

MANIFESTATIONS CARDIOVASCULAIRES DE LA MALADIE DE BEHÇET : «ANGIO-BEHÇET»

J. TRIDETTI (1), A. BENOIT (2), P. BORGOENS (3), E. HOFFER (4)

RÉSUMÉ : La maladie de Behçet est une vascularite dysimmunitaire, systémique, évoluant par poussées et pouvant affecter les vaisseaux de tous types et de toutes tailles. L'étiologie demeure, à l'heure actuelle, inconnue. En l'absence d'un marqueur biologique ou iconographique pathognomonique, le diagnostic repose sur des critères cliniques. L'atteinte cardiovasculaire, encore appelée «angio-Behçet», est assez fréquente et touche jusqu'à 40 % des patients, selon les séries. Elle se déclare le plus souvent chez un individu jeune, de sexe masculin, en général au stade précoce de l'affection. Dans l'ensemble, un traitement immunosuppresseur et anticoagulant instauré rapidement permet d'induire une amélioration clinique remarquable. Néanmoins, la reconnaissance de ces manifestations cardiovasculaires polymorphes est difficile, et peut entraîner des délais parfois considérables avant le début du traitement. L'objectif de cette mise au point est de décrire le spectre des manifestations cardiovasculaires de la maladie de Behçet, afin d'en faciliter la reconnaissance rapide et la prise en charge thérapeutique.

MOTS-CLÉS : *Maladie de Behçet - Diagnostic - Angio-Behçet - Pronostic - Traitement*

CARDIOVASCULAR INVOLVEMENTS IN BEHÇET'S DISEASE : «ANGIO-BEHÇET»

SUMMARY : Behçet's disease is a relapsing, immune-mediated systemic vasculitis that may affect blood vessels of all types and sizes. Nowadays, the etiology remains unclear. In the absence of a biological marker or pathognomonic radiology, the diagnosis is mainly based on clinical manifestations. The cardiovascular involvement, known as «angio-Behçet», is relatively common and affects up to 40% of patients. It typically occurs in a young male, usually during the onset of the disease. In general, immunosuppressive and anticoagulant therapies initiated early are likely to induce a remarkable clinical improvement. Nevertheless, prompt recognition of the polymorphous cardiovascular manifestations of the disease is challenging and may be responsible for some considerable delay prior to initiation of adequate therapy. The aim of this article is to describe the spectrum of cardiovascular involvements of Behçet's disease in order to optimize detection and therapeutic management.

KEYWORDS : *Behçet's disease - Diagnosis - Angio-Behçet - Prognosis - Treatment*

INTRODUCTION

La maladie de Behçet (MB), décrite pour la première fois en 1937 par le dermatologue turc Hülûsi Behçet, est une vascularite dysimmunitaire, systémique, évoluant par poussées et pouvant affecter tous types de vaisseaux, quelle qu'en soit la taille. Initialement, Behçet décrit une triade : aphtose buccale, aphtose génitale, et manifestations ophtalmologiques de type uvéite ou vascularite rétinienne (1). Depuis cette description, la symptomatologie s'est enrichie de multiples autres localisations : cutanées, articulaires et viscérales avec une possible atteinte neurologique, intestinale et, enfin, cardiovasculaire (2).

L'atteinte cardiovasculaire est assez fréquente au cours de la MB. Les manifestations cliniques concourant à établir le diagnostic d'angio-Behçet sont variées, mais certaines formes ont été identifiées et décrites comme

spécifique de la MB dans quelques larges séries (3, 4).

