



HAL
open science

Les thérapies innovantes dans la maladie de Behçet

Marie Biedermann

► **To cite this version:**

Marie Biedermann. Les thérapies innovantes dans la maladie de Behçet. Sciences pharmaceutiques. 2016. hal-01770915

HAL Id: hal-01770915

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770915>

Submitted on 22 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2016

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 03 Juin 2016, sur un sujet dédié à :

Les thérapies innovantes dans la maladie de Behçet

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Marie BIEDERMANN

née le 15 Mars 1992 à Briey (54)

Membres du Jury

Président : Mme Danièle BENSOUSSAN,
Professeur de thérapie cellulaire, Faculté de Pharmacie, Nancy

Juges : Mr Alexandre HARLE
MCU-PH, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy

Mme Shirine MOHAMED
Médecin, Département de Médecine Interne et Immunologie Clinique, CHU
de Nancy

Mme Marina PETRIDIS
Study Manager, TRIO, Paris

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2015-2016**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Responsables des échanges internationaux

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Bertrand RIHN

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|--------------------------------|----|---|
| Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ | 82 | <i>Thérapie cellulaire</i> |
| Chantal FINANCE | 82 | <i>Virologie, Immunologie</i> |
| Jean-Louis MERLIN | 82 | <i>Biologie cellulaire</i> |
| Alain NICOLAS | 80 | <i>Chimie analytique et Bromatologie</i> |
| Jean-Michel SIMON | 81 | <i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i> |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | | |
|-------------------------------|----|---|
| Jean-Claude BLOCK | 87 | <i>Santé publique</i> |
| Christine CAPDEVILLE-ATKINSON | 86 | <i>Pharmacologie</i> |
| Raphaël DUVAL | 87 | <i>Microbiologie clinique</i> |
| Béatrice FAIVRE | 87 | <i>Biologie cellulaire, Hématologie</i> |
| Luc FERRARI | 86 | <i>Toxicologie</i> |
| Pascale FRIANT-MICHEL | 85 | <i>Mathématiques, Physique</i> |
| Christophe GANTZER | 87 | <i>Microbiologie</i> |
| Frédéric JORAND | 87 | <i>Eau, Santé, Environnement</i> |
| Isabelle LARTAUD | 86 | <i>Pharmacologie</i> |
| Dominique LAURAIN-MATTAR | 86 | <i>Pharmacognosie</i> |
| Brigitte LEININGER-MULLER | 87 | <i>Biochimie</i> |
| Pierre LEROY | 85 | <i>Chimie physique</i> |
| Philippe MAINCENT | 85 | <i>Pharmacie galénique</i> |
| Alain MARSURA | 32 | <i>Chimie organique</i> |
| Patrick MENU | 86 | <i>Physiologie</i> |
| Jean-Bernard REGNOUF de VAINS | 86 | <i>Chimie thérapeutique</i> |
| Bertrand RIHN | 87 | <i>Biochimie, Biologie moléculaire</i> |

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|-----------------|----|--|
| Béatrice DEMORE | 81 | <i>Pharmacie clinique</i> |
| Julien PERRIN | 82 | <i>Hématologie biologique</i> |
| Marie SOCHA | 81 | <i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i> |
| Nathalie THILLY | 81 | <i>Santé publique</i> |

MAITRES DE CONFÉRENCES

| | | |
|-------------------|----|---|
| Sandrine BANAS | 87 | <i>Parasitologie</i> |
| Xavier BELLANGER | 87 | <i>Parasitologie, Mycologie médicale</i> |
| Emmanuelle BENOIT | 86 | <i>Communication et Santé</i> |
| Isabelle BERTRAND | 87 | <i>Microbiologie</i> |
| Michel BOISBRUN | 86 | <i>Chimie thérapeutique</i> |
| François BONNEAUX | 86 | <i>Chimie thérapeutique</i> |
| Ariane BOUDIER | 85 | <i>Chimie Physique</i> |
| Cédric BOURA | 86 | <i>Physiologie</i> |
| Igor CLAROT | 85 | <i>Chimie analytique</i> |
| Joël COULON | 87 | <i>Biochimie</i> |
| Sébastien DADE | 85 | <i>Bio-informatique</i> |
| Dominique DECOLIN | 85 | <i>Chimie analytique</i> |
| Roudayna DIAB | 85 | <i>Pharmacie galénique</i> |
| Natacha DREUMONT | 87 | <i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i> |
| Joël DUCOURNEAU | 85 | <i>Biophysique, Acoustique</i> |

| ENSEIGNANTS (suite) | Section CNU | Discipline d'enseignement |
|----------------------------|--------------------|---------------------------------------|
| Florence DUMARCAY | 86 | Chimie thérapeutique |
| François DUPUIS | 86 | Pharmacologie |
| Adil FAIZ | 85 | Biophysique, Acoustique |
| Anthony GANDIN | 87 | Mycologie, Botanique |
| Caroline GAUCHER | 85/86 | Chimie physique, Pharmacologie |
| Stéphane GIBAUD | 86 | Pharmacie clinique |
| Thierry HUMBERT | 86 | Chimie organique |
| Olivier JOUBERT | 86 | Toxicologie, Sécurité sanitaire |
| Francine KEDZIEREWICZ | 85 | Pharmacie galénique |
| Alexandrine LAMBERT | 85 | Informatique, Biostatistiques |
| Julie LEONHARD | 86 | Droit en Santé |
| Faten MERHI-SOUSSI | 87 | Hématologie |
| Christophe MERLIN | 87 | Microbiologie environnementale |
| Maxime MOURER | 86 | Chimie organique |
| Coumba NDIAYE | 86 | Epidémiologie et Santé publique |
| Francine PAULUS | 85 | Informatique |
| Caroline PERRIN-SARRADO | 86 | Pharmacologie |
| Virginie PICHON | 85 | Biophysique |
| Sophie PINEL | 85 | Informatique en Santé (e-santé) |
| Anne SAPIN-MINET | 85 | Pharmacie galénique |
| Marie-Paule SAUDER | 87 | Mycologie, Botanique |
| Rosella SPINA | 86 | Pharmacognosie |
| Gabriel TROCKLE | 86 | Pharmacologie |
| Mihayl VARBANOV | 87 | Immuno-Virologie |
| Marie-Noëlle VAULTIER | 87 | Mycologie, Botanique |
| Emilie VELOT | 86 | Physiologie-Physiopathologie humaines |
| Mohamed ZAIYOU | 87 | Biochimie et Biologie moléculaire |
| Colette ZINUTTI | 85 | Pharmacie galénique |
| PROFESSEUR ASSOCIE | | |
| Anne MAHEUT-BOSSER | 86 | Sémiologie |
| PROFESSEUR AGREGE | | |
| Christophe COCHAUD | 11 | Anglais |

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

Remerciements.

***A Mme Danièle BENSOUSSAN,
Professeur de Thérapie Cellulaire à la Faculté de Pharmacie de Nancy***

Pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse et m'avoir aidé tout au long de l'écriture de la thèse, notamment lorsque le doute s'installait. Merci pour votre soutien et votre gentillesse. Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect.

***A Mme Shirine MOHAMED,
Médecin spécialiste en Médecine Interne et Immunologie Clinique, CHU de Nancy***

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse. Je suis ravie de vous avoir rencontrée au CHU de Brabois. Je vous remercie pour votre enthousiasme et pour l'intérêt immédiat que vous avez porté à mon travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

***A Mr Alexandre Harlé,
MCU-PH, Institut de Cancérologie de Lorraine***

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et également pour tout le soutien que vous m'avez apporté notamment lors de ma 5ème année universitaire, je souhaite vous exprimer toute ma gratitude.

***A Mme Marina Petridis,
Study Manager, TRIO***

Que je remercie pour avoir accepté d'évaluer ma thèse. Un grand merci pour ton aide, tes re-lectures et tes précieux conseils ainsi que pour ta positivité à toute épreuve qui me motive chaque jour.

A mes parents,

Pour tout le soutien que vous m'avez toujours apporté, surtout dans les grands moments de stress. Si je suis aussi épanouie aujourd'hui, c'est grâce à vous. Merci de tout mon cœur.

A ma sœur Sophie et mon frère Thomas,

Parce que je suis la plus chanceuse de toutes les petites sœurs ! Même si nous sommes loin les uns des autres, je pense à vous tous les jours.

A mes amis Aurélie, Mélodie, Noémie, Benoît et Pierre,

Parce que malgré tout ce qui nous sépare, vous restez ceux qui me connaissez le mieux.

A mes amis Aurélien, Mathilde, Pauline et Jessica,

Simplement car je n'attendais rien ni de Poitiers ni de Paris, et pourtant je vous ai trouvé et maintenant je ne peux plus me passer de vous !

A Danny,

Parce que tout est si simple avec toi.

Table des matières

| | |
|---|----------|
| Table des figures | 4 |
| Table des tableaux..... | 4 |
| Liste des abréviations..... | 5 |
| 1. Introduction | 7 |
| 2. La maladie de Behçet | 8 |
| 2.1 Historique..... | 8 |
| 2.2 Epidémiologie..... | 9 |
| 2.2.1 Fréquence | 9 |
| 2.2.2 Facteurs génétiques..... | 11 |
| 2.2.3 Sexe | 12 |
| 2.2.4 Age | 12 |
| 2.3 Sémiologie..... | 12 |
| 2.3.1 Aphtes oraux | 13 |
| 2.3.2 Ulcères génitaux | 14 |
| 2.3.3 Manifestations cutanées | 15 |
| 2.3.4 Les symptômes oculaires..... | 16 |
| 2.3.5 Manifestations articulaires..... | 19 |
| 2.3.6 Manifestations pulmonaires et cardiaques..... | 20 |
| 2.3.7 Manifestations gastro-intestinales | 20 |
| 2.3.8 Manifestations vasculaires..... | 21 |
| 2.3.9 Manifestations neurologiques..... | 21 |
| 2.3.10 Autres symptômes..... | 22 |
| 2.4 Diagnostic | 22 |
| 2.4.1 Test de pathergie | 22 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 2.4.2 | Diagnostic différentiel | 23 |
| 2.5 | Suivi de la maladie..... | 25 |
| 2.5.1 | Le Behçet Disease Current Activity Form | 25 |
| 2.5.2 | Le Behçet Syndrom Activity Scale | 25 |
| 2.5.3 | Behçet Disease Quality of Life (BDQoL) | 25 |
| 2.5.4 | Le Behcet Disease Ocular Attack Score..... | 26 |
| 2.6 | Physiopathologie..... | 28 |
| 2.6.1 | Facteurs immunologiques | 28 |
| 2.6.2 | Facteurs génétiques | 35 |
| 2.6.3 | Facteurs environnementaux | 37 |
| 3. | Les traitements | 42 |
| 3.1 | Immunosuppresseurs | 43 |
| 3.1.1 | Corticostéroïdes | 43 |
| 3.1.2 | Inhibiteurs de calcineurines : ciclosporine A et tacrolimus | 46 |
| 3.1.3 | Azathioprine | 49 |
| 3.1.4 | Colchicine | 50 |
| 3.1.5 | Agents alkylants..... | 51 |
| 3.1.6 | Thalidomide..... | 53 |
| 3.2 | Agents anti TNF alpha..... | 54 |
| 3.2.1 | Mécanisme d'action..... | 56 |
| 3.2.2 | Utilisation..... | 56 |
| 3.2.3 | Effets indésirables et contre-indications..... | 58 |
| 3.3 | Pentoxifyline | 59 |
| 3.3.1 | Mécanisme d'action..... | 59 |
| 3.3.2 | Utilisation..... | 60 |
| 3.3.3 | Effets indésirables | 60 |
| 3.4 | Interféron..... | 60 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 3.4.1 | Mécanisme d'action..... | 60 |
| 3.4.2 | Utilisation..... | 61 |
| 3.4.3 | Effets indésirables et Contre-indications | 62 |
| 3.5 | Thérapies invasives | 62 |
| 3.6 | Mesures hygiéno-diététiques et autres traitements..... | 63 |
| 4. | Les essais cliniques actuels | 66 |
| 4.1 | Rappel sur les essais cliniques..... | 66 |
| 4.1.1 | Définition de la recherche biomédicale | 66 |
| 4.1.2 | La création d'un médicament..... | 66 |
| 4.1.3 | Etape de développement | 67 |
| 4.1.4 | Réglementation sur les essais cliniques | 69 |
| 4.2 | Essais cliniques actuellement en cours dans la maladie de Behçet | 72 |
| 4.2.1 | Essais utilisant une thérapie médicamenteuse | 72 |
| 4.2.2 | Essai utilisant une thérapie par cellules souches | 78 |
| 4.3 | Difficultés de mise en œuvre d'un essai clinique dans le cadre d'une maladie orpheline | 79 |
| 4.3.1 | Coûts | 80 |
| 4.3.2 | Nombre de patients restreint..... | 81 |
| | Conclusion..... | 86 |
| | Bibliographie | 88 |
| | Annexes | 97 |

