Revues générales

Particularités de la maladie de Behçet de l'enfant

RÉSUMÉ : La maladie de Behçet est une vascularite systémique d'étiologie inconnue touchant les artères et les veines de différents calibres. Décrite principalement chez l'adulte jeune, elle peut débuter dans l'enfance. Le diagnostic est clinique en l'absence de test diagnostique pathognomonique. L'apparition insidieuse des signes cliniques chez l'enfant rend le diagnostic précoce difficile dans cette tranche d'âge.

Le but de cette revue est de décrire les particularités démographiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives de la maladie chez l'enfant tout en soulignant les différences avec la maladie débutant à l'âge adulte.

M. PIRAM
Service de Rhumatologie pédiatrique,
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires rares et des amyloses (CeRéMAIA),
CHU de Bicêtre, APHP, Université Paris Sud,
LE KREMLIN-BICÊTRE.
Service de Dermatologie pédiatrique,
CHU Sainte-Justine, Université de Montréal,
MONTRÉAL (Canada).

La maladie de Behçet (MB) est une vascularite systémique touchant les artères et les veines de différents calibres. Décrite principalement chez l'adulte jeune, la MB peut débuter dans l'enfance. Un diagnostic précoce dans cette tranche d'âge est relativement difficile en raison de la rareté de la maladie mais surtout de l'apparition progressive des signes cliniques dans une maladie sans test diagnostique caractéristique.

Épidémiologie

Les premiers symptômes de la maladie de Behçet débutent avant l'âge de 16 ans chez 8 à 17 % des patients mais seuls 5 % présentent une symptomatologie complète avant l'âge adulte [1]. L'âge moyen de début est d'environ 8 ans avec un délai diagnostique d'environ 6 ans [2]. Dans la cohorte nationale iranienne de 6 500 patients, 5 % ont débuté la maladie avant l'âge de 10 ans et 25 % durant la deuxième décade [3]. La maladie peut exceptionnellement débuter dès la période néonatale, en général chez des enfants dont la mère présente une MB active durant la grossesse [4]. La forme néonatale, d'expression principalement cutanéomuqueuse, est habituellement régressive au cours du 1er trimestre de vie [4].

Le sex-ratio décrit chez l'enfant semble équilibré mais varie selon la symptomatologie : les filles ont plus d'aphtes génitaux tandis que les garçons ont davantage de complications oculaires et vasculaires [2].

La distribution géographique de la MB suit l'ancienne route de la soie, allant du bassin méditerranéen à l'Extrême-Orient avec les prévalences les plus importantes en Turquie, en Iran et en Chine. Cette prédominance ethnique, persistante dans les populations migrantes, ainsi que l'existence de cas familiaux et l'association avec l'allèle B*51 de l'HLA de classe I sont des arguments pour une origine génétique de la maladie [5]. Le présence d'antécédents familiaux est plus fréquente dans la MB à début pédiatrique (9 à 42 %) *versus* 2 à 10 % dans les populations adultes [5]. La prévalence du *cluster* familial est d'autant plus élevée que la maladie débute tôt (< 10 ans) [6].

Revues générales

Clinique

Des critères de classification pédiatriques ont été publiés en 2016 et sont rapportés dans le ***tableau I*** [2]. Trois critères sur 6 sont nécessaires afin de classer un patient comme ayant une MB pédiatrique avec une sensibilité de 77 % et une spécificité de 88 %.

1. Aphtes buccaux

Les aphtes buccaux récidivants, quasiment toujours présents durant l'évolution (98 %), sont le premier signe de la maladie dans 87 à 98 % des cas [5] avec un âge moyen d'apparition de 8 ans [2]. Ils ne diffèrent pas des aphtes idiopathiques (ulcération à bord net, au pourtour inflammatoire et au centre blanc jaunâtre), se situent principalement sur les lèvres, les joues, la langue et le palais, et ne laissent pas de cicatrice au décours (***fig. 1***). Ils doivent être objectivés par un médecin pour éliminer les autres causes d'ulcérations buccales récidivantes (ulcérations traumatiques, maladies bulleuses…). Ils sont aspécifiques et peuvent être rencontrés dans d'autres pathologies (maladie de Crohn, syndrome PFAPA [fièvre périodique, aphte, pharyngite, adénopathie], déficit en mévalonate kinase, lupus…), ou être idiopathiques. L'association aux autres symptômes ou le contexte familial devront faire évoquer la MB.