En général, un traitement immunosuppresseur et anticoagulant, instauré rapidement, permet d'induire une amélioration clinique remarquable. Néanmoins, la reconnaissance de ces manifestations est difficile, ce qui peut, malheureusement, être responsable de délais parfois considérables avant le début du traitement.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Initialement considérée comme cantonnée aux territoires de la route de la soie, la MB est, en fait, ubiquitaire bien que les données épidémiologiques suggèrent une importante disparité géographique de prévalence, celle-ci étant plus forte en Turquie (5). En Europe, se dégage un gradient de fréquence Sud-Nord décroissant avec des taux de prévalence rapportés de 1,5 à 15,9 pour 100.000 habitants pour l'Europe du sud et de 0,3 à 4,9 pour 100.000 habitants en Europe du nord (5). Typiquement, la MB se déclare chez le jeune adulte, entre 20 et 40 ans, et est d'apparition sporadique. Enfin, le sex-ratio dans la MB est un sujet de controverse,

(1) Etudiant 4^{ème} Master, Université de Liège.
(2) Assistant, (3) Cardio-angiologue, (4) Chef de Service, Service de Cardiologie, CHR Citadelle, Liège.

les hommes et les femmes étant prédisposés à des manifestations différentes de la MB. Dans l'atteinte cardiovasculaire, les patients sont plus fréquemment de sexe masculin (5).

ÉTIOPATHOGÉNIE

L'étiologie de la maladie demeure, à l'heure actuelle, obscure. Comme pour la majorité des maladies dysimmunitaires, la MB est déclenchée par des facteurs environnementaux, en l'occurrence infectieux, à l'origine de troubles de l'immunité à la fois innée et adaptative chez un individu génétiquement prédisposé; ce qui soulève des interrogations sur la nature de la MB : auto-inflammatoire ou auto-immune, ou plutôt au carrefour des deux.

A ce jour, l'HLA-B51 demeure le principal facteur de prédisposition génétique (6). Le rôle exact de cet allèle dans la pathogénie de la MB n'est pas connu mais le risque relatif de développer la MB chez les porteurs de l'allèle HLA-B51 est 5 à 6 fois supérieur à la population générale (6). En revanche, si l'HLA-B51 est un facteur de susceptibilité génétique, il n'est pas un marqueur diagnostique, car présent uniquement dans 60 % des cas de MB et également noté chez 30 % des témoins sains (7). En outre, aucune démonstration claire n'existe d'une association entre la prévalence de cet allèle et la sévérité ou l'activité de la maladie (8).

DIAGNOSTIC

En l'absence d'un marqueur biologique ou iconographique pathognomonique, le diagnostic de MB repose essentiellement sur des critères cliniques. Plusieurs types de classifications ont été proposés. A partir des années 1990, les critères du groupe international d'étude (ISG) de la MB se sont imposés comme l'outil le plus utilisé (Tableau I), même si de nettes réserves relatives à cette classification ont été ultérieurement émises (2), en particulier en ce qui concerne sa sensibilité qui semble inférieure à d'autres classifications (9). De plus, les critères de l'ISG permettent peu de variation dans la symptomatologie de la MB, l'aphtose buccale étant une manifestation obligatoire pour le diagnostic. Ainsi en 2013, dans un but d'harmonisation et d'universalisation, un nouvel outil diagnostique, issu de données multinationales, a été proposé. Confrontés à la classification de l'ISG, les critères internationaux de la maladie de Behçet (ICBD : International Criteria for

Behçet's Disease) ont démontré une sensibilité supérieure (95 % *versus* 81 %) tout en conservant une haute spécificité (90 % *versus* 96 %) (9) (Tableau I).

En pratique, il faut rester critique vis-à-vis de ces critères essentiellement retenus pour mettre au point une définition de la maladie d'avantage que pour poser le diagnostic de celle-ci chez un patient donné. A titre d'exemple, ils ne tiennent pas compte de certaines manifestations cliniques pourtant fréquentes dans la MB, notamment articulaires, neurologiques et digestives. Dès lors, une utilisation systématique et restrictive de ces critères peut induire un retard diagnostique et thérapeutique dommageable pour le patient.

