

# COMMENT J'EXPLORE...

## UNE UVÉITE DE BEHÇET

BOCA T (1), RIGO S (1)

**RÉSUMÉ :** La maladie de Behçet est une pathologie inflammatoire chronique multisystémique. L'atteinte oculaire se caractérise le plus souvent par une panuvéite ou uvéite postérieure bilatérale récidivante, non granulomateuse, associée à une vascularite rétinienne occlusive. L'uvéite associée à la maladie de Behçet est fréquente, sévère et potentiellement cécitante en l'absence d'un diagnostic précoce et d'un traitement adapté. L'objectif de cette revue est de décrire les outils diagnostiques et thérapeutiques ayant permis une amélioration significative du pronostic visuel.

**MOTS-CLÉS :** Behçet - Uvéite - OCT- Angiographie - Imagerie multimodale

### DIAGNOSTIC MODALITIES OF A BEHÇET UVEITIS

**SUMMARY :** Behçet disease is a chronic multisystemic inflammatory condition. The ocular disease mainly manifests as a bilateral, non-granulomatous, posterior uveitis or panuveitis, associated with occlusive retinal vasculitis. Uveitis is frequent in Behçet disease, it may be severe, and visually threatening. Early diagnosis and aggressive treatment are mandatory to preserve visual function. Therefore, the goal of this review is to describe the new diagnosis tools and therapeutic guidelines allowing for a significant improvement of the visual prognosis.

**KEYWORDS :** Behçet - Uveitis - OCT - Angiography - Multimodal imaging

## INTRODUCTION

La maladie de Behçet (MB) est une maladie inflammatoire chronique multisystémique. Sa prévalence prédomine dans les pays du bassin méditerranéen, au Moyen et en Extrême Orient, incluant la «Route de la Soie», et son incidence est maximale en Turquie. La maladie affecte principalement les jeunes adultes entre 25 et 35 ans (1). Le sexe masculin est un facteur de mauvais pronostic dans l'atteinte oculaire, les hommes développant plus souvent des panuvéites et une baisse d'acuité visuelle (2).

La physiopathologie de la MB reste incertaine. Des facteurs environnementaux joueraient un rôle crucial dans le développement de la maladie chez des sujets présentant une susceptibilité génétique, induisant des anomalies dans le système immunitaire inné et adaptatif avec, pour conséquence, une vascularite multisystémique occlusive et nécrosante des artères et veines de tous calibres (3). Des études histologiques et du sérum des patients atteints ont démontré l'implication des cytokines Th1 (interféron  $\gamma$ , IL-12), de l'IL-1, IL-6, IL-18, IL-21 et du TNF- $\alpha$ . Les recherches portent également sur le microbiote intestinal dont une dysbiose pourrait diminuer la réponse des lymphocytes T-régulateurs (4). Par ailleurs, la MB diffère des maladies auto-immunes classiques et présente des caractéristiques similaires avec certaines

pathologies auto-inflammatoires telles que la fièvre méditerranéenne familiale, laissant certains auteurs suggérer un mécanisme auto-inflammatoire commun (3).

L'association génétique la plus connue avec la MB est le HLA-B51. Le HLA-B51 est présent chez 12,3 à 28,7 % de la population générale n'ayant pas de MB, chez 36,2 à 76 % des patients atteints de MB, et chez 50 à 80 % des patients en régions endémiques. Ce marqueur génétique n'est toutefois par très utile pour le diagnostic de MB et n'est pas pris en compte dans les critères diagnostiques du «International Study Group for Behçet's Disease». Son utilité clinique relève plutôt du fait que la positivité diffère selon le phénotype clinique; sa positivité est associée à une haute prévalence d'atteinte muco-cutanée et oculaire et négativement à une atteinte digestive (5).

Les symptômes de la MB ont été décrits depuis plus de 2.500 ans, mais ont été formellement caractérisés au début du XX<sup>ème</sup> siècle par Adamantiades et Behçet comme une triade d'ulcérations aphteuses, de lésions génitales et d'uvéites récurrentes. Les organes les plus touchés sont les yeux, le tractus gastro-intestinal, la peau et le système nerveux central (2).