Table des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Distribution globale de la maladie de Behçet | 10 |
| Figure 2 : Lésions herpétiformes d'une aphtose buccale | 14 |
| Figure 3 : Schéma de la structure d'un œil | 17 |
| Figure 4 : Hypopion chez un patient atteint de la maladie de Behçet | 18 |
| Figure 5 : Papule indiquant que le test de pathergie est positif | 23 |
| Figure 6: Test du BOS 24. | 27 |
| Figure 7 : Schéma classique d'une phagocytose. | 30 |
| Figure 8 : Schéma de différenciation des LT CD4+ | 32 |
| Figure 9 : Schéma de pathogénèse. | 40 |
| Figure 10 : Approches thérapeutiques de la maladie de Behçet. | 43 |
| Figure 11 Structure d'un anticorps. | 55 |
| Figure 12: Schéma d'un essai croisé. | 82 |
| Figure 13 : Essai séquentiel | 84 |

Table des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau I : Tableau récapitulatif des médiateurs de l'inflammation dans la maladie de Behçet. | 41 |
| Tableau II : Récapitulatif des thérapies selon le type de symptômes à traiter. . . | 64 |

Liste des abréviations

| | |
|--------|---|
| AMM | Autorisation de Mise sur le Marché |
| AMPc | Adénosine Monophosphate cyclique |
| ANSM | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé |
| AZA | Azathioprine |
| BCR | B Cell Receptor |
| BDCAF | Behçet Disease Current Activity Form |
| BDQoL | Behçet Disease Questionnaire of Life |
| BOS 24 | Behçet Disease Ocular Attack Score 24 |
| BPC | Bonnes Pratiques Cliniques |
| BSAS | Behçet Syndrom Activity Scale |
| CE | Comité d’Ethique |
| CMH | Complexe Majeur d’Histocompatibilité |
| CPA | Cellule Présentatrice de l’Antigène |
| CRP | Protéine C-Réactive |
| CSA | Ciclosporine A |
| CSH | Cellules Souches Hématopoiétiques |
| CSM | Cellules Souches Mésoenchymateuses |
| CTL | Lymphocytes T cytotoxiques |
| CV | Curriculum vitae |
| EMA | Agence Européenne des Médicaments (European Medicines Agency) |
| FDA | Food and Drug Administration |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HLA | Human Leucocyte Antigen |
| HSP | Protéines de choc thermique (Heat Shock Proteins) |
| HSV | Herpes Simplex Virus |
| ICH | International Conference on Harmonisation |
| IDR | Intra-dermo réaction |
| IFN | Interféron |

| | |
|--------------|--|
| ISG | International Study Group |
| IUSG | International Uveitis Study Group |
| Ig | Immunoglobuline |
| IL | Interleukine |
| IV | Intraveineuse |
| LB | Lymphocyte B |
| LFA | Leukocyte Functional Antigen |
| LT | Lymphocyte T |
| LTh | Lymphocyte T Helper |
| LTreg | Lymphocytes T régulateurs |
| NK | Natural Killer |
| NO | Oxyde nitrique |
| OMS | Organisation Mondiale de la Santé |
| PAMP | Pathogen Associated Molecular Patterns |
| PRR | Pattern Recognition Receptor |
| ROS | Espèces réactives oxygénées |
| TCR | T Cell Receptor |
| TI-1 ou TI-2 | Thymo-indépendant de type 1 ou de type 2 |

1. Introduction

La maladie de Behçet est une vasculite auto-immune systémique qui se manifeste essentiellement par des aphtes buccaux récidivants, des ulcères génitaux, une atteinte inflammatoire oculaire et des lésions cutanées. D'autres symptômes (articulaires, pulmonaires, cardiaques, gastro-intestinaux, vasculaires ou neurologiques) peuvent également faire partie du tableau clinique. On la retrouve plus particulièrement dans les pays de l'ancienne « route de la Soie », et sa fréquence est estimée par l'organisation européenne Orphanet entre 1 et 9 sur 100 000 personnes en Europe (1). Elle est considérée comme une pathologie orpheline. L'étiologie de la pathologie reste encore inconnue à ce jour mais le processus immunitaire est probablement multifactoriel, résultant de facteurs environnementaux liés à une prédisposition génétique.

Les traitements actuels reposent essentiellement sur la prise de corticoïdes, utilisés seuls ou en association avec des immunosuppresseurs. Tous les traitements utilisés n'ont pas obtenu d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'indication de la maladie de Behçet. Cependant, ils ne sont souvent pas suffisants pour contrôler la maladie et provoquent la plupart du temps des événements indésirables graves.

De nouvelles molécules avec un mécanisme d'action plus ciblé, une meilleure efficacité et une meilleure tolérance sont donc réellement nécessaires pour une prise en charge optimisée de ces patients qui n'ont pour l'instant que très peu de recours thérapeutiques. Cependant, la mise en place d'essais cliniques nécessaires à la mise sur le marché de nouveaux produits visant à traiter une pathologie orpheline n'est pas toujours simple, et de nombreux défis sont à relever.

La première partie de cette thèse décrira la maladie de Behçet : l'épidémiologie, la sémiologie, le diagnostic, le suivi et la physiopathologie de la maladie. Les traitements actuels et leurs limites seront ensuite abordés. La troisième partie sera consacrée aux essais cliniques actuellement en cours dans cette indication, ainsi qu'aux difficultés de mise en œuvre de ce type d'essai dans une indication orpheline.

2. La maladie de Behçet

2.1 Historique

La maladie de Behçet est décrite pour la première fois dans le premier livre d'Hippocrate, « Epidimion » (460 - 367 avant Jésus-Christ). Elle est représentée comme une maladie aux symptômes comparables à ceux de la maladie de Behcet-Adamantiades, découverte en 1930 par un médecin grec du même nom. Benediktos Adamantiades (1875-1965) décrit pour la première fois cette pathologie comme une entité clinique complexe associant des ulcérations aphteuses de la bouche, des ulcères purulents génitaux, des furoncles internes et externes et une uvéite chronique et douloureuse (2,3).

C'est à un dermatologue turc, Hulüsi Behçet (1889-1948) que la maladie doit son nom. Il décrit en 1937 de manière complète la pathologie à laquelle il associe d'autres symptômes (érythèmes, périodonties, arthralgies) et pose l'hypothèse d'une maladie d'origine bactérienne, virale ou focale (4). Il faudra attendre 1941 avant qu'un dermatologue français, le docteur Touraine, décrive 274 patients ayant des aphtes non infectieux, représentés comme des « apthoses généralisées » ou des « grandes apthoses ». Cette même année, le docteur Jensen introduit pour la première fois le terme de « syndrome de Behçet », décrivant la triade uvéite, ulcères génitaux et aphtes.

Lors d'un congrès médical international se déroulant à Genève en 1947, la maladie a été nommée « Morbus Behçet ». C'est finalement en 1966, après la sortie d'un symposium intitulé « Behçet's disease » qu'elle a été renommée, pour simplification, « maladie de Behçet »(4). Les recherches cliniques menées dans les années qui ont suivi ont décrit d'autres manifestations cliniques possibles d'une maladie de Behçet: arthrites, affections cutanées, neurologiques, musculo-squelettiques, gastro-intestinales, vasculaires, évoquant une maladie systémique inflammatoire (5). Les recherches actuelles suggèrent que les manifestations cliniques sont attribuables à des dommages des vaisseaux sanguins, ce qui permet de considérer la maladie de Behçet comme une forme de vascularite (6).

2.2 **Epidémiologie**

La maladie de Behçet est une maladie répandue dans le monde mais plus particulièrement dans les pays de l'ancienne « route de la Soie » (pays du bassin méditerranéen et de l'Asie), utilisée pendant des siècles par les Grecs puis les Romains et les Chinois. Des facteurs génétiques et environnementaux sont très probablement impliqués dans la pathogénie de la maladie.

2.2.1 **Fréquence**

La maladie de Behçet est une maladie rare.

D'après Orphanet, les maladies dites rares sont définies comme « celles qui touchent un nombre restreint de personnes et posent de ce fait des problèmes spécifiques liés à cette rareté. Le seuil admis en Europe est d'une personne atteinte sur 2 000. » (7).

La prévalence la plus élevée est en Turquie, notamment dans les villes d'Ankara et Istanbul où 110 à 420 cas pour 100 000 habitants sont répertoriés. L'Iran, avec 16.7 pour 100 000 habitants, l'Arabie Saoudite avec 20 patients pour 100 000 habitants et le Nord du Japon : 30.5 / 100 000 sont les autres pays les plus touchés par la maladie (Figure 1).

Les manifestations sont généralement plus sévères chez les patients natifs d'un pays où la prévalence de la maladie est plus élevée.

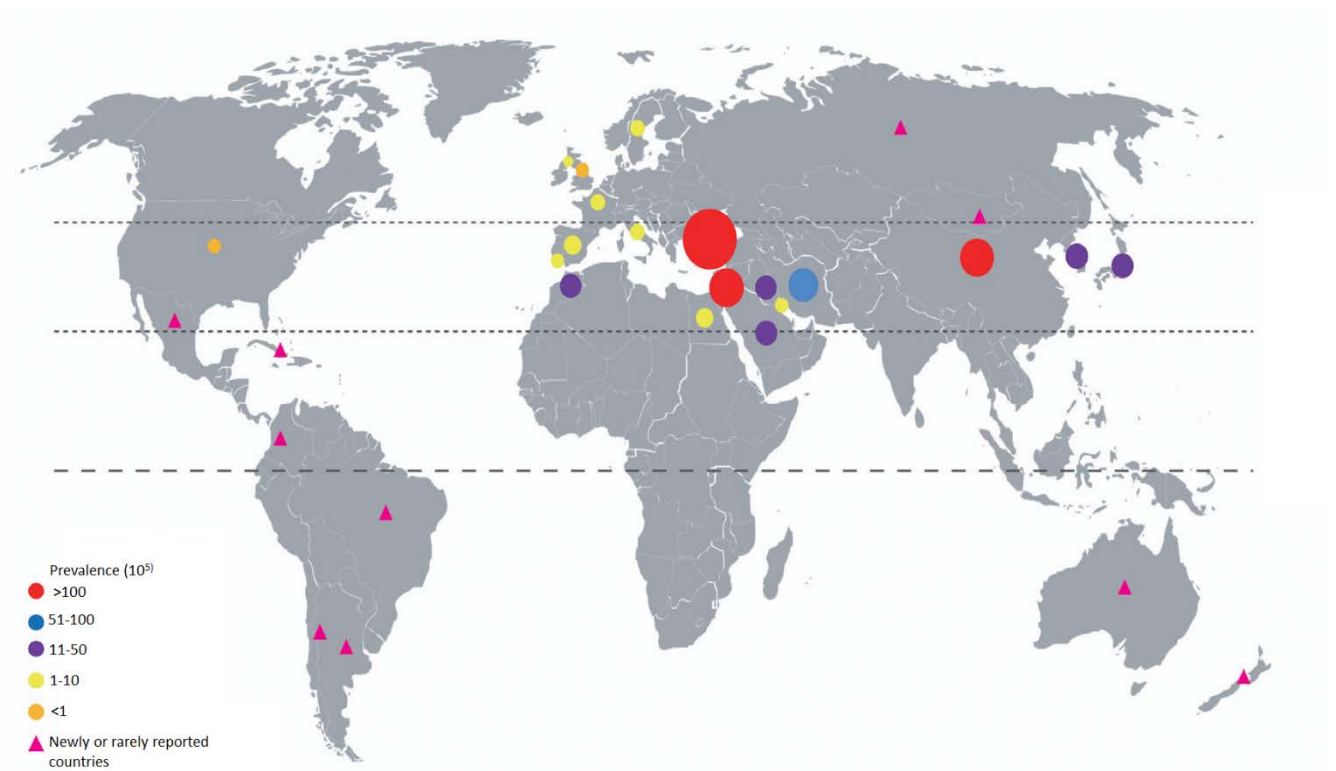


Figure 1 : Distribution globale de la maladie de Behçet (8).