ATTEINTES CARDIOVASCULAIRES DANS LA MALADIE DE BEHÇET : «ANGIO-BEHÇET»

L'atteinte cardiovasculaire est assez fréquente au cours de la MB. Elle touche jusqu'à 40 % des patients, selon les séries (10). Elle est remarquable car, survenant volontiers chez un phénotype particulier de patient, elle peut se présenter sous des formes très variées touchant tous les types de vaisseaux, de toutes tailles.

La physiopathologie des atteintes cardiovasculaires au cours de la MB, comme celle de la maladie elle-même, demeure mal connue. Plusieurs études ont avancé le rôle d'une dysfonction endothéliale secondaire à l'infiltrat neutrophilique et lymphocytaire de la paroi du vaisseau bien que d'autres phénomènes semblent entrer en jeu (11). L'existence d'une thrombophilie a notamment été largement recherchée, avec des résultats contradictoires (11). Les progrès réalisés dans la compréhension de la physiopathologie de la MB seront certainement à l'origine du développement de nouvelles thérapeutiques plus efficaces que les traitements actuels.

ANGIO-BEHÇET : UN PROFIL DE PATIENT PARTICULIER

Les patients présentant une atteinte cardiovasculaire au cours de la MB ont des caractéristiques cliniques particulières. Il s'agit, en effet, d'une population particulièrement à risque de présenter un large éventail de complications cardiovasculaires potentiellement graves (artérielles, veineuses et cardiaques), justifiant une reconnaissance et une prise en charge précoces. Ils sont plus fréquemment jeunes (< 35 ans), de

TABLEAU I. CARACTÉRISTIQUES ET VALIDITÉ INTRINSÈQUE DES DEUX SYSTÈMES DE CLASSIFICATION DE LA MALADIE DE BEHÇET LES PLUS UTILISÉS DANS LA LITTÉRATURE MÉDICALE

| | International Study Group (2) | International Criteria for Behçet's Disease (9) |
|---|--------------------------------------|---|
| Année de publication | 1990 | 2013 |
| Sensibilité / Spécificité (9) | 81 % / 96 % | 95 % / 90 % |
| Éléments de classification | | |
| Aphthose buccale (AB) | Obligatoire (≥ 3 épisodes /an) | 2 points |
| Aphthose génitale (AG) | Facultatif | 2 points |
| Atteinte oculaire : uvéïte ou vascularite rétinienne | Facultatif | 2 points |
| Atteinte cutanée : érythème noueux, pseudofolliculite, aphthose cutanée | Facultatif | 1 point |
| Atteinte cardiovasculaire | / | 1 point |
| Atteinte neurologique : parenchymateuse et non-parenchymateuse | / | 1 point |
| Test pathergique positif ¹ | Facultatif | 1 point |
| Conditions de remplissage des critères | AB et au moins 2 items facultatifs | Au moins 4 points |

¹ Test pathergique : apparition d'une papule ou pustule > 2 mm dans les 24 h à 48 h suivant une ponction cutanée à l'aiguille de la face antérieure de l'avant-bras.

sexe masculin (sexe ratio H:F 4:1) et souvent sans facteur de risque cardiovasculaire (3, 4). L'atteinte cardiovasculaire survient généralement au stade précoce de l'affection et domine le tableau clinique. Elle peut être multifocale et a tendance à être récidivante (10). Un tableau fébrile et un syndrome inflammatoire biologique sont volontiers présents au moment du diagnostic de l'atteinte cardiovasculaire (10).

ATTEINTES VEINEUSES

L'atteinte veineuse est la plus fréquente et survient dans 20 à 40 % des cas, selon les séries (3, 4, 10). Le spectre clinique est très varié. On retrouve avec prédilection des thromboses superficielles et profondes des membres inférieurs, bien que des atteintes plus graves des gros troncs veineux soient régulièrement décrites et fassent la particularité de la MB (3, 4, 10). On peut, notamment, retrouver une thrombose de la veine cave inférieure ou supérieure, une embolie pulmonaire, une thrombose des veines cérébrales, un syndrome de Budd-Chiari et, plus rarement, une thrombose de veine rénale, portale ou rétinienne (3, 4). La survenue de thrombophlébites consécutives à

une ponction veineuse est fréquemment décrite dans la littérature (12).