## MANIFESTATIONS OCULAIRES

Les manifestations oculaires de la MB sont fréquentes et atteignent jusqu'à 70 % des patients. L'inflammation est récidivante et chronique, entraînant un délabrement des structures oculaires et une perte de vision sévère dans 25 % des cas. Les uvéites sont classifiées

(1) Service d'Ophthalmologie, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

anatomiquement selon le «SUN Working Group» en uvéite antérieure, intermédiaire ou postérieure selon que l'inflammation prédomine en chambre antérieure, dans la base du vitré ou dans la rétine et la choroïde. Une panuvéite se définit, quant à elle, par une inflammation présente de façon marquée à la fois en segment antérieur, dans le vitré et la rétine ou la choroïde (6).

L'uvéite associée à la maladie de Behçet (UB) est le plus souvent une panuvéite ou une uvéite postérieure, non granulomateuse, bilatérale et récidivante. Elle s'associe à une vascularite rétinienne veineuse et parfois artérielle, occlusive, pouvant être silencieuse au fond d'œil et révélée uniquement par l'angiographie à la fluorescéine. L'ischémie rétinienne peut se compliquer de néovascularisation pré-rétinienne ou papillaire, et celle-ci d'hémorragie intra-vitréenne, décollement de rétine ou glaucome néovasculaire. L'atteinte du segment postérieur peut s'accompagner de foyers de rétinites multifocaux et transitoires, d'œdème maculaire et de papillite. L'atteinte vitréenne ou intermédiaire est caractérisée par une infiltration cellulaire diffuse, suivie d'une précipitation en «collier de perles» dans le vitré inférieur, puis d'une disparition complète de l'inflammation (Figure 1). L'uvéite antérieure isolée n'est retrouvée que dans 10 % des cas; elle est non granulomateuse et s'accompagne d'un

hypopion inflammatoire dans 5 à 30 % des cas. Elle peut s'accompagner, plus rarement, d'une inflammation sclérale ou cornéenne. Outre la néovascularisation rétinienne, l'œdème maculaire, les anomalies d'interface vitréo-rétinienne, l'atrophie maculaire et l'atrophie optique sont les complications grevant le pronostic visuel (1).

Des épisodes brusques et intenses d'uvéite, alternant avec des périodes de rémission spontanée et de guérison progressive, constituent des indices diagnostiques essentiels pour la détection de l'UB.

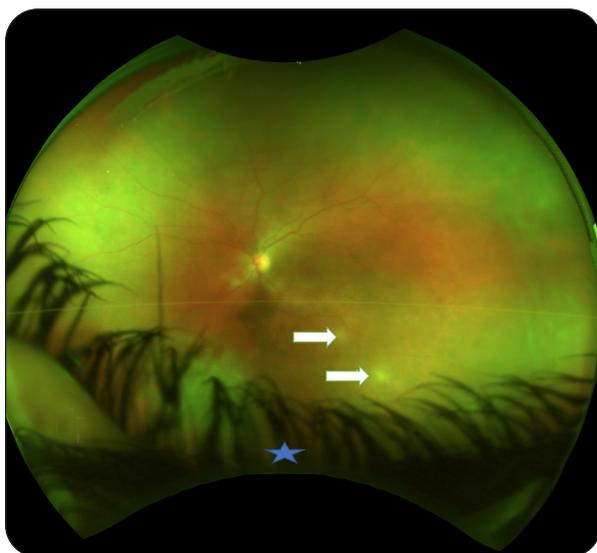
## OUTILS DIAGNOSTIQUES D'IMAGERIE MULTIMODALE

L'imagerie multimodale est indispensable dans le diagnostic et l'évaluation de l'UB.

La photographie couleur du fond d'œil est une méthode couramment utilisée pour visualiser et suivre les lésions de l'uvéite postérieure, en particulier la mise en évidence d'un flou vitréen et des infiltrats rétiens transitoires (Figure 1). L'identification du caractère séquentiel de l'atteinte vitréenne et du caractère transitoire des infiltrats rétiens est de grande utilité dans l'orientation diagnostique (7).