2. Aphtes génitaux

Les aphtes génitaux, présents chez 60-83 % des patients [2, 7], sont rarement le premier signe de la maladie. Ils apparaissent souvent après la puberté [6, 8] et touchent plus volontiers les filles. Ils sont plus grands et plus profonds que les aphtes buccaux (***fig. 2***), et laissent des cicatrices dépigmentées à leur décours [9].

Signes	Description	Points
Aphtes buccaux	≥ 3 fois par an	1
Aphtes génitaux	Aspect typique avec cicatrice	1
Atteinte cutanée	Pseudo-folliculite nécrotique, lésions acnéiformes, érythème noueux	1
Atteinte oculaire	Uvéite antérieure, uvéite postérieure, vascularite rétinienne	1
Atteinte neurologique	À l'exception des céphalées isolées	1
Atteinte vasculaire	Thrombose veineuse, thrombose artérielle, anévrisme artériel	1

Tableau I : Critères de classification de la maladie de Behçet pédiatrique (≥ 3 points/6).

Fig. 1 : Aphtes buccaux de la lèvre et de la langue chez une patiente suivie pour maladie de Behçet.

Fig. 2 : Ulcération génitale de la maladie de Behçet chez une adolescente.

On les retrouve sur la vulve, le scrotum, le pénis mais aussi dans la région périanale [8]. Cette dernière localisation, rapportée dans 7 % des cas pédiatriques, semble plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte et pose le problème du diagnostic différentiel avec les maladies inflammatoires du tube digestif.

3. Atteinte cutanée

L'atteinte cutanée, très fréquente (92 % des patients), débute en moyenne vers l'âge de 13 ans [8]. Elle est dominée par des lésions pustuleuses (pseudo-folliculite ou lésions acnéiformes) et l'érythème noueux. La pseudo-folliculite se présente sous forme d'une pustule stérile sur une base érythémateuse non centrée par un poil et qui se recouvre d'une croûte en 24 à 48 heures (***fig. 3***). Elle siège principalement au niveau des fesses et de la racine des cuisses. Sont également décrits des ulcérations cutanées, du purpura, des lésions de dermatose neutrophilique [8, 9].

Fig. 3 : Lésions de pseudo-folliculite d'une cuisse.

Revues générales

Le test de pathergie, qui consiste en l'obtention d'une papule ou d'une vésicule 24 à 48 heures après la piqûre de la face antérieure de l'avant-bras par une aiguille de 20 à 26 G, a une sensibilité variable selon les populations étudiées et est peu utilisé en pratique courante chez l'enfant.

4. Atteinte oculaire

L'atteinte oculaire apparaît en moyenne vers l'âge de 11 ans [2] après un délai moyen d'évolution de la maladie de 2,7 ans [7] mais elle peut être le premier signe de la maladie. L'atteinte oculaire la plus caractéristique chez l'enfant est la panuvéite avec vascularite rétinienne [5]. L'uvéite antérieure, rarement isolée, donne un œil rouge et douloureux. L'uvéite postérieure se manifeste par un flou visuel et des myodésopsies. La vascularite rétinienne et la rétinite touchent plus volontiers le grand adolescent (16-20 ans) que le jeune enfant [6]. L'atteinte oculaire est le plus souvent bilatérale (60 à 90 %) et récurrente, et touche 2,5 fois plus les garçons que les filles. D'autres atteintes ophtalmologiques, en lien avec l'inflammation chronique ou la vascularite cérébrale, sont également décrites.

5. Atteinte articulaire

Des douleurs articulaires et/ou arthrites sont rapportées chez 23 à 46 % des patients [2, 5]. Elles touchent principalement les membres inférieurs, en particulier les genoux et chevilles, sont non destructrices et évoluent par poussées.