ATTEINTES ARTÉRIELLES

L'atteinte artérielle est plus rare, mais peut entraîner des manifestations cliniques d'une extrême gravité, engageant le pronostic vital. Elle se caractérise principalement par deux types de lésions, présentes en proportion équivalente : anévrismales et sténosantes/occlusives (13). Tout le territoire artériel peut être touché, avec une prédilection pour les grosses artères telles que les artères pulmonaires et l'aorte abdominale (3, 4).

L'anévrisme pulmonaire est une complication particulière de la MB, car à haut risque de rupture avec hémoptysies le plus souvent mortelles. Sa présence conditionne l'attitude thérapeutique. Il peut être unique ou multiple et est souvent associé à une thrombose veineuse profonde définissant le syndrome de Hugues-Stovin (14). Enfin, par analogie à ce que l'on observe dans les atteintes veineuses, il est intéressant de noter qu'un «traumatisme artériel» (ponction, acte chirurgical,...) est retrouvé chez environ 20 % des patients présentant une atteinte artérielle liée à la MB (13).

ATTEINTES CARDIAQUES

Il s'agit d'une atteinte particulièrement rare puisque, selon les séries, elle ne concerne environ que 1 à 6 % des patients avec une MB (10). Ceci étant dit, elle est probablement sous-estimée puisque, dans une série autopsique japonaise, on reconnaît une atteinte cardiaque chez 16,5 % des sujets avec une MB (15).

Les complications cardiaques peuvent toucher les trois tuniques du cœur. En reprenant les données de la littérature, les manifestations cardiaques les plus fréquentes sont les péricardites (29 %), les atteintes de l'endocarde (25 %, surtout responsable d'insuffisance aortique) et les thromboses intracardiaques (29 %), les autres atteintes étant plus rares (10).

La péricardite est l'atteinte cardiaque la plus fréquemment rencontrée dans la MB. Elle peut être isolée ou associée à d'autres atteintes cardiovasculaires et a la particularité de récidiver très fréquemment (10, 12). L'insuffisance aortique est la valvulopathie la plus souvent rapportée dans la MB. Toutefois, certaines études montrent également une prévalence importante de l'insuffisance mitrale. Les mécanismes de ces atteintes valvulaires sont variés (10, 12). La majorité des thromboses intracardiaques touchent les cavités droites (oreillette et ventricule) et sont souvent associées à un anévrisme de l'artère pulmonaire ou à d'autres thromboses veineuses (16). La raison de cette localisation préférentielle n'est pas encore claire. Cependant, quelques très rares cas de thrombus du cœur gauche ont été rapportés.

PRONOSTIC DE L'ANGIO-BEHÇET

Malgré l'étendue potentielle des atteintes liées à la MB, sa mortalité est relativement faible. Elle est surtout liée aux complications cardiovasculaires et, dans une moindre mesure, neurologiques. A titre d'exemple, une large série incluant 769 patients consécutifs atteints de MB et vivant dans diverses parties du monde a montré une mortalité à 15 ans de 19 % en Afrique Sub-Saharienne, 9 % en Afrique du Nord et 6 % en Europe (17). Comme mentionné précédemment, les atteintes veineuses, artérielles et cardiaques sont souvent associées, ce qui fait toute la gravité de l'angio-Behçet. En s'intéressant aux facteurs associés à la mortalité dans la MB, les atteintes artérielles et cardiaques représentent indéniablement des facteurs de mauvais pronostic associés à un risque accru de décès (10).

Bien que des facteurs propres à chaque atteinte modifient le pronostic de l'angio-Behçet, l'élément pronostique majeur assombrissant le pronostic reste la présence d'un anévrisme pulmonaire (survie de 57 % à un an et de 39 % à cinq ans) (18).