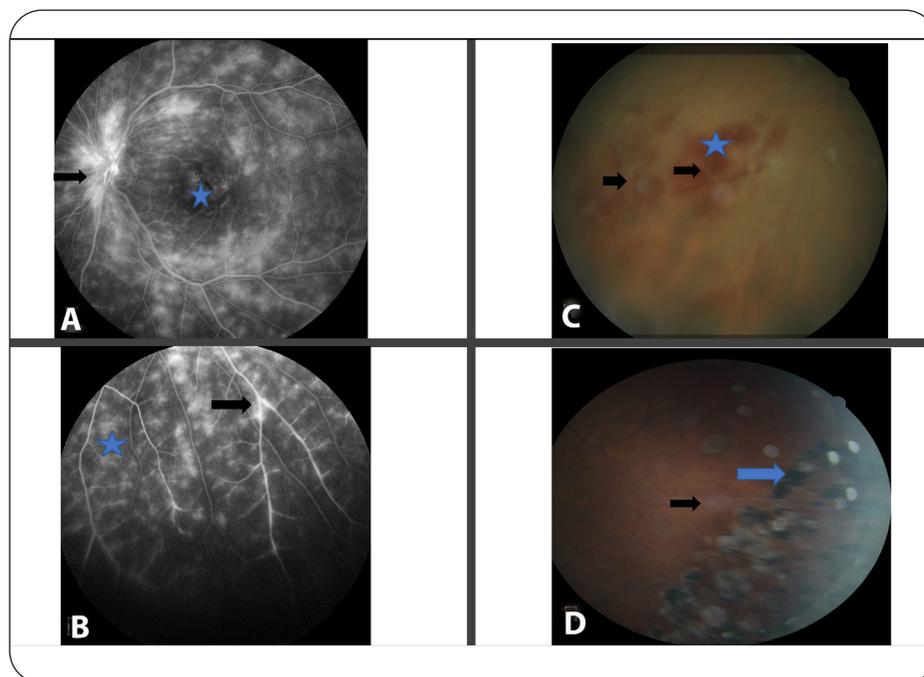
L'angiographie à la fluorescéine reste l'outil de référence pour la détection et le suivi de la vascularite de l'UB (7). Elle offre une sensibilité bien supérieure pour la détection de la vascularite rétinienne par rapport à l'examen du fond d'œil, qui peut apparaître normal (8). La vascularite atteint, le plus souvent, le versant capillaire ou veineux de la circulation et se marque par une imprégnation de colorant de la paroi vasculaire, une fuite de colorant ou une occlusion vasculaire (Figure 2A). La capillaropathie «en feuilles de fougère», visible aux temps intermédiaires de l'angiographie, révèle une fuite généralisée de la fluorescéine par les capillaires rétiens enflammés et est très évocatrice d'une MB lorsqu'elle atteint trois quadrants (Figure 2B). L'angiographie permet également de démontrer l'ischémie rétinienne, l'éventuelle néovascularisation, ainsi que l'œdème papillaire et l'œdème maculaire par une diffusion tardive du colorant (7, 9). Un score d'activité clinique basé sur l'angiographie s'est révélé significativement corrélé au pronostic visuel et permet de guider cliniquement l'approche thérapeutique. Il définit les facteurs de mauvais pronostic tels que la non-perfusion capillaire périphérique, l'ischémie maculaire, la diffusion maculaire, l'hyperfluorescence papillaire, l'œdème

**Figure 1.** Photographie couleur ultra-grand champ (220°) du fond d'œil d'un patient atteint d'UB



Les flèches blanches pointent sur des infiltrats rétiens inflammatoires, ceux-ci sont typiquement transitoires. Le flou de l'image correspond au flou vitréen induit par une vitrite associée. La périphérie inférieure est moins visible à cause d'artefacts causés par les cils du patient (étoile bleue).