2.2.1.1 Asie

Au Japon, 15 cas sont recensés pour 100 000 habitants.

La maladie de Behçet est une des cinq maladies rhumatologiques les plus communes en Chine : 120 personnes sont atteintes pour 100 000 habitants, avec 2,6/100 000 cas par an à Hong Kong, Koweït et Taiwan (9).

2.2.1.2 Afrique

Chez les sujets originaires d'Afrique du Nord la prévalence est autour de 34.6 pour 100 000 habitants (Maroc, Algérie, Tunisie, Egypte). Peu d'études ont été faites en Afrique et la fréquence paraît peu élevée (9) .

2.2.1.3 Europe et Moyen-Orient

La maladie est moins fréquente en Europe puisqu'elle varie de 7 à 21 pour 100 000 habitants.

La fréquence est variable selon la localisation : elle augmente du nord au sud du continent : 0.3 en Ecosse, 0.64 en Grande Bretagne, 1.2 en Suède, 1.5 au Portugal, 3.8 en Italie, 5.6-7.5 en Espagne.

Plusieurs études ont démontré que la prévalence est plus élevée chez les personnes vivant en Europe mais nées dans un pays d'Asie ou d'Amérique du Nord que chez les personnes natives d'Europe (6).

En Israël, la prévalence n'est pas la même selon l'origine : chez les Druzes 146,4 cas sont rapportés pour 100 000, contre 8,6/100 000 chez les Juifs et 26,2/100 000 pour les Arabes.

De manière surprenante, les habitants des régions de l'ancienne route de la Soie émigrant dans des pays Européens, tels que les Turcs en Allemagne ou les Japonais à Hawaii réduisent leurs risques de développer la maladie, suggérant qu'un facteur environnemental peut jouer un rôle dans l'apparition de la pathologie (10).

2.2.1.4 Amérique

Aux Etats-Unis la fréquence varie de 7 à 21 pour 100 000 habitants.

On ne trouve aucun cas à Hawaï, même dans les populations natives d'autres continents comme les Japonais vivant à Hawaï, qui sont pourtant une population génétique sensible. Cette observation suggère l'importance des facteurs environnementaux comparés aux facteurs génétiques (11).

2.2.2 Facteurs génétiques

Ohno rapporte pour la première fois en 1973 l'association entre la maladie de Behçet et le gène HLA-B51 dans la population japonaise. Les patients des pays orientaux atteints de la maladie de Behçet sont porteurs de ce gène dans 57% des cas alors qu'il n'est retrouvé que dans 16% de la population mondiale. On retrouve peu le gène HLAB51 en Afrique, ce qui pourrait expliquer la fréquence peu élevée de la maladie dans les pays de ce continent.

Un lien pu être établi entre HLA B51 et la gravité de la maladie, mais pas avec la survenue de celle-ci (11,12).

2.2.3 Sexe

Les hommes sont légèrement plus affectés que les femmes avec un *ratio* de 1.3:1 mais les deux sexes peuvent être touchés, et la fréquence diffère selon la zone géographique : la maladie de Behçet semble plus fréquente chez les femmes au Japon, en Corée, en Israël et à Singapour, tandis que les hommes sont plus affectés en Europe, Inde, Afrique et Moyen Orient. Les Africains subsahariens atteints sont principalement des hommes. En Amérique, la fréquence de la maladie est plus élevée chez les femmes. En Corée, les hommes présentent majoritairement des ulcères génitaux, des lésions de la peau et de l'œil qui diminuent lorsque l'âge du patient augmente, autant que les fréquences des manifestations gastro-intestinales, système nerveux central et articulaires.

2.2.4 Age

La maladie de Behçet se manifeste le plus souvent chez le jeune adulte vers l'âge de 30 ans. Cependant le diagnostic est généralement posé plus tard, dans la quatrième décennie de vie.

Une forme juvénile existe mais est rare puisqu'elle est retrouvée dans 14% des cas. Les premiers symptômes se manifestent généralement pendant l'enfance ou l'adolescence, vers 16 ans, et tous les symptômes seront développés avant 17 ans.

Une forme familiale s'observe dans 2 à 5% des cas. Elle est plus fréquente dans la forme juvénile et la plupart des enfants développent les signes cliniques de la maladie entre 7 et 13 ans. En dessous de 10 ans, les uvéites antérieures sont plus fréquentes, alors que les panuvéites le deviennent après 10 ans (10,12).

2.3 Sémiologie

Bien que la maladie de Behçet ait été définie relativement tard, de nombreuses classifications existent. La plus importante est celle créée en 1990 par « l'International Study Group » (ISG) (13). Selon l'ISG, les patients doivent présenter obligatoirement des ulcérations orales (aphteuses ou herpétiformes) récurrentes, apparaissant au moins 3 fois par an, ainsi qu'au moins deux des signes suivants :

- Des ulcérations génitales récurrentes

- Des lésions de l'œil : uvéites antérieures ou postérieures, présence de cellules dans l'humeur vitrée ou vascularites rétinienne.
- Des lésions de la peau : érythèmes, pseudo folliculites, papulopustules ou nodules acnéiformes chez des patients adultes qui ne bénéficient pas de traitements corticostéroïdes.
- Un test pathergique positif (14).

2.3.1 Aphtes oraux

Les aphtoses buccales sont le critère obligatoire de la classification ISG. Ce sont les symptômes les plus récurrents dans le monde.

Dans 80% des cas, les aphtes sont le signe inaugural de la maladie et peuvent précéder les autres symptômes de plusieurs années (10).

Ils se manifestent par une ulcération retrouvée chez tous les patients diagnostiqués, difficile à différencier d'une stomatite aphteuse. Les aphtoses buccales peuvent concerner l'ensemble de la cavité buccale (2).

Les aphtes sont douloureux et peuvent gêner l'alimentation. L'ulcération est plus ou moins profonde, recouverte de fibrine et entourée d'un tissu érythémateux.

On distingue trois formes d'ulcérations :

- Les mineures : le cas le plus courant. Leur taille est inférieure à 10 mm de diamètre.
- Les majeures : elles atteignent alors jusqu'à 30 mm de diamètre.
- Les lésions herpétiformes qui mesurent quelques millimètres de diamètre (Figure 2).



Figure 2 : Lésions herpétiformes d'une aphtose buccale (9)

L'aphte se développe en quatre phases successives :

- Le prodrome, qui correspond aux 24 premières heures. Les patients ressentent des démangeaisons et des brûlures.
- La phase pré-ulcéralive présente des érythèmes inflammatoires ainsi que, parfois, des papules indurées se formant entre 1 et 3 jours.
- La phase ulcéralive correspond à des ulcérations recouvertes de fibrine et de tissus érythémateux. Cette phase dure entre 4 jours et 1 mois. Les ulcérations peuvent s'étendre dans de rares cas jusqu'à 6 semaines.
- La guérison. Les ulcérations mineures guérissent en règle générale sans cicatrices mais les plus importantes laissent des cicatrices dans 64% des cas. Ces ulcérations majeures peuvent être associées à des problèmes pharyngaux, des dysphagies et des dyspnées impliquant le pharynx, le larynx, la trachée et l'œsophage (9).

2.3.2 Ulcères génitaux

Les ulcérations génitales récurrentes apparaissent rarement en premier mais constituent le second symptôme le plus fréquent, affectant 63% des patients. Les ulcères sont généralement douloureux, superficiels, exsudant de la fibrine à

la base des parties génitales. Ils peuvent s'indurer et s'infecter. La taille varie ainsi que le nombre, pouvant aller de 1 à 15 lésions simultanées. Morphologiquement, les lésions ressemblent aux lésions buccales mais sont moins fréquentes et persistent plus longtemps. Dans la plupart des cas elles laissent des cicatrices visibles, permettant le diagnostic rétrospectif (15).

Chez l'homme, elles apparaissent dans la région génitale incluant le scrotum, le pénis, l'urètre, les régions anales, péri-anales et inguinales. Chez la femme, la vulve, les lèvres et le vagin sont les zones les plus fréquemment atteintes (10).

2.3.3 Manifestations cutanées

Les manifestations cutanées apparaissent dans 80% des cas. Elles peuvent apparaître sous forme de nodules hypodermiques, de pseudo folliculites ou encore comme des lésions rares. Ce sont des lésions récidivantes et chroniques, qui ont des répercussions sur la qualité de vie du patient.

2.3.3.1 Les nodules hypodermiques

Dans 30 à 40% des cas, les patients présentent des nodules hypodermiques, notamment au niveau des membres inférieurs. Ces manifestations sont très douloureuses. Cliniquement, il existe deux types de nodules :

- L'érythème noueux de coloration rouge vif, qui disparaît rapidement en quelques jours et s'accompagne volontiers d'arthrite. Il est fréquent (environ 50%) lors des poussées inflammatoires et est souvent associé à l'aphtose orale et génitale. Toutefois, l'érythème noueux ne présente aucune caractéristique spécifique.
- Des lésions de consistance dure, de couleur rouge violacé, d'évolution torpide durant quelques semaines, s'associant fréquemment à une phlébite (16).

2.3.3.2 Les pseudo folliculites

Les patients peuvent également être atteints de pseudo folliculites affectant le tégument ainsi que de lésions pustuleuses cutanées qui ne diffèrent pas dans leur aspect macroscopique et microscopique des lésions de l'acné vulgaire. Toutefois, leur localisation est différente, avec une atteinte prédominante du tronc et des membres. L'analyse bactériologique démontre que les lésions acnéiformes de la maladie de Behçet ne sont pas stériles (2).

2.3.3.3 Autres manifestations cutanées

D'autres manifestations cutanées peuvent apparaître, comme le syndrome de Sweet qui se présente sous forme de placards œdémateux localisés sur le visage, le cou et le dos.

Des aspects de pyoderma gangrenosum ont été rapportés ainsi que d'autres lésions plus rares : livedo, ecchymoses spontanées, purpura infiltré, infarctus sous-unguéaux, érythème polymorphe et papules des paumes et des doigts à type d'engelures.

2.3.4 Les symptômes oculaires

Les patients atteints de la maladie de Behçet présentent une atteinte oculaire dans 40 à 60% des cas.

Généralement, les symptômes oculaires surviennent 3 ans après la première ulcération orale, mais dans quelques cas (environ 7%), ils sont les premiers à apparaître (6). Les atteintes oculaires mettent en jeu le pronostic visuel des patients qui doivent être rapidement pris en charge. Elles conduisent à une baisse de vision significative voire à une cécité dans les 5 ans si elles ne sont pas traitées.

Les manifestations oculaires de la maladie de Behçet incluent des uvéites : antérieures, postérieures ou des panuvéites ainsi que des hypopions, des gonflements bilatéraux du nerf optique, des vascularites rétiniennes et des "trous" maculaires bilatéraux.