PRINCIPES DU TRAITEMENT DE L'ANGIO-BEHÇET

A ce jour, faute de consensus thérapeutique, il n'y a pas de traitement unique dans la maladie de Behçet. Il est principalement guidé par la sévérité de la maladie et, surtout, par le type d'organe atteint (19).

Dans l'atteinte cardiovasculaire, il est actuellement établi que le traitement immunosuppresseur est la pierre angulaire de la stratégie thérapeutique (Tableau II). Ces recommandations reposent sur le fait que l'inflammation de la paroi du vaisseau joue très probablement un rôle prépondérant dans la survenue des lésions thrombotiques (19).

Cependant, il apparaît clairement que le pronostic des patients avec une MB est étroitement lié aux complications iatrogènes (infectieuses et néoplasiques) des traitements immunosuppresseurs souvent prolongés, du fait de la gravité de ces lésions et de leur caractère récidivant.

Dès lors, il semble indispensable de trouver un juste milieu thérapeutique alliant efficacité et faible risque iatrogène. Le recours aux agents anticoagulants fait l'objet de débats, notamment au cours des complications veineuses. Certains auteurs et l'EULAR (European League Against Rheumatism) conseillent de ne pas l'instaurer. Ils justifient cette recommandation par le faible risque emboligène des thromboses, du fait de leur grande adhérence à la paroi, chez des patients à risque hémorragique potentiellement accru, en particulier, s'ils sont porteurs de lésions anévrismales (19). Pourtant, la majorité des patients avec une MB et une atteinte cardiovasculaire rapportés dans la littérature reçoivent un traitement anticoagulant mais, de façon quasi constante, les auteurs signalent avoir préalablement écarté un risque hémorragique rédhibitoire, en excluant notamment la présence d'anévrismes pulmonaires. De même, l'utilisation des agents antiagrégants plaquettaires dans les formes artérielles est discutée, mais ils sont volontiers prescrits, en tenant également compte du risque hémorragique (10).

TABLEAU II. STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DANS LES ATTEINTES CARDIOVASCULAIRES GRAVES LIÉES AU BEHÇET.
RECOMMANDATIONS DE LA SOCIÉTÉ NATIONALE FRANÇAISE DE MÉDECINE INTERNE (SNFMI) (8, 10)

| 1 ^{er} LIGNE THERAPEUTIQUE |
|--|
| <p>⇒ Bolus de corticoïde IV (1 g de méthylprednisolone/jour) pendant 3 jours puis relais <i>per os</i> à la dose de 1 mg/kg/j de prednisone maintenu au moins 6 semaines et diminué selon les modalités habituelles par paliers.</p> <p>+ ⇒ Azathioprine <i>per os</i> à la dose de 2,5 mg/kg/j OU cyclophosphamide en bolus IV mensuel 750 mg/m² (il n'y pas de consensus sur la durée du traitement).</p> |
| + si atteinte veineuse ou thrombus intracardiaque et après avoir exclu un risque hémorragique (notamment pulmonaire) |
| ⇒ Anticoagulation thérapeutique (il n'y pas de consensus sur la durée du traitement). |
| + si atteinte artérielle et après avoir exclu un risque hémorragique (notamment pulmonaire) |
| ⇒ Antiagrégant plaquettaire (il n'y pas de consensus sur la durée du traitement). |
| 2 ^{ème} LIGNE THERAPEUTIQUE |
| ⇒ Chirurgie vasculaire si nécessaire (il est indispensable de contrôler l'inflammation en période péri-opératoire afin de limiter le nombre de complications postopératoires) |
| ⇒ Anti-TNF α (infliximab 3-5 mg/kg) |

Contrairement aux agents immunosuppresseurs actuels, l'émergence de nouvelles thérapies immunomodulatrices offre la possibilité d'agir plus spécifiquement sur les cibles inflammatoires impliquées dans les atteintes cardiovasculaires de la MB. Leur utilisation se limite à quelques observations isolées avec des résultats discordants (10).