**Figures 2A-D. Fluo-angiographie et photos couleurs d'un patient atteint d'UB**



A et B. Angiographie à la fluorescéine d'une vascularite associée à une uvéite de Behçet. L'image A révèle une diffusion importante du colorant aux temps tardifs de l'angiographie, avec une papillite (flèche noire) et une diffusion maculaire responsable d'un œdème maculaire (étoile bleue). En B, un cliché de la périphérie rétinienne inférieure révèle une diffusion capillaire dite « en feuilles de fougère » (étoile bleue) caractéristique de l'UB, ainsi qu'une vascularite veineuse focale démontrée par l'imprégnation hyperfluorescente des parois vasculaires (flèche noire). C. Photographie couleur du fond d'œil périphérique démontrant une vascularite rétinienne caractérisée par des engainements blanchâtres des parois vasculaires (flèches noires) et des hémorragies rétinienne (étoile bleue). D. Photographie couleur du fond d'œil périphérique révélant également un engainement blanchâtre périvasculaire associé à une vascularite ancienne (flèche noire) et des impacts de photocoagulation laser (flèche bleue) réalisée pour traiter l'ischémie rétinienne secondaire.

maculaire et le rétrécissement artériel (10) (Figures 2C-2D).

L'angiographie au vert d'indocyanine n'apporte pas d'information complémentaire utile au suivi de l'activité inflammatoire par rapport à l'angiographie à la fluorescéine. En effet, l'atteinte choroïdienne est aspécifique et n'est pas corrélée avec l'activité clinique oculaire ou systémique. Elle est utile au début de la maladie pour établir le diagnostic différentiel (7).

Qu'il s'agisse des rétino-graphies couleur ou de l'angiographie rétinienne, le champ de vision des caméras de fond d'œil conventionnelles est limité à 30 à 60° et ne permet pas une visualisation simultanée de l'entièreté de la rétine. Elles offrent donc une visibilité limitée qui nécessite des acquisitions répétées dans les 9 quadrants au cours de la séquence d'angiographie, et compliquent la comparabilité dans le temps des images. Surmontant cette limitation,

des systèmes d'imagerie à ultra-grand champ fournissent des images en couleurs, autofluorescence, et angiographie atteignant un champ de 200°. Ces imageries ultra-grand champ ont démontré une utilité significativement supérieure par rapport à l'imagerie conventionnelle dans la détection de l'activité inflammatoire et dans l'optimisation de la prise de décision en matière de traitement (11).

La tomographie en cohérence optique (OCT) est une technologie rapide, non invasive, basée sur l'interférométrie qui permet d'obtenir des images en coupe ou en face de haute résolution (1 à 15 µm) de la rétine (9). L'OCT est indispensable pour l'évaluation de l'œdème maculaire qui est la complication la plus fréquente entravant l'acuité visuelle. L'œdème peut être caractérisé par un épaississement rétinien, un décollement séreux rétinien ou des logettes cystoïdes (Figure 3A). L'OCT permet également l'évaluation précise des couches externes de la

rétilne dont l'intégrité est corrélée à la fonction visuelle (9).

L'OCT-angiographie (OCT-A) est une technique d'imagerie rapide, non invasive, sans contact et de haute résolution qui permet l'identification des plexus capillaires rétiniens et de la choriocapillaire sans injection de colorant. Il s'agit d'une extension fonctionnelle de l'OCT qui détecte le contraste des érythrocytes en mouvement pour visualiser le réseau vasculaire (12). L'OCT-A a permis l'identification de réseaux vasculaires rétiniens profonds et superficiels (13). Dans l'UB, les images de haute résolution fournissent des informations structurales et fonctionnelles qui permettent une visualisation supérieure des altérations microvasculaires péri-fovéolaires par rapport à l'angiographie à la fluorescéine. Par contre, l'OCT-A ne peut pas détecter la diffusion vasculaire et ne peut donc se substituer à l'angiographie à la fluorescéine pour déterminer l'activité clinique (14). Les études en OCT-A dans l'UB ont démontré une atteinte prédominante de la perfusion du plexus capillaire rétilnien profond, corrélée au nombre de poussées et à la durée de la maladie (Figures 3B-3C). Le plexus capillaire superficiel, quant à lui, est atteint lors des poussées

inflammatoires et semble être un marqueur de l'activité clinique (14, 15).

## CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

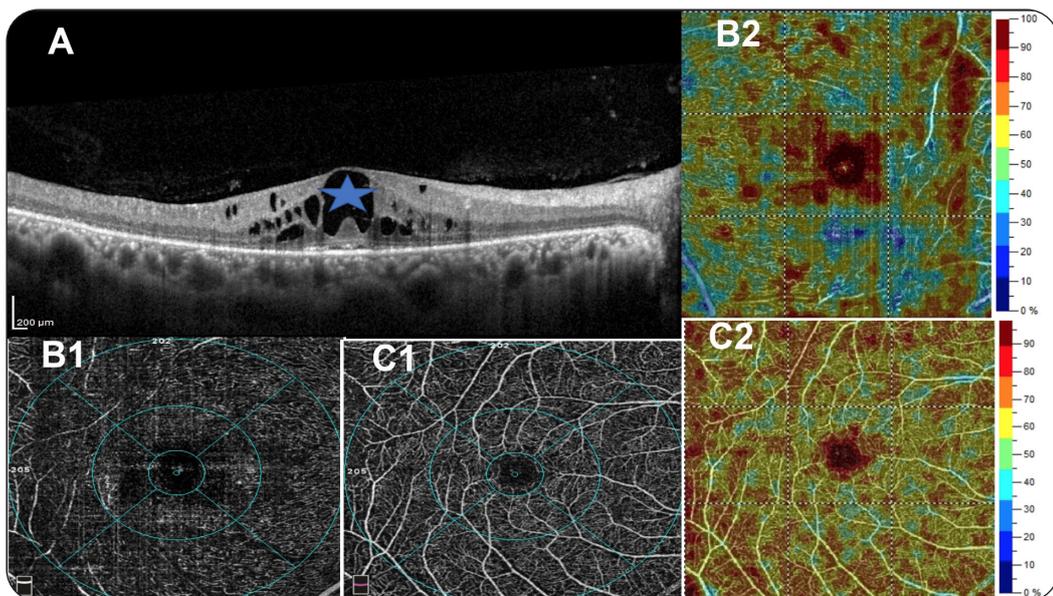
Bien que l'atteinte oculaire survienne généralement 2 à 4 ans après l'apparition de la maladie, elle peut être le premier signe dans 20 % des cas (16). Par conséquent, les manifestations oculaires de la MB sont d'une grande valeur diagnostique, car elles sont assez souvent la première plainte qui incite le patient à consulter, conduisant ainsi au diagnostic.

Les critères diagnostiques de l'UB ont été définis par le SUN 2021 et doivent associer une uvéite cliniquement compatible et un diagnostic de MB selon les critères du «International Study Group for Behçet's Disease» (Tableau I) (17, 18).

## RÉSUMÉ DE LA PRISE EN CHARGE

Avant l'avènement des traitements immunosuppresseurs, l'UB était potentiellement cécitante. Le traitement doit donc être précoce et a pour objectifs : la prévention des récurrences,

Figure 3A-C. OCT et Angio-OCT d'un patient atteint d'UB



A. Coupe OCT de la macula démontrant un œdème maculaire cystoïde, défini par la présence de logettes de liquide intra-rétinien (étoile bleue). B et C. OCT-angiographie dans le plexus capillaire superficiel (B) et profond (C). Les images «en face» (B1 et C1) représentent les réseaux capillaires déterminés par contraste de mouvement, sans injection de colorant. Les cartes de densité vasculaires correspondantes (B2 et C2) utilisent une cartographie couleur pour révéler une raréfaction de la densité vasculaire qui est plus diffuse dans le plexus capillaire profond (couleur rouge foncé, C2).