2.3.4.1 Uvéites

L'uvéite désigne une inflammation affectant les différentes structures de l'œil : iris, corps ciliaire et choroïde. L' « International Uveitis Study Group » (IUSG) classe les uvéites en quatre catégories majeures basées sur la localisation de l'inflammation : (Figure 3) (17)

- Antérieure (iris et corps ciliaire)
- Intermédiaire (rétine périphérique et partie plane du corps ciliaire)
- Postérieure (choroïde et rétine)
- Panuvéite (œil entier)

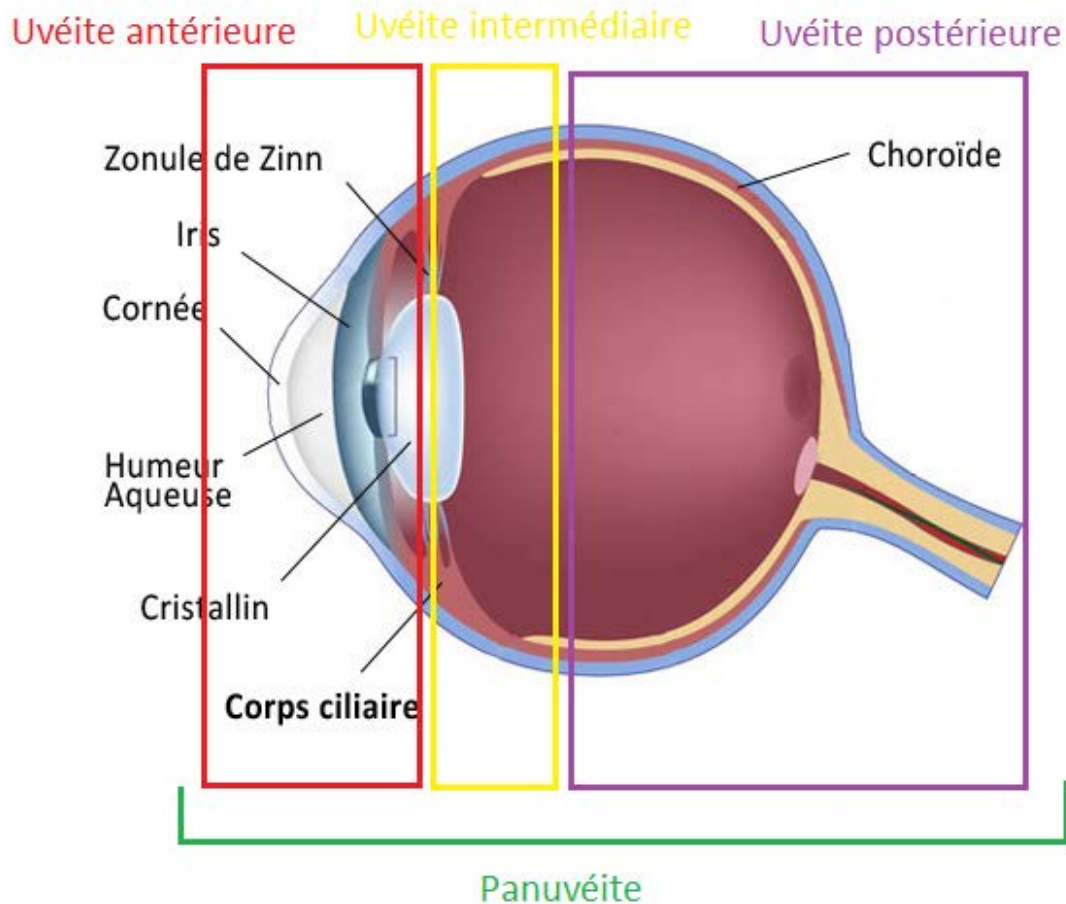


Figure 3 : Schéma de la structure d'un œil (adapté du site haute-vision (18)) .

Les patients ayant une uvéite antérieure ont généralement un meilleur pronostic visuel que ceux présentant une uvéite intermédiaire ou postérieure. Le processus inflammatoire des uvéites intermédiaires se déroule dans le corps vitré et dans la partie postérieure de l'œil pour les uvéites postérieures.

La panuvéite est la manifestation la plus courante : 80% des cas répertoriés en sont atteints. Hommes et femmes sont atteints de la même manière (19).

Les uvéites provoquent à long terme des atrophies de la chorioïdée et du nerf optique qui peuvent conduire à la cécité.

L'apparition de complications dépend de la sévérité, la fréquence et du nombre d'épisodes inflammatoires.

2.3.4.2 Hypopions

L'hypopion était considéré autrefois comme l'un des symptômes majeurs de la maladie de Behçet, mais il est désormais moins commun grâce à une prise en charge plus précoce des manifestations cliniques (9).

Un tiers des personnes atteintes de la maladie de Behçet présentent des hypopions. Ce sont des amas de cellules dans la chambre antérieure de l'œil (Figure 4). Ces cellules se déplacent librement dans la chambre antérieure, suivant le mouvement aqueux de l'œil dû aux différences de température entre les portions antérieures et postérieures de l'œil. Ces cellules sont principalement des granulocytes neutrophiles mais peuvent être également des lymphocytes. Le type de cellules permet de différencier le stade de développement de l'hypopion : les neutrophiles sont présents à un stade précoce de la réponse inflammatoire, tandis que les lymphocytes apparaissent à un stade plus avancé de l'uvéïte.

Le signe spécifique d'un hypopion est l'apparition d'une tache dans l'endothélium de la cornée lorsque le patient baisse la tête pendant quelques minutes.

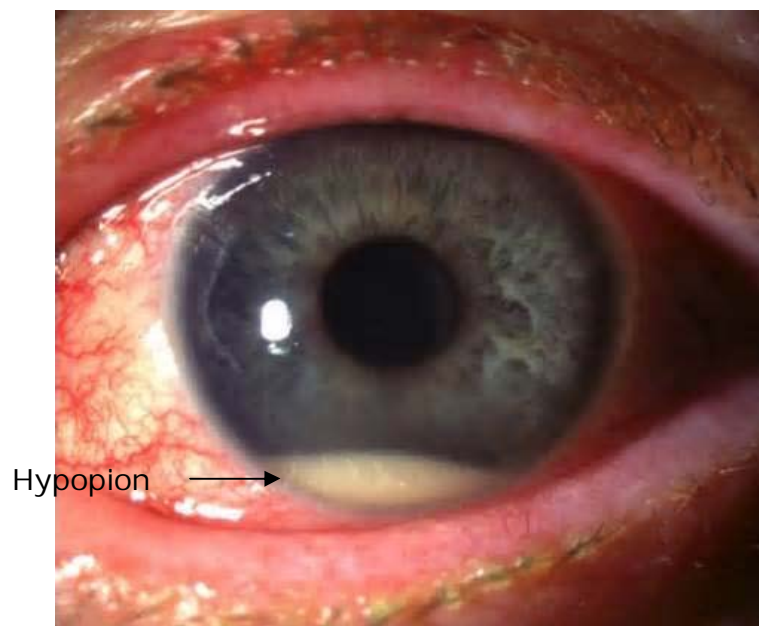


Figure 4 : Hypopion chez un patient atteint de la maladie de Behçet (9)

2.3.4.3 Attaques inflammatoires de la rétine

L'atteinte rétinienne est la plus problématique car non traitée, elle peut entraîner la cécité. Généralement, des attaques vaso-occlusives surviennent, provoquant des douleurs bilatérales et des exsudats cotonneux, se présentant sous forme de « flocons » duveteux superficiels. L'atteinte peut être particulièrement profonde et s'étendre à la région maculaire. Comme pour le segment antérieur, les lésions disparaissent après 3 à 4 semaines. Chaque poussée diminue un peu plus la vision et peut amener à une atrophie de la rétine.

Des poussées inflammatoires répétées peuvent modifier la structure de la portion frontale de l'œil. Une atrophie de l'iris ainsi que des synéchies postérieures sont décrites et peuvent aboutir à un glaucome.

Lors d'une poussée inflammatoire, le corps vitré se dilue et se remplit de cellules. Les cellules vont s'amasser pour former des agrégats qui empêchent une observation claire du fond de l'œil. Toutefois, la vision est rarement altérée à cause de ces agrégats de cellules. La complication majeure des altérations répétées de l'inflammation de la rétine est le développement d'une néovascularisation rétinienne. Celle-ci peut se former dans n'importe quelle partie de l'œil : les lésions des vaisseaux peuvent s'étendre au corps vitré et entraîner des saignements, voire un décollement de la rétine. Une néovascularisation de l'iris peut également provoquer un glaucome, toutes ces complications conduisant à la cécité.

2.3.4.4 Autres manifestations

Les cataractes sont un problème commun aux patients atteints de la maladie de Behçet. Elles provoquent une diminution de la vision et empêchent l'observation claire par un médecin de la partie postérieure de l'œil. Le traitement chirurgical n'est possible que si le processus inflammatoire est contrôlé, c'est-à-dire inactif depuis 4 à 6 semaines.

Des cas d'ulcères de la cornée ont été rapportés ainsi que d'autres complications telles que des kératites, des conjonctivites, des hémorragies sous-conjonctivales et une paralysie musculaire extra-oculaire.

2.3.5 Manifestations articulaires

Les problèmes articulaires sont observés dans 50% des cas. Généralement, les atteintes sont mono- ou oligo-articulaires mais elles peuvent être symétriques. Une arthrite chronique et une ostéonécrose peuvent également apparaître.

Les genoux sont les articulations les plus touchées, suivis des chevilles, poignets et coudes (11,20).

2.3.6 Manifestations pulmonaires et cardiaques

L'implication cardiaque est estimée entre 3 et 12% : ce sont les manifestations les moins courantes de la maladie de Behçet.

Des péricardites, myocardites, endocardites, prolapsus de la valve mitrale, lésions des valves cardiaques, thromboses, fibrose de l'endomyocarde, lésions de l'artère coronaire peuvent être présentes (21).

L'anévrysme pulmonaire est l'une des causes de mortalité de la maladie de Behçet. L'hémoptysie est le symptôme le plus commun, mais les patients peuvent également présenter une toux, une dyspnée ainsi que de la fièvre et des douleurs à la poitrine (6).

2.3.7 Manifestations gastro-intestinales

Les manifestations gastro-intestinales de la maladie de Behçet sont importantes car elles sont associées à un risque significatif de morbidité et mortalité. La fréquence des manifestations varient en fonction du pays : environ 3% des patients en sont atteints dans les pays du Moyent Orient, mais la fréquence atteint 50% dans les pays d'Europe et au Japon.

Les manifestations apparaissent généralement 4 à 6 ans après les premiers symptômes d'ulcères oraux. Les symptômes les plus communs incluent des douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées et des saignements gastro-intestinaux. La maladie de Behçet peut entraîner des lésions sur n'importe quel segment du tractus digestif et des organes gastro-intestinaux. L'estomac, le duodénum, le jéjunum, l'iléum, le colon et l'œsophage peuvent être touchés.

Deux formes d'atteintes existent : les phlébites causant des inflammations de la muqueuse gastrique et la formation d'ulcères et les ischémies intestinales.

Une forme syndromique rare de la maladie de Behçet existe, appelée entéro-Behçet. Elle est responsable de divers troubles digestifs tels que des diarrhées glairo-sanguinolentes, des ulcérations aphthoïdes ainsi que de possibles fistules iléocœcales, difficilement différenciables de la maladie de Crohn (22).

2.3.8 Manifestations vasculaires

La maladie de Behçet peut affecter tous types de veines et d'artères. On appelle alors ce syndrome l'angio-Behçet. Les inflammations endovasculaires et périvasculaires peuvent provoquer des sténoses, thromboses et anévrismes.

Les complications les plus présentes sont les thromboses veineuses, apparaissant dans 30% des cas. Ces thromboses peuvent être superficielles, siégeant principalement au niveau des membres inférieurs, ou profondes : elles touchent alors tous les troncs veineux notamment ceux des membres inférieurs.

Elles se manifestent par l'apparition d'œdèmes sans douleur ni signes inflammatoires.

Les thromboses peuvent également atteindre les artères mais elles restent la plupart du temps asymptomatiques (6).

2.3.9 Manifestations neurologiques

La maladie peut se traduire par une atteinte du système nerveux central : on l'appelle alors neuro-Behçet.

Les cas sont rares (5 à 10%) mais sont considérés comme les plus graves car ils sont associés à un taux de morbi-mortalité très élevé. Les symptômes apparaissent tardivement, environ 5 à 10 ans après le premier symptôme et sont plus fréquents chez les hommes. Le système nerveux central est plus touché que le système nerveux périphérique (23).

L'atteinte neurologique peut se manifester par différentes formes : atteinte du parenchyme cérébral, méningite ou méningo-encéphalite, atteinte vasculaire sous forme de thrombose veineuse centrale ou plus rarement, de vasculites des artères à destination cérébrale. Les patients atteints ressentent de violents maux de tête. Ces manifestations sont à prendre en compte dans la maladie de Behçet si elles sont accompagnées d'autres symptômes, tels qu'une modification de comportement, des déficits mentaux, des démences, des apathies, des insomnies, des manies et des délires.

D'autres symptômes ont également été rapportés : dysfonction du sphincter, perte de l'ouïe, dysfonction cérébrale pyramidale et extrapyramidale, ainsi que des neuropathies et des myélopathies.

Les vascularites des vaisseaux veineux provoquent des lésions au niveau du parenchyme cérébral ainsi que des anévrysmes cérébraux lorsqu'elles se situent dans le *vasa vasorum*.

Les thromboses veineuses sont une autre forme classique des manifestations neurologiques de la maladie, et provoquent maux de tête, palpitations et confusion mentale.

Le fluide spinal est généralement normal, mais un nombre de neutrophiles élevé ainsi qu'une augmentation de lymphocytes peut apparaître, augmentant ainsi la concentration de protéines et donc la pression intracrânienne (24).

