEN-IMMONEN R et coll.**  
Doxymycine-cyanoacrylate treatment of recurrent aphthous ulcers.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997;**83**(3):329-333.
- [61] **ZAND N, ATAIE-FASHTAMI L, DJAVID GE et coll.**  
Relieving pain in minor aphthous stomatitis by a single session of non-thermal carbon dioxide laser irradiation.  
Lasers Med Sci 2009;**24**(4):515-520.

# ANNEXE



*Annexe 1 : Fiche clinique diagnostique de la maladie de Behçet*

**FORT (Antoine).** - La maladie de Behçet.

**RESUME :**

La maladie de Behçet est une vascularite systémique, chronique et récidivante, dont la manifestation la plus fréquente est l'aphtose buccale. Elle touche préférentiellement l'homme jeune résidant le long de « la route de la soie ». L'étiopathogénie de la maladie n'est pas totalement élucidée. Le diagnostic, difficile à établir, repose sur les signes cliniques et le jugement du praticien. Il n'existe pas de traitement curatif.

*Streptococcus sanguis*, bactérie buccale, semble être impliqué dans l'étiopathogénie de la maladie de Behçet. De plus, l'hygiène bucco-dentaire et le parodonte seraient modifiés.

La prise en charge de la maladie doit être pluridisciplinaire. Le rôle du chirurgien dentiste est triple : il peut contribuer au diagnostic précoce de la maladie, il doit traiter localement les aphtoses buccales et doit adapter sa prise en charge pour ces patients.

**RUBRIQUE DE CLASSEMENT :**

Pathologie buccale et péri-buccale

**MOTS CLES MESH :**

Maladie de Behçet – Behcet Syndrome

Odontologie - Dentistry

Prise en charge personnalisée du patient – Case management

Diagnostic - Diagnosis

Parodonte - Periodontium

**JURY :**

Président : **Professeur ALLIOT-LICHT B.**

Assesseur : **Professeur BOHNE W.**

Directeur : **Docteur LAGARDE A.**

Assesseur : **Docteur BERTHOU-STRUBE S.**