**Tableau I. Critères diagnostiques de l'uvéïte de Behçet**

Uvéïte cliniquement compatible
a. Uvéïte antérieure non granulomateuse
b. Uvéïte antérieure et intermédiaire
c. Uvéïte postérieure ou panuvéïte, avec vascularite rétinienne et/ou infiltrats rétinien, sans choroïdite
Diagnostic de Maladie de Behçet
a. Aphthose buccale récidivante : minimum 3 épisodes par an
b. et minimum 2 critères parmi : i. Aphthose génitale ii. Lésions cutanées : érythème noueux, pseudofolliculite, lésions acnéiformes ou papulo-pustuleuses iii. Réaction pathergique iv. Uvéïte
Exclusion des diagnostics différentiels
a. Syphilis
b. Sarcoidose

la réduction de l'inflammation chronique sub-clinique, la prévention des complications et la préservation de la vision (19).

Face à une uvéïte antérieure isolée, le traitement de première intention repose sur les corticoïdes topiques. Un traitement systémique doit être envisagé en cas de facteurs de mauvais pronostic, tels qu'un âge jeune et le sexe masculin (20).

Les corticoïdes systémiques sont utilisés pour le traitement des épisodes inflammatoires aigus ou en combinaison au traitement de fond, mais ne sont pas recommandés en monothérapie. Toute poussée aiguë menaçant la fonction visuelle est redevable d'un traitement par bolus intra-veineux de corticoïdes consistant en une dose de 1 g/jour de méthylprednisolone par voie intraveineuse (IV) pendant 3 jours. Il est suivi d'une forte dose de prednisone par voie orale (1 mg/kg/jour) qui est progressivement diminuée pour atteindre la dose d'entretien ( $\leq 7,5$  mg) une fois que l'inflammation active est contrôlée. Le traitement immunosuppresseur doit être mis en place de façon simultanée pour maximiser l'efficacité du traitement. Localement, les corticoïdes périoculaires ou intravitréens peuvent être utilisés comme traitement adjuvant en cas d'exacerbation unilatérale (21).

Les uvéïtes postérieures nécessitent un traitement immunosuppresseur conventionnel (azathioprine, cyclosporine-A, interféron  $\gamma$ ) ou un traitement biologique par anti-TNF- $\alpha$  (infliximab, adalimumab) en première intention. L'utilisation d'agents biologiques comme traitement de première intention est donc recommandée chez les patients sélectionnés (20). Tant l'adalimumab que l'infliximab ont prouvé leur efficacité dans la

suppression rapide et puissante de l'inflammation oculaire et la réduction de la fréquence et de la gravité des épisodes inflammatoires dans l'UB (22). Face à une uvéïte réfractaire, l'IFN- $\alpha$ -2a a prouvé son efficacité pour traiter l'œdème maculaire réfractaire, réduire la fréquence et la gravité des récurrences, favoriser la reperfusion des vaisseaux occlus et la régression de la néo-vascularisation. Son avantage le plus significatif est sa capacité à induire une rémission durable, même après l'arrêt du traitement, mais sa limitation principale est sa mauvaise tolérance (23). En cas d'UB résistantes à l'IFN- $\alpha$ -2a et aux traitements anti-TNF- $\alpha$ , les alternatives sont les nouveaux traitements biologiques anti-IL6 (tocilizumab) et anti-IL1 (anakinra, canakinumab). Le tocilizumab en particulier a démontré des résultats très prometteurs et est largement utilisé en France (24).

L'évaluation de l'efficacité du traitement doit être basée sur les symptômes cliniques et les résultats de l'angiographie à la fluorescéine. Ainsi, pour qu'une rémission complète soit obtenue, il ne doit y avoir aucun signe de diffusion vasculaire à l'angiographie. En général, le traitement par agent immunosuppresseur ou biologique est poursuivi pendant minimum 2 ans. Si une rémission clinique et angiographique est observée, une diminution de dose ou un allongement d'intervalle de traitement est discuté en concertation avec les médecins internistes en vue d'un arrêt progressif des traitements. Une surveillance continue et une évaluation régulière des patients est nécessaire pour garantir une prise en charge optimale de l'UB et pour minimiser le risque de complications visuelles.