2.3.10 Autres symptômes

D'autres manifestations, plus rares, peuvent apparaître. Des patients peuvent souffrir d'orchite, associée ou non à une épididymite ou une prostatite.

Les reins peuvent également parfois être atteints (2,11).

2.4 Diagnostic

Les critères diagnostiques de la maladie de Behçet sont cliniques et reposent sur la définition de l'ISG : présence d'ulcérations orales (c'est le critère majeur) et d'au moins deux autres signes cliniques parmi des ulcérations génitales, des lésions de l'œil, des lésions de la peau et un test pathergique positif.

2.4.1 Test de pathergie

La manifestation au test pathergique est considérée comme spécifique à la maladie de Behçet. Le test de pathergie consiste à injecter dans la peau une solution saline isotonique de 0.1 ml avec une aiguille stérile sans désinfection du site auparavant. Il est considéré comme positif s'il y a apparition d'une papule ou pustule de plus de 2 millimètres dans les 24 à 48 heures suivant l'injection (Figure 5).

Le mécanisme du phénomène pathergique est inconnu, mais le traumatisme causé par l'aiguille enclenche une réponse inflammatoire beaucoup plus

importante sur la peau d'un patient que sur une peau saine. L'hypothèse la plus probable soutient que l'augmentation du taux de cytokines inflammatoires provoque un dysfonctionnement de l'endothélium naturellement anti-thrombogène. Cette anomalie entraîne une augmentation de l'adhésivité des plaquettes et de l'activité pro-coagulante, et une altération de la fibrinolyse. La thrombine formée est alors à l'origine de l'éruption cutanée (25).

La positivité du test varie en fonction de l'origine des patients. Il est positif dans 60% à 70% des cas en Turquie et au Japon, mais l'est rarement en Europe ou en Amérique du Nord (10).



Figure 5 : Papule indiquant que le test de pathergie est positif (26).

2.4.2 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel varie beaucoup en fonction de la présentation clinique.

2.4.2.1 Symptômes oculaires

Les inflammations du segment antérieur doivent être différenciées des autres étiologies. Elles peuvent être confondues avec celles retrouvées chez des patients atteints de maladie du système : dans la spondylarthropathie ankylosante, l'uvéite est généralement unilatérale et récidivante et le vitré est clair, sans vascularite. Chez les patient atteints de sarcoïdose, l'uvéite est

chronique et granulomateuse : l'œil présente des précipités cornéens ainsi que des nodules (27).

2.4.2.2 Symptômes gastro-intestinaux

Les symptômes gastro-intestinaux présents dans la maladie de Behçet peuvent être confondus avec ceux retrouvés dans les colites ulcéraives, la tuberculose ou encore la maladie de Crohn. Celle-ci est d'ailleurs souvent confondue avec la maladie de Behçet car des ulcérations buccales et ano-génitales sont présentes dans les deux pathologies. Cependant, les fistules péri-anales et digestives ainsi que les granulomes à histologie digestive spécifiques à la maladie de Crohn permettent de différencier ces deux maladies. Les marqueurs sérologiques sont également différents (22).

2.4.2.1 Symptômes cutanés

Les symptômes cutanés peuvent être confondus avec des infections virales telles que l'herpès ou la syphilis. Un test sérologique permet d'écarter ces deux diagnostics. Les lésions buccales de la maladie de Behçet peuvent être confondues avec l'aphtose buccale bénigne récidivante. (2) Les ulcérations orales et génitales sont semblables à celles des patients atteints du syndrome de Reiter, toutefois l'arthrite érosive ainsi que l'urétrite se manifestant chez ces patients permet d'écarter le diagnostic (27).

2.4.2.2 Symptômes articulaires

Les problèmes arthritiques retrouvés dans la maladie de Behçet ressemblent à ceux de la spondylarthrite ankylosante ou d'une arthrite rhumatoïde, mais les signes radiographiques articulaires permettent d'écarter ce diagnostic. De plus, la recherche de cristaux et de germes sera négative dans le cas de la maladie de Behçet (16).

2.4.2.3 Symptômes du système nerveux central

Les manifestations du système nerveux central peuvent être confondues avec la sclérose en plaques ou le syndrome de Neuro-Sweet mais ceux-ci ne présentent pas d'uvéites et de vascularites (2,9).

2.5 Suivi de la maladie

Plusieurs questionnaires permettent d'évaluer et de suivre la maladie. Ils sont remplis par le patient ou le soignant.

2.5.1 Le Behçet Disease Current Activity Form

Le « Behçet's Disease Current Activity Form » (BDCAF) est un formulaire contenant plusieurs questions à propos des différents organes potentiellement atteints par la maladie. Il permet d'évaluer les profils psychométriques ainsi que l'activité de la maladie, notamment concernant les ulcères, les problèmes cutanés, gastro-intestinaux, articulaires, oculaires ou nerveux que peut présenter le malade dans les 4 semaines qui précèdent la visite. Les questions peuvent être traduites dans toutes les langues pour faciliter une utilisation internationale mais en l'absence de standardisation des questionnaires, les questions sont variables d'une culture à l'autre, notamment pour ce qui concerne les questions portant sur les atteintes génitales (28,29).

2.5.2 Le Behçet Syndrom Activity Scale

Le « Behçet's Syndrom Activity Scale » (BSAS) est une échelle mesurant l'activité de la maladie. L'évaluation se fait uniquement par le malade. Elle est utilisée de manière corrélée au BDCAF. Dix questions sont posées, notées de 1 à 10 points, pour un total de 0 à 100 points. Le questionnaire aborde les symptômes apparus avant le mois de la visite du patient chez son médecin et est complété par le patient le jour de la visite (29)(Annexe 1).

2.5.3 Behçet Disease Quality of Life (BDQoL)

La qualité de vie est mesurée par un formulaire appelé "Behçet Disease Quality of Life" (BDQoL). La qualité de vie est définie par une capacité à satisfaire ses besoins élémentaires, à être satisfait de sa vie, à avoir une bonne interaction sociale, être bien émotionnellement et physiquement ainsi qu'à avoir confiance en soi. La maladie de Behçet affecte négativement les patients, tant au niveau

physique que mental et social. Le BDQoL permet d'avoir une approche optimale de la santé générale du patient en abordant 8 thèmes généraux :

- Le fonctionnement physique (10 items)
- Le fonctionnement social (2 items)
- L'impact physique (4 items)
- L'impact émotionnel (3 items)
- La santé mentale (5 items)
- La vitalité (4 items)
- Les douleurs corporelles (2 items)
- La santé générale (5 items)

Ces questions sont toutes notées de 0 à 100 points, le score maximal étant la meilleure qualité de vie possible (30).

2.5.4 Le Behcet Disease Ocular Attack Score

L'« Ocular Behcet's Disease Research Group of Japan » évalue la sévérité des poussées inflammatoires oculaires à travers un score : le Behcet Disease Ocular attack score 24 (BOS 24). Le BOS 24 évalue la sévérité des lésions oculaires grâce à 6 paramètres :

- La présence de cellules dans la chambre antérieure
- L'opacité du vitré
- Les lésions périphériques du fundus
- Les lésions du pôle postérieur de l'œil
- Les lésions sous-fovéales
- Les lésions du disque optique.

Le score maximal possible est de 24 points, correspondant à la sévérité maximale d'une poussée. Ce test permet également d'estimer l'activité inflammatoire pendant une période de temps donnée en effectuant BOS 24 à chaque nouvel épisode inflammatoire. Le BOS 24-6M correspondrait donc par exemple à la sévérité d'une attaque pendant 6 mois. Le BOS 24 n'est utilisé

qu'en Asie, le reste du monde utilisant de manière préférentielle le BDCAF (Figure 6) (31,32).

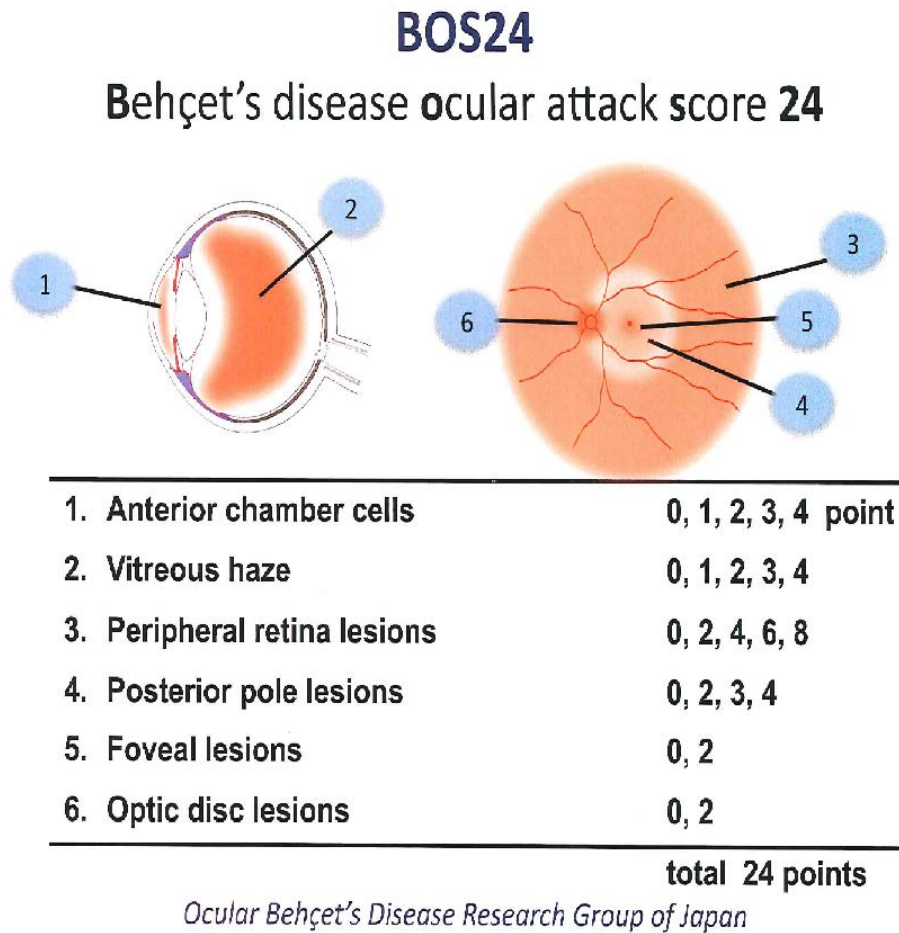


Figure 6: Test du BOS 24 (33).

2.6 Physiopathologie

La cause de la maladie de Behçet reste inconnue à ce jour. Des données épidémiologiques suggèrent que le processus auto-immun inflammatoire est multifactoriel, résultant de facteurs environnementaux liés à une prédisposition génétique de la maladie.

2.6.1 Facteurs immunologiques

2.6.1.1 Rappel sur la réponse immunitaire classique

Le système immunitaire permet de se défendre contre les infections. La réponse immunitaire est divisée en deux parties : la réponse immunitaire innée, prête à réagir contre tous les agents pathogènes et la réponse immunitaire spécifique ou adaptative, qui est une réponse dédiée à chaque agent. L'inflammation est l'ensemble des mécanismes réactionnels de défense par lesquels l'organisme reconnaît, détruit et élimine toutes les substances qui lui sont étrangères.

2.6.1.1.1 La réponse immunitaire innée

L'immunité innée est la première ligne de défense vis-à-vis des agents infectieux et pathogènes qui nous entourent.

Deux types de défenses sont mis en jeu : les modules constitutifs tels que la barrière peau-muqueuse, et les modules induits, qui sont la phagocytose et la réponse inflammatoire.

Un signal de danger émis suite à l'interaction spécifique entre des récepteurs du soi appelés PRR (Pattern Recognition Receptors) et des molécules du non-soi appelées PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns) va permettre à la réponse immunitaire de se mettre en place.

Une réaction locale immédiate va être initiée lors d'une agression par un agent extérieur, faisant intervenir des facteurs vasoactifs et nociceptifs à l'origine de la rougeur, de la chaleur, de la douleur et des œdèmes apparaissant lors d'une inflammation. Une congestion des vaisseaux sanguins et un œdème inflammatoire apparaissent. La diapédèse leucocytaire s'enclenche : les leucocytes migrent et s'accumulent vers le foyer lésionnel. Le foyer inflammatoire s'enrichit de leucocytes, de fibroblastes, de cellules endothéliales et de mastocytes. Les monocytes sanguins une fois dans les tissus deviennent des macrophages, capable de phagocytose.