Enfin, si une prise en charge chirurgicale s'avère parfois indispensable, il est primordial de contrôler au mieux, et préalablement, l'inflammation avant tout traumatisme chirurgical, afin de limiter le nombre de complications postopératoires de tous types, fréquentes dans cette maladie (20).

EN CONCLUSION

La découverte d'une atteinte cardiovasculaire «inopinée» chez un homme jeune présentant un syndrome inflammatoire doit faire évoquer le diagnostic de maladie de Behçet, même en l'absence de facteur ethnique prédisposant. Une prise en charge thérapeutique adéquate peut réduire de façon importante les manifestations de l'affection et ses diverses complications.

BIBLIOGRAPHIE

- Behçet H.— Über rezidivierende aphthuse durch ein virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr*, 1937, **105**, 1152-1157.
- International Study Group for Behçet's Disease.— Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*, 1990, **335**, 1078-1080.
- Fei Y, Li X, Lin S, et al.— Major vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective study of 796 patients. *Clin Rheumatol*, 2013, **32**, 845-852.
- Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabali M, et al.— Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol*. 2006, **45**, 919-921.
- Mahr A, Maldini C.— Épidémiologie de la maladie de Behçet. *Rev Med Intern*, 2014, **35**, 81-89.
- Menthon M, Lavalley MP, Maldini S, et al.— HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease : a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis rheumatology*, 2009, **61**, 1287-1296.
- Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, et al.— Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10 and IL-23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. *Nature Genetics*, 2010, **42**, 698-702.
- Comarmond C, Wechsler B, Cacoub P, et al.— Traitement de la maladie de Behçet. *Rev Med Interne*, 2014, **35**, 126-138.

9. Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, et al.— The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD) : a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013, **28**, 338-347.
10. Desbois AC, Wechsler B, Cluze P, et al.— Atteintes cardiovasculaires de la maladie de Behçet. *Rev Med Interne*, 2014, **35**, 103-111.
11. Houman MH, Bel Feki N.— Pathophysiology of Behçet's disease. *Rev Med Interne*, 2014, **35**, 126-138.
12. Owlia MB, Mehrpoor G.— Behçet's Disease : New concepts in cardiovascular involvements and future direction for treatment. *ISRN Pharmacol*, 2011, **2012**, 1-13.
13. Saadoun D, Asli B, Wechsler B, et al.— Long-term outcome of arterial lesions in Behçet disease: a series of 101 patients. *Medicine*, 2012, **91**, 18-24.
14. Kopp WL, Green RA.— Pulmonary artery aneurysms with recurrent thrombophlebitis. The "Hughes-Stovin syndrome". *Ann Intern Med*, 1962, **56**, 105-114.
15. Lakhnpal S, Tani K, Lie JT, et al.— Pathologic features of Behçet's syndrome: a review of Japanese autopsy registry data. *Hum Pathol*, 1985, **16**, 790-795.
16. Aksu T, Tufekcioglu O.— Intracardiac thrombus in Behçet's disease: four new cases and a comprehensive literature review. *Rheumatol Int*, 2014 Nov 9. [Epub ahead of print].
17. Savey L, Resche-Rigon M, Wechsler B, et al.— Ethnicity and association with disease manifestations and mortality in Behçet's disease. *Orph J Rare Dis*, 2014, **9**, 42.
18. Uzun O, Akpolat T, Erkan L.— Pulmonary vasculitis in Behçet's disease: a cumulative analysis. *Chest*, 2005, **127**, 2243-2253.
19. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al.— EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis*, 2008, **67**, 1656-1662.
20. Yuan SM.— Cardiovascular operations in Behçet's disease. *Int J Cardiol*, 2014, **172**, 28-29.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr E. Hoffer, Service de Cardiologie, CHR Citadelle, Belgique.
Email : etienne.hoffer@chrcitadelle.be