## CONCLUSION

L'uvéite de Behçet est une inflammation sévère, potentiellement cécitante dont le pronostic a été révolutionné par les traitements immunosuppresseurs, puis biologiques. Le diagnostic précoce au moyen des nouvelles techniques d'imagerie multimodales incluant les imageries ultra-grand champ, l'angiographie, l'OCT et l'OCT-angiographie, ainsi que la concertation multidisciplinaire avec les médecins internistes sont indispensables afin de prévenir les complications oculaires sévères.

## BIBLIOGRAPHIE

- Çakar Özdal P. Behçet's uveitis: current diagnostic and therapeutic approach. *Turk J Ophthalmol* 2023;**50**:169-82.
- Khairallah M, Accorinti M, Muccioli C, et al. Epidemiology of Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2012;**20**:324-35.
- Gul A. Behçet's disease as an autoinflammatory disorder. *Curr Drug Target Inflamm Allergy* 2005;**4**:81-3.
- Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, et al. Behçet's disease pathophysiology: a contemporary review. *BMC Autoimmun Highlights* 2016;**7**:4.
- Takeo M. The association of Behçet's syndrome with HLA-B51 as understood in 2021. *Curr Opin Rheumatol* 2022;**34**:4-9.
- Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, SUN Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;**140**:509-16.
- Tugal-Tutkun I, Ozdal PC, Oray M, Onal S. Review for diagnostics of the year: multimodal imaging in Behçet uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2017;**25**:7-19.
- Atmaca LS. Fundus changes associated with Behçet's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989;**227**:340-4.
- Tugal-Tutkun I. Imaging in the diagnosis and management of Behçet disease. *Int Ophthalmol Clin* 2012;**52**:183-90.
- Kim M, Kwon HJ, Choi EY, et al. Correlation between fluorescein angiographic findings and visual acuity in Behçet retinal vasculitis. *Yonsei Med J* 2015;**56**:1087-96.
- Leder HA, Campbell JP, Sepah YJ, et al. Ultra-wide-field retinal imaging in the management of non-infectious retinal vasculitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2013;**3**:30.
- Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, et al. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res* 2018;**64**:1-55.
- Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol* 2015;**133**:45.
- Khairallah M, Abroug N, Khohtali S, et al. Optical coherence tomography angiography in patients with behçet uveitis. *Retina* 2017;**37**:1678-91.
- Accorinti M, Gilardi M, De Geronimo D, et al. Optical coherence tomography angiography findings in active and inactive ocular Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2020;**28**:589-600.
- Gul A, Uyar FA, Ocal L, et al. Lack of association of HLA-B\*51 with a severe disease course in Behçet's disease. *Rheumatology* 2001;**40**:668-72.
- SUN Working Group. Classification criteria for Behçet disease uveitis. *Am J Ophthalmol* 2021;**228**:80-8.
- Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;**335**:1078-80.
- Zierhut M, Abu El-Asrar AM, Bodaghi B, Tugal-Tutkun I. Therapy of ocular Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2014;**22**:64-76.
- Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2018;**77**:808-18.
- Yalçındag FN, Can E, Özdemir Ö. Intravenous methylprednisolone pulse therapy for acute posterior segment uveitis attacks in Behçet's disease. *Ann Ophthalmol (Skokie)* 2007;**39**:194-7.
- Keino H, Okada AA, Watanabe T, Taki W. Decreased ocular inflammatory attacks and background retinal and disc vascular leakage in patients with Behçet's disease on infliximab therapy. *Br J Ophthalmol* 2011;**95**:1245-50.
- Diwo E, Gueudry J, Saadoun D, et al. Long-term efficacy of interferon in severe uveitis associated with Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2017;**25**:76-84.
- Eser Ozturk H, Oray M, Tugal-Tutkun I. Tocilizumab for the treatment of Behçet uveitis that failed interferon alpha and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Ocul Immunol Inflamm* 2018;**26**:1005-14.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Boca T, Service d'Ophtalmologie, CHR Citadelle, Liège, Belgique.  
Email : Tarquin.boca23@gmail.com