🚩 La phagocytose.

Des cellules phagocytaires vont endocyter les cellules mortes et les bactéries. Ces cellules sont les macrophages, les cellules dendritiques et polynucléaires.

La phagocytose peut se dérouler sans opsonisation : l'interaction est directe entre le récepteur et l'antigène. La reconnaissance s'effectue grâce aux récepteurs PRR membranaires. Une opsonisation peut être possible : l'interaction entre récepteur et antigène se fait alors *via* des opsonines.

La phagocytose se divise en plusieurs étapes (Figure 7) :

- Une étape d'opsonisation, non obligatoire
- Phase de chimiotactisme : les phagocytes sont attirés vers les éléments étrangers
- Phase d'adhérence : les éléments étrangers adhèrent à la membrane des phagocytes grâce aux PRR membranaires
- Phase d'ingestion : des prolongements cytoplasmiques appelés pseudopodes enveloppent l'élément étranger et forment un phagosome
- Phase de digestion : des lysosomes sont déversés dans le phagosome, digérant les éléments étrangers : c'est le phagolysosome
- Phase de rejet : les déchets sont rejetés à l'extérieur du phagocyte.

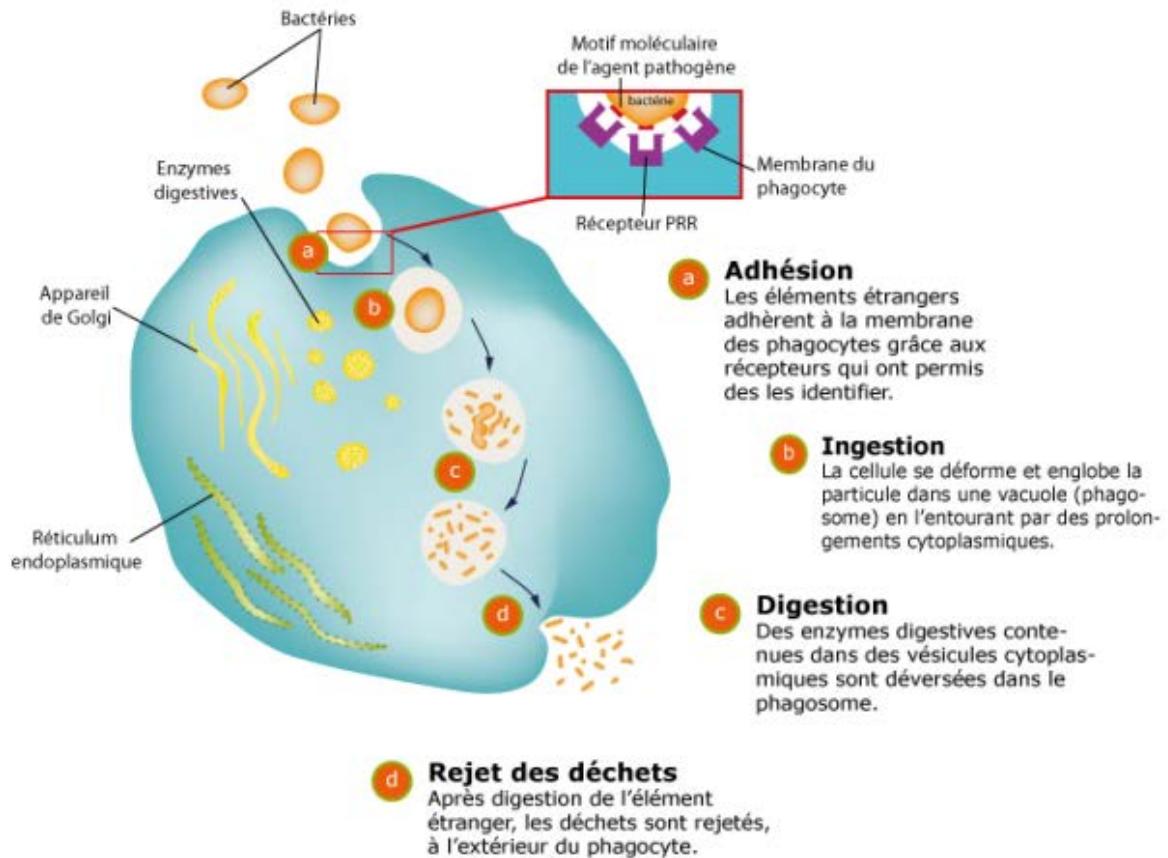


Figure 7 : Schéma classique d'une phagocytose (34).

2.6.1.1.2 La réponse immunitaire adaptative

La réponse immunitaire adaptative est la seconde ligne de défense contre les agents infectieux. Elle se met en place au bout de 4 jours environ et est caractérisée par la participation des lymphocytes qui ont un rôle majeur. Deux types de lymphocytes sont en jeu dans la réponse immunitaire adaptative : les lymphocytes T (LT) qui seront responsables de la réponse cellulaire et les lymphocytes B (LB) qui seront responsables de la réponse humorale. Une fois le lymphocyte activé, sa conformation est modifiée pour devenir un lymphoblaste, qui se divisera puis se différenciera en lymphocyte effecteur. Les LT effecteurs synthétisent des cytokines. Les LB effecteurs produisent des anticorps. Les lymphocytes mémoires quant à eux, permettent lors d'un nouveau contact avec l'antigène de répondre de manière plus rapide et plus efficace.

Les antigènes HLA « Human Leukocyte Antigen » ou complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ont un rôle dans cette réponse immunitaire. Il existe deux grandes familles d'antigènes majeurs : les HLA de classe I : HLA A, B et C qui sont exprimés à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme et

les HLA de classe II, qui sont présents uniquement à la surface des cellules présentatrices de l'antigène (CPA).

La fonction de ces antigènes est d'éduquer lors du développement thymique les précurseurs des lymphocytes T à reconnaître le soi du non soi par l'intermédiaire de leurs récepteurs. Ils permettent de distinguer les protéines produites par notre propre corps des protéines extérieures, créées par des agents pathogènes externes (virus, bactéries, parasites, etc...).

🚩 Lymphocytes T α - β

Le LT possède un récepteur T Cell Receptor (TCR) constitué de deux chaînes α et β spécifiques d'un complexe « HLA-peptide ». Ce TCR doit être associé à la molécule CD4 ou CD8 pour permettre la transduction du signal. Leurs cibles sont les molécules exprimées suite à une infection plutôt que les éléments pathogènes eux-mêmes.

Il existe deux types de LT : les LT CD4+ et les LT CD8+.

Les LT CD4+ ou LT helper sont des cellules effectrices qui produisent des cytokines leur permettant d'orienter la réponse immunitaire soit vers une réponse de type cellulaire, soit vers une réponse de type humorale, soit vers une réponse inflammatoire, soit vers une réponse de tolérance et d'immunomodulation. Ils peuvent se différencier en LTh1, LTh2 ou LTh17 (Figure 8):

- Les LTh1 activent et stimulent les LT et les macrophages afin d'enclencher une réponse cellulaire efficace contre les germes intra-cellulaires tels que les virus. Ils permettent la sécrétion d'IL-12, de TNF- α et d'interféron- γ (IFN- γ).
- Les LTh2 aident à l'activation des LB et jouent un rôle dans la réponse immunitaire humorale. Leur marqueur de surface CD4 est impliqué dans la reconnaissance par le TcR des peptides antigènes exogènes associés à des molécules de CMH II. Ils interagissent avec les LB pour les aider à produire des anticorps. Les LTh2 permettent la sécrétion d'IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13.
- Les cytokines IL-1 β , IL-6 et IL-23 induisent la voie d'activation des LTh17, amplifiée par IL-21. Les LTh17 produisent l'IL-9, l'IL-17A, IL-17F, l'IL-22 et l'IL-26, impliqués dans les processus inflammatoires chroniques et les maladies auto-immunes.

Les LT régulateurs (LTreg) sont une sous-population de LT CD4+. Ils inhibent la prolifération de LT effecteurs et participent au maintien de l'homéostasie. Ils ne

sécrètent pas d'IL-2 et inhibent la réponse des LT CD4+ et CD8+ ainsi que les CPA.

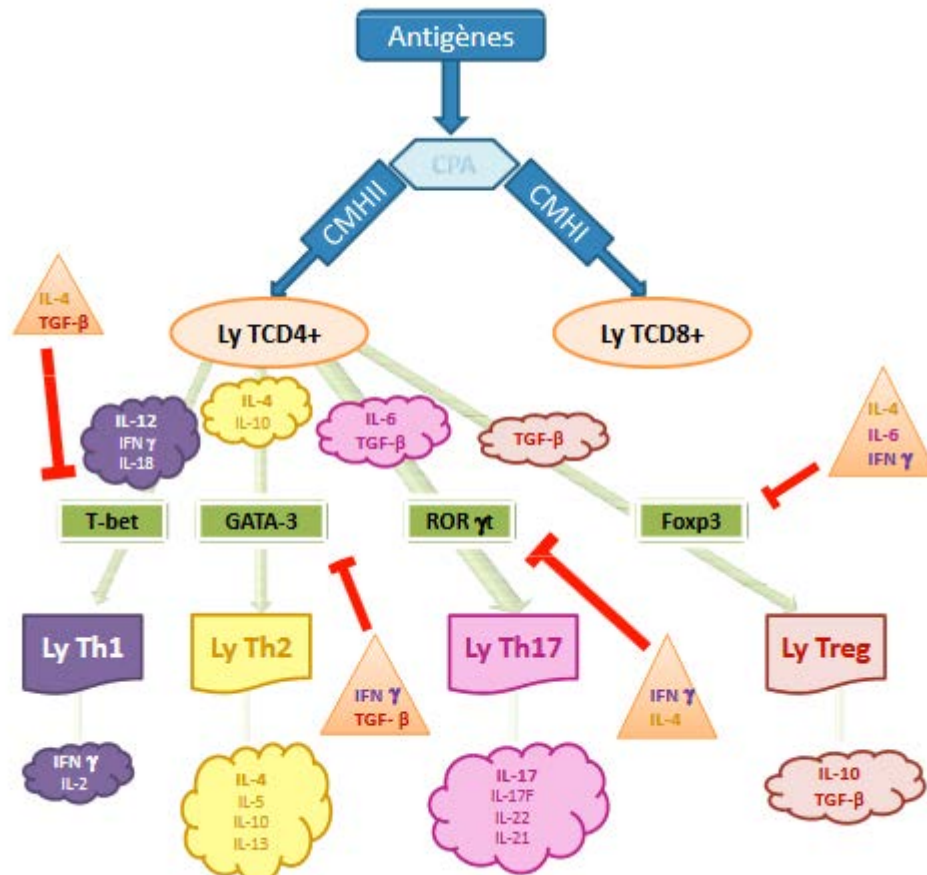


Figure 8 : Schéma de différenciation des LT CD4+ (35).

Les LT CD8+ se différencient en lymphocytes T cytotoxiques (CTL) qui sont des effecteurs directs qui détruisent les cellules de l'hôte infectées par un agent pathogène ou les cellules du soi altérées. Leur marqueur de surface CD8 est impliqué dans la reconnaissance par le TcR des peptides antigéniques endogènes associés à des molécules de CMH I.

Présentation des antigènes aux LT.

Il existe trois types de CPA capables de délivrer un signal de co-stimulation pour activer les LT et initier la réponse immunitaire adaptative avec les LT.

- Les cellules dendritiques : capables d'activer un LT qui n'a jamais rencontré d'antigène, c'est ce qu'on appelle le « priming ».
- Les macrophages : présents localement lorsque les LT sont déjà activés et qu'ils ont migré sur le lieu de l'infection

- Les LB qui présentent les antigènes *via* les molécules HLA de classe II principalement au niveau des organes lymphoïdes secondaires afin de coopérer avec les LTH2.

Activation des LT.

Première phase :

C'est une phase d'adhérence où les liaisons ne sont pas spécifiques. Elle met en jeu des molécules d'adhérence intercellulaires : ICAM-1 (CD54) ou ICAM-3 (CD50) qui interagissent avec LFA1 (« leukocyte Functional Antigen »). D'autres couples de molécules d'adhésion sont également impliqués.

Seconde phase :

Le TCR reconnaît le complexe CMH-peptide. C'est une interaction spécifique.