6. Manifestations neurologiques

Des manifestations neurologiques (méningoencéphalite, rhombencéphalite, myélite transverse, neuropathie périphérique, thrombose veineuse cérébrale, hypertension intracrânienne, méningite aseptique, troubles psychiatriques…) sont rapportées chez 10 à 15 % des enfants avec un âge moyen de début entre 11 ans et 13,5 ans et un sex-ratio en faveur des garçons. Elles peuvent être inaugurales de la maladie ou surviennent généralement tôt dans l'évolution de la maladie. Les céphalées sont très fréquentes (jusqu'à 70 % des enfants) [10].

7. Manifestations vasculaires

Les thromboses veineuses superficielles ou profondes sont les anomalies vasculaires les plus fréquentes. Elles prédominent au niveau cérébral et aux membres inférieurs et se compliquent rarement d'embolie. L'atteinte artérielle (thrombose, sténose, anévrisme) est peu fréquente mais représente la première cause de mortalité. Elle touche principalement les artères pulmonaires [8] et l'artère centrale de la rétine [11]. L'atteinte vasculaire est plus fréquente chez le garçon.

8. Manifestations gastro-intestinales

Les ulcérations digestives de la MB sont généralement peu nombreuses, focales, rondes et bien limitées par opposition à la maladie de Crohn [12]. Elles peuvent se localiser sur tout le trajet du tube digestif de la bouche à l'anus mais prédominent au niveau de l'iléon terminal, du côlon et de l'anus [13]. Elles se manifestent par des douleurs abdominales pouvant s'accompagner de diarrhée glairo-sanglante. Une atteinte digestive sévère doit pousser à chercher une haplo-insuffisance A20, un déficit en mévalonate kinase ou une anomalie du chromosome 8.

9. Autres atteintes

D'autres organes (cœur, poumon, appareil génito-urinaire) peuvent être rarement atteints [2]. La fièvre, par contre, est un symptôme présent chez près de 1 enfant sur 2 lors des poussées ou lors des complications de la MB [2].

Évolution

La maladie est d'évolution plus sévère chez le garçon avec plus de complications vasculaires et oculaires [8]. L'inflammation oculaire récurrente se complique de lésions irréversibles et d'une perte d'acuité visuelle. L'atteinte neurologique, décrite d'évolution plus favorable à celle de l'adulte, s'accompagne tout de même de séquelles sensitivo-motrices, de troubles cognitifs et de troubles du comportement responsables de troubles de l'apprentissage scolaire. La mortalité est faible (3 %) et est liée aux complications vasculaires de la maladie [8].

POINTS FORTS

- L'apparition insidieuse des signes cliniques chez l'enfant rend le diagnostic précoce difficile.
- Les aphtes buccaux récidivants sont généralement le premier signe de la maladie, tandis que les aphtes génitaux apparaissent le plus souvent vers la puberté.
- L'atteinte vasculaire ou neurologique peut être inaugurale.
- Les filles ont plus d'aphtes génitaux tandis que les garçons ont plus de complications oculaires et vasculaires.
- Une atteinte digestive sévère, des antécédents familiaux ou une maladie à début très précoce doivent faire rechercher une haplo-insuffisance A20.

Haplo-insuffisance A20

Des mutations du gène *TNFAIP3* impliqué dans la régulation de NF-κB ont été décrites en 2016 dans des familles ayant une symptomatologie évocatrice de MB avec un phénotype dominant. Ces patients avec haplo-insuffisance A20 ont des aphtes buccaux et génitaux récurrents, des douleurs articulaires, un érythème noueux, une atteinte digestive et des fièvres récurrentes. Cependant, l'haplo-insuffisance A20 semble ubiquitaire, non associée au HLA B51. De même, elle semble débuter plus tôt dans l'enfance (âge médian 5,5 ans), avec des fièvres élevées et une atteinte digestive sévère, et a une réponse inconstante à la colchicine [14].