Troisième phase :

C'est une phase de co-stimulation : l'interaction TCR-complexe CMH-peptide est insuffisante pour déclencher l'activation des LT, un signal de co-stimulation est donc indispensable. Les cellules dendritiques des organes lymphoïdes expriment les molécules CD80, CD86 et CD40 à leurs surfaces. CD28, exprimé à la surface de LT reconnaît les molécules CD80/CD86 et permet une signalisation qui induit l'expression de CD40 – ligand à la surface du LT. Le CD40L se lie au CD40 à la surface de la CPA. Cette liaison induit une augmentation de l'expression CD80/CD86, permettant de renforcer le signal de co-stimulation induit par CD28. D'autres molécules de co-stimulation sont alors exprimées à la surface de la CPA. Une boucle positive d'activation du LT est ainsi obtenue permettant une forte prolifération des LT spécifiques de l'antigène. Un rétrocontrôle est nécessaire afin d'empêcher la prolifération incontrôlée des LT.

Quatrième phase :

La cellule T synthétise l'IL-2 et son récepteur. Cela induit la prolifération des LT au repos ainsi que leur division cellulaire. Le ligand alternatif de CD80/86, CTLA-4 est exprimé. Des récepteurs inhibiteurs vont tempérer l'activation des LT, ce qui va induire à terme une baisse de production de l'IL-2.

Lymphocytes B

Il existe deux types de LB :

- Les plasmocytes qui sont des cellules sécrétrices d'anticorps.
- Les LB mémoires, qui ne sécrètent pas d'anticorps mais répondent rapidement si l'antigène est réintroduit.

Leurs récepteurs, B Cell Receptor (BCR) ne reconnaît qu'un seul ligand.

Réponse humorale

Lors de la réponse humorale primaire, les cellules B rentrent en contact pour la première fois avec l'antigène protéique dont elles sont spécifiques. La différenciation de plasmocytes est activée. Les immunoglobulines M (IgM) sont principalement produites. Vont apparaître ensuite des IgG de même spécificité. Ce sont tous deux anticorps de différents isotypes. IgM a une faible affinité aux antigènes tandis que les IgG sont des anticorps à haute affinité.

La réponse humorale secondaire est observée lors du 2^{ème} contact avec l'antigène protéique. Elle met en jeu les cellules B mémoires : la période de latence est courte, la réponse plus rapide et de plus grande intensité. Les IgG sont secrétées en plus grand nombre que lors de la réponse humorale primaire.

Il existe deux types d'immunité humorale : l'immunité humorale vis-à-vis des antigènes thymo-dépendants et des antigènes thymo-indépendants.

Lors de la réponse humorale vis-à-vis d'antigènes thymo-dépendants, les LB migrent vers les organes lymphoïdes secondaires et coopèrent avec les LT CD4+ TH2 spécifiques du même antigène. Les LB présentent l'antigène protéique sous forme peptidique au LT. Le LT activé exprime le CD40L et envoie un signal via CD40L-CD40. Sous l'action des LT, les LB se multiplient et génèrent un centre germinatif au sein duquel la réponse humorale va mûrir : trois phénomènes s'y déroulent :

- Le « switch » : les LB se transforment en cellules productrices IgM puis commutent en cellules porteuses d'IgG :
- L'hypermutation somatique : des mutations ponctuelles vont permettre de sélectionner les LB qui auront une meilleure affinité pour l'antigène, afin d'obtenir des anticorps plus efficaces et des cellules mémoires plus spécifiques si une deuxième infection se révèle.
- La mémorisation de la réponse, qui va générer des LB mémoires.

Lors de la réponse humorale antigènes thymo-indépendants : les antigènes non protéiques stimulent la production d'anticorps, sans participation des lymphocytes T. Elle met en jeu des antigènes thymo-indépendants de type 1 : les antigènes TI 1 et les antigènes TI 2.

Les TI 1 induisent la prolifération des LB. A haute concentration, ce sont des activateurs polyclonaux des LB ce qui permet de les activer indépendamment de leur spécificité antigénique. Les TI 2 inactivent les cellules B immatures.

La réponse des anticorps aux antigènes TI 1 et 2 est faible, et la sécrétion d'IgM est prédominante. Il n'y a pas de formation de LB mémoire.

2.6.1.2 Les cellules immunitaires dans la maladie de Behçet

On retrouve un taux anormalement élevé de neutrophiles dans l'infiltrat vasculaire des patients atteints de la maladie de Behçet.

Les cytokines pro-inflammatoires secrétées par les LT comme le TNF α , l'IL-8, l'IFN γ retrouvés à un taux plus élevé que la normale chez les patients atteints de la maladie de Behçet jouent un rôle dans le recrutement des neutrophiles. L'IL-17, produite par les LTh17 permettent le recrutement des neutrophiles vers les sites inflammatoires. Les neutrophiles ainsi activés vont produire l'IL-18, qui induit la production d'IFN γ . Un cercle vicieux se crée.

Des études ont démontré que les cytokines pro-inflammatoires produites par les LTh1 et LTh17 jouent un rôle dans la pathogénèse de la maladie.

En effet, les cellules dendritiques, qui jouent un rôle dans la maturation des LThelpers en LTh1, LTh2 ou LTh17 sont retrouvés à un taux élevé chez les patients atteints de la maladie de Behçet. On retrouve également un taux plus important de TNF α et d'IFN γ ainsi qu'un taux moins élevé d'IL-4 dans l'humeur aqueuse des patients atteints de la maladie de Behçet. La production de cytokines produites par LTh17 est augmentée dans la phase active de la maladie, et une diminution de cette production s'observe lors des phases non-inflammatoires.

Le taux élevé d'IFN- γ et d'IL-17 retrouvés dans le sang périphérique des patients, notamment ceux atteints d'uvéïtes suggèrent que LTh1 et LTh17 sont impliqués dans l'activité inflammatoire (36,37).

2.6.2 Facteurs génétiques

2.6.2.1 Mutation du gène HLA-B5

La distribution géographique des patients affectés ainsi que leur haplotype HLA suggèrent un lien entre l'apparition de la maladie de Behçet et certains facteurs génétiques (38).

La maladie de Behçet est associée à la présence de l'antigène *HLA-B5*. En Allemagne, 48,3% des patients sont porteurs d'antigènes *HLA-B5* : dans ce pourcentage, 36,6% sont natifs d'Allemagne tandis que 66,4% sont d'origine

turque. Cependant, en Turquie la fréquence de ce gène se situe autour de 14%. La relation entre le gène *HLA-B5* et la maladie a été confirmée dans de nombreuses études. Du fait de son lien significatif avec l'apparition de manifestations oculaires, le gène *HLA-B5* est un marqueur de mauvais pronostic.

La maladie de Behçet est plus spécifiquement associée à la présence chez les patients de l'allèle *HLA-B51*. Le taux de patients porteurs de l'allèle *HLA-B51* est très élevé en Turquie (77%) et au Japon (57%), en comparaison avec la population caucasienne (13 à 59% selon les pays) : on peut donc supposer que ce gène est directement en lien avec la maladie. De nombreuses études ont démontré que *HLA-B51* est l'allèle le plus prévalent chez ces sujets. La présence de *HLA-B51* augmente le risque de développer une maladie oculaire.

L'allèle *HLA-B5101* (un parmi les 34 variables alléliques de *HLA-B51*) est retrouvé chez la majorité des patients, notamment dans les formes les plus sévères. On retrouve également fréquemment l'allèle *HLA-B5108* (2,10,24).

Le lien entre la présence de *HLA-B51* et la pathogénèse est toujours inconnu. *HLA-B51* présente probablement un antigène endogène aux lymphocytes cytotoxiques qui activent la cascade des cytokines (39).

2.6.2.2 Autres gènes

D'autres gènes tels que les *MICA* (allèles A6 et A9), *PERB*, *ORC*, *NOB* et *TNF-1031C*, tous localisés près de *HLA-B* semblent prédisposer à la maladie.

Les cellules NK font partie de la famille des lymphocytes granuleux. Elles produisent des cytokines (IFN γ , l'IL-3 et l'IL-4) et stimulent les macrophages. Elles présentent à leur surface deux types de récepteurs : inhibiteurs et activateurs de cytotoxicité. Un des ligands de ces récepteurs activateurs est le produit du gène fonctionnel *MICA*, localisé sur le chromosome 6 et retrouvé entre les gènes *du TNF* et de *HLA-B*. Il est exprimé par toutes les cellules mais surexprimé par les cellules soumises à un stress métabolique ou cellulaire.

Une forte association entre l'allèle du gène *MICA*, l'allèle du *TNF* et la maladie de Behçet a été démontrée (24).

Le polymorphisme d'autres gènes localisés en dehors de la région du CMH est également susceptible de jouer un rôle dans la pathogénèse, notamment le facteur V, la molécule d'adhésion ICAM, et le facteur de synthèse d'oxyde nitrique (24).

2.6.3 Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux potentiellement impliqués dans la pathogénèse sont nombreux et variés. Les agents infectieux peuvent être viraux, bactériens, liés à la présence de la protéine de choc thermique HSP, au stress oxydatif ou à l'oxyde nitrique.

2.6.3.1 Infections bactériennes

Un lien entre apparition de la maladie et infection bactérienne fut évoqué très tôt par Adamantiades. Le « Behcet's Disease Research Comittee of Japan » a rapporté des symptômes de la maladie deux semaines après que les patients aient été en contact avec des bactéries streptococciques : *Streptococcus (S) sanguis*, *S. pyogenes*, *S. faecalis* et *S. salivarius*.

De nombreux antigènes streptococciques ont été découverts dans les muqueuses buccales. *Streptococcus sanguis* joue probablement un rôle dans l'étiologie de la maladie de Behçet. Un taux important de *S.sanguis* est retrouvé chez les patients atteints d'ulcères oraux et l'incidence semble notamment plus élevée chez les sujets ayant une hygiène buccale déficiente. Un taux élevé d'anticorps anti-streptococciques a été découvert dans les muqueuses buccales. Une hyperréactivité aux streptocoques a été démontrée.

Les antigènes streptococciques sont stimulés par la production de cytokines inflammatoires telles que l'IL1, IL-6, IL-8, les IFN γ et les TNF α . De plus, l'activation des neutrophiles apparaît comme corrélée à la proportion de *S.sanguis* dans la flore orale. L'augmentation du taux d'Immunoglobuline A (IgA), de la protéine de choc thermique (HSP) a été également rapportée (10).

2.6.3.2 Infections virales

Des études ont isolé l'herpès simplex virus HSV-1 dans les ulcères oraux des sujets atteints de la maladie de Behçet. Un taux élevé d'anticorps anti-HSV-1 est retrouvé chez ces personnes. Le mécanisme pathogénétique majeur est lié à l'activation et à la dérégulation de cellules immunes et à l'hyperactivité des neutrophiles et des cellules NK. Le résultat principal de ce dérèglement est une surproduction de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF α , l'IL-1 β , l'IL-6 et l'IL-17. Cependant, l'absence d'efficacité des thérapeutiques anti-herpétiques sur l'évolution de la maladie rend peu plausible l'hypothèse sur un lien significatif entre virus de l'herpès et ulcères oraux dans la maladie de Behçet (40).

2.6.3.3 Protéines de choc thermique

Les protéines de choc thermique HSP sont un groupe de protéines intracellulaires qui transportent d'autres protéines intracellulaires dénaturées à cause de conditions de stress comme une infection, une hypoxie, un traumatisme ou une prise de toxiques.

Les HSP sont des antigènes candidats potentiellement initiateurs de l'apparition de la maladie de Behçet ou de ses poussées.

Des études ont démontré que HSP 60 et HSP 65 stimulent la prolifération des lymphocytes chez les patients atteints de la maladie de Behçet. Ils accroissent l'activité des neutrophiles. HSP 60 joue également un rôle de signal de danger pour le système immunitaire, permettant la libération rapide des cytokines inflammatoires.

On retrouve dans les tissus infectés un taux important de lymphocytes T ainsi qu'une surexpression de HSP 65. Les HSP produites par *S. sanguis* montrent une homologie avec les HSP humaines. Celles-ci stimulent la prolifération des lymphocytes T activés. Une augmentation de la réponse aux cellules T et B contre les antigènes HSP a été observé dans plusieurs ethnies atteintes de la maladie de Behçet. Cette réponse peut entraîner secondairement, par réaction croisée, l'augmentation du nombre des lymphocytes T autoréactifs vis-à-vis des HSP humaines.

Une régulation modifiée de l'expression de HSP, stimulant les clones réactifs de HSP 60, enclenche la prolifération d'antigènes locaux qui augmentent le nombre de réactions inflammatoires. Une réactivité croisée des anticorps anti-HSP contre les antigènes épithéliaux oraux et antigènes rétiniens peut apparaître (41,42).

2.6.3.4 Stress oxydatif

Les espèces réactives oxygénées (ROS) produites par les neutrophiles ont probablement un lien avec la pathogénèse de la maladie de Behçet. En effet, la production de malondialdéhyde est augmentée tandis que la glutathion peroxydase, la superoxyde dismutase et les catalases voient leurs taux diminuer dans la maladie de Behçet.

La production d'anions superoxyde O_2^- et l'augmentation du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 induisent la formation de radicaux libres OH et la production de malondialdéhyde. Cela provoque une augmentation de la production des ROS notamment lors de la période d'exacerbation de la maladie. A ce stade de la maladie, les neutrophiles sont plus vulnérables aux attaques oxydatives.

Les lymphocytes T activés provoquent également une production plus importante de NO, O_2^- , eau oxygénée H_2O_2 et de OH (42).

2.6.3.5 Oxyde nitrique

La maladie de Behçet est caractérisée par une dysfonction des cellules endothéliales. L'oxyde nitrique (NO) est un radical libre d'oxygène produit par les cellules endothéliales stimulées par une infection ou une inflammation provoquée par les IFN, les cytokines ou les endotoxines. NO est un médiateur important de l'inflammation de l'uvéa. La concentration de NO augmente dans la maladie de Behçet et est associée à l'activité inflammatoire. Chez les patients atteints d'uvéites, le taux de NO dans l'humeur aqueuse est élevé. L'homocystéine, élevée dans la maladie de Behçet, améliore la synthèse de NO dans les cellules endothéliales et induit l'expression de radicaux libres d'oxygène.

Les cytokines inflammatoires et pro-inflammatoires induisent l'expression de VEGF. Les VEGF régulent la synthèse de NO dans les cellules endothéliales induisant une large production de NO. L'augmentation de l'oxyde nitrique a été rapportée au cours de la maladie de Behçet, dans le sérum, les érythrocytes, le liquide synovial et l'humeur aqueuse.

2.6.3.6 Conclusion

L'hypersensibilité des lymphocytes T aux antigènes joue un rôle important dans la pathogénèse. L'activation des monocytes subséquents à l'activation des lymphocytes T via les interactions entre CD40L et CD154 ainsi que la production d'IFN γ et de TNF α permet la production d'IL 12. (42).

Un modèle physiopathologique a donc été pensé (Figure 9).

La maladie est caractérisée par une infiltration de lymphocytes et de neutrophiles dans les organes touchés. Des antigènes d'origine virale (HSV) ou bactérienne (streptococciques) activent, après leur prise en charge par les CPA, une réponse des LTh1 et des LTh17. Cela accroît de manière excessive le taux de monocytes sanguins et stimule l'expression des HSP et MICA par des cellules épithéliales et endothéliales. Cette augmentation survient chez un hôte génétiquement prédisposé, qui sur-exprime HLA B51. Les monocytes sécrètent des cytokines notamment l'IL-8, IL-1, IL-18 et le TNF α , ce qui permet le recrutement des neutrophiles intra-tissulaires. L'hyper-expression de MICA contribue également au recrutement des neutrophiles sanguins dans les tissus. Ceux-ci vont être activés et provoquer les premières lésions tissulaires.

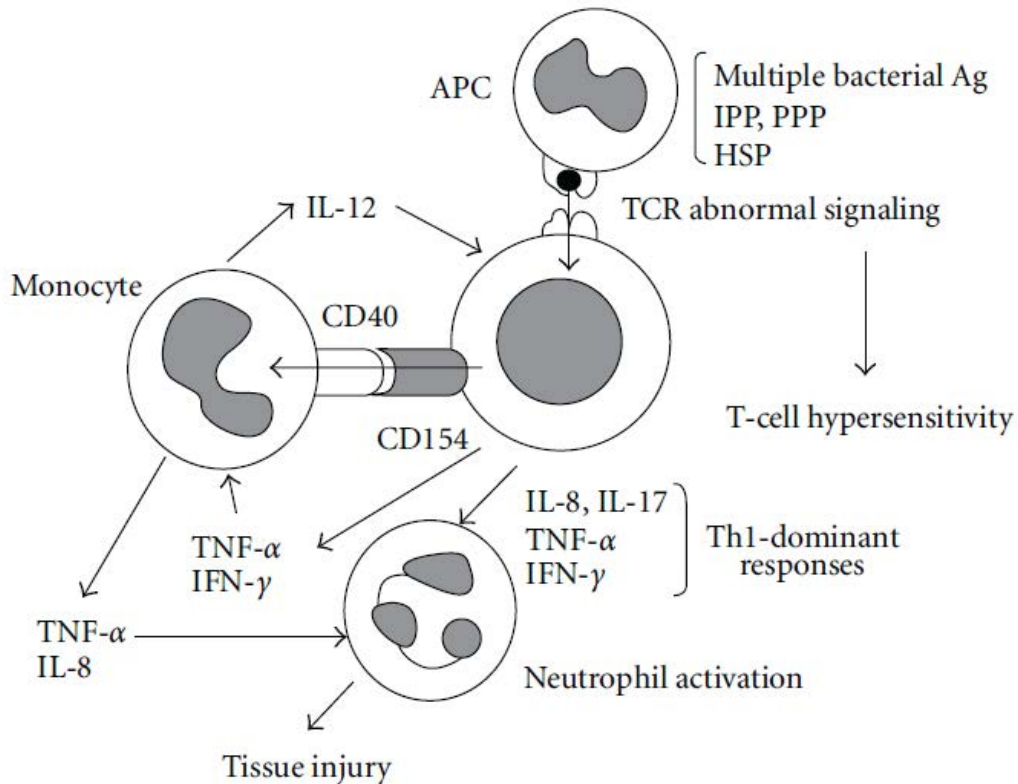


Figure 9 : Schéma de pathogénèse. AG: antigène, APC: antigen presenting cells, IPP: isoprenyl pyrophosphate, PPP: prenyl pyrophosphate, TCR: T-cell receptor ; Th1 : T-helper cells type 1 (42).

Lors de la seconde étape se développe une réponse T cytotoxique dirigée contre les cellules exprimant les HSP, contre le peptide formé par l'association HLA-B51-MICA et contre l'antigène S. Cela crée une réactivité croisée. Les lymphocytes T secrètent des cytokines, ce qui va permettre le recrutement des neutrophiles. La réponse inflammatoire et immunitaire va donc s'amplifier et permettre la production d'auto-anticorps et l'accroissement des lésions tissulaires. L'augmentation de la concentration en NO inhibe la migration des neutrophiles, ce qui aide également à la persistance des lésions (41). Le tableau ci-dessous (tableau I) récapitule les médiateurs impliqués dans l'inflammation de la maladie de Behçet.

Tableau I : Tableau récapitulatif des médiateurs de l'inflammation dans la maladie de Behçet.

| Médiateurs | Actions biologiques | Action dans la maladie de Behçet |
|---------------------------|---|---|
| Heat Shock Protein | Active les LT CD4+ | Les anticorps contre les HSP 60 et 65 sont capables de faire des réactions croisées avec les antigènes rétinien |
| Stress oxydatif | Active la fonction neutrophile et la phagocytose | Produit de manière excessive des anions superoxydes, des radicaux hydroxyles et du malondialdehyde |
| NO | Neurotransmetteur gazeux | Médiateur de l'inflammation de l'uvée |
| Neutrophiles et monocytes | Produisent les cytokines pro inflammatoires et activent la production d'oxygène | Hyperproduction de neutrophiles, augmentent le nombre de globules blancs, activent les monocytes |

Une meilleure caractérisation de la pathogénèse et des mécanismes cellulaires impliqués permettront dans le futur de développer des immunothérapies plus spécifiques et moins toxiques.

3. Les traitements

Dans cette thèse ne sont abordés que les traitements des manifestations cutanéomuqueuses et des manifestations ophtalmologiques. Sont exclus les traitements des autres manifestations de la maladie de Behçet.

La maladie de Behçet est complexe et difficile à diagnostiquer, avec des manifestations cliniques multiples. Il n'y a à ce jour aucun traitement qui permet de guérir de la maladie. De nombreuses thérapeutiques sont encore à l'étude afin d'instaurer des thérapies qui soient le plus efficace possible, avec le minimum d'effets secondaires.

Les traitements sont généralement spécifiques aux symptômes de la maladie.

Traiter la maladie requiert une approche multidisciplinaire. Bien que plusieurs modalités thérapeutiques variées soient employées pour la maladie de Behçet, les résultats ne sont pas totalement satisfaisants.

Un traitement bien adapté permet de réduire le taux de cécité de 75% à 20%.

La stratégie thérapeutique habituelle consiste à traiter par une corticothérapie à forte dose en première intention. Si le résultat n'est pas satisfaisant d'autres immunosuppresseurs peuvent alors être associés. D'autres thérapies peuvent également contrôler les symptômes de la maladie comme les IFN et les anti-TNF α . (Figure 10) (43).

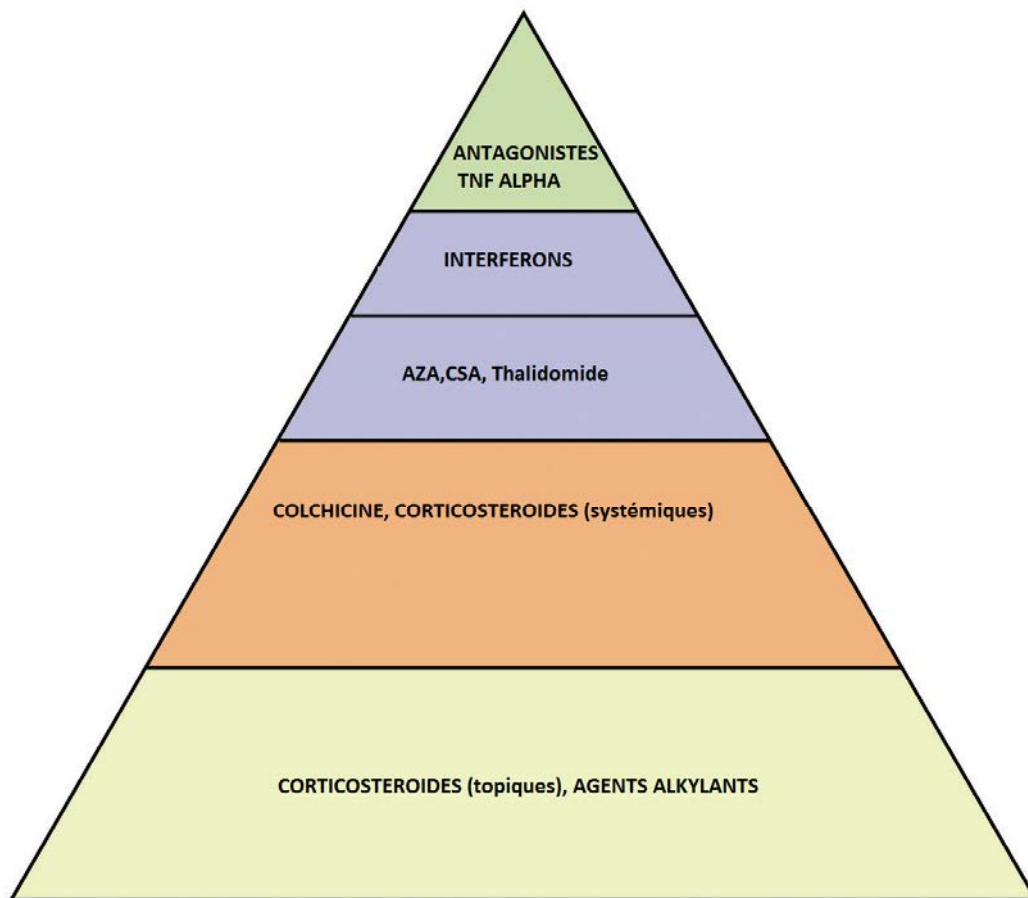


Figure 10 : Approches thérapeutiques de la maladie de Behçet.

3.1 Immunosuppresseurs