Traitements

La prise en charge thérapeutique chez l'enfant se calque sur les recommandations adultes étant donné le faible nombre d'études réalisées chez l'enfant tout en gardant à l'esprit que la corticothérapie devra, dans la mesure du possible, être de courte durée afin d'éviter le retentissement sur la croissance staturo-pondérale. L'European League Against Rheumatism (EULAR) [15] recommande un traitement topique seul pour les lésions cutanéo-muqueuses peu sévères. En cas d'atteinte sévère, une corticothérapie orale peut être proposée pendant quelques jours. Les poussées récurrentes seront traitées par la colchicine. L'aprémilast et la thalidomide sont efficaces sur les aphtes mais le premier n'a pas été testé chez l'enfant dans cette indication et la seconde peut s'accompagner de complications neurologiques. L'atteinte articulaire est traitée par anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou colchicine. L'atteinte oculaire est traitée localement en cas d'uvéite antérieure et par corticothérapie systémique plus immunomodulateur ou anti-TNF en cas d'atteinte postérieure.

Le traitement des autres atteintes est moins codifié. Il fait principalement appel à la corticothérapie générale, à l'azathioprine et aux anti-TNFα. La place de l'anticoagulation dans l'atteinte vasculaire est discutée au cas par cas.

Conclusion

La MB chez l'enfant est rare mais probablement sous-diagnostiquée. Les critères pédiatriques de description relativement récente aideront à une meilleure reconnaissance de la maladie et à une prise en charge plus adaptée. La présentation clinique est dans l'ensemble semblable à celle de l'adulte avec cependant quelques particularités pédiatriques comme l'apparition progressive des signes étalée sur plusieurs années, la proportion élevée de thromboses veineuses cérébrales au sein des complications neurologiques ou vasculaires, l'atteinte digestive plus fréquente et surtout la prépondérance des facteurs génétiques (antécédents familiaux et anticipation génétique). Dans les deux derniers cas, une recherche d'haplo-insuffisance A20 devra être effectuée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D *et al.* Epidemiological features of Adamantiades Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J*, 1997;38:411-422.
2. Kone-Paut I, Shahram F, Darce Bello M *et al.* Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. *Ann Rheum Dis*, 2016;75:958-964.
3. Davatchi, Shahram F, Chams-Davatchi C *et al.* Behcet's disease in Iran: analysis of 6500 cases. *Int J Rheum Dis*, 2010; 13:367-373.
4. Chang YS, Yang YH, Chiang BL. Neonatal Behçet's disease without maternal history. *Clin Rheumatol*, 2011;30:1641-1645.
5. Piram M, Kone-Paut I. La maladie de Behçet pédiatrique. *Rev Med Interne*, 2014;35:121-125.
6. Sungur GK, Hazirolan D, Yalvac I *et al.* Clinical and demographic evaluation of Behçet disease among different pediatric age groups. *Br J Ophthalmol*, 2009;93:83-87.
7. Atmaca L, Boyvat A, Yalçindağ FN *et al.* Behçet disease in children. *Ocul Immunol Inflamm*, 2011;19:103-107.
8. Koné-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA *et al.* Clinical features of Behçet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr*, 1998;132:721-725.
9. De Carvalho VO, Abagge KT, Giraldi S *et al.* Behçet disease in a child--emphasis on cutaneous manifestations. *Pediatr Dermatol*, 2007;24:E57-62.
10. Metreau-Vastel J, Mikaeloff Y, Tardieu M *et al.* Neurological Involvement in Paediatric Behçet's disease. *Neuropediatrics*, 2010;41:228-234.
11. Krupa B, Cimaz R, Ozen S, Fischbach M *et al.* Pediatric Behcet's disease and thromboses. *J Rheumatol*, 2011;38: 387-390.
12. Lee SK, Kim BK, Kim TI *et al.* Differential diagnosis of intestinal Behcet's disease and Crohn's disease by colonoscopic findings. *Endoscopy*, 2009;41:9-16.
13. Hung CH, Lee JH, Chen ST *et al.* Young children with Behçet disease have more intestinal involvement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013;57:225-229.
14. Berteau F, Rouvière B, Delluc A *et al.* Autosomic dominant familial Behçet disease and haploinsufficiency A20: A review of the literature. *Autoimmunity review*, 2018;17:809-815.
15. Hatemi G, Silman A, Bang D *et al.* EULAR Expert Committee. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis*, 2008;67:1656-1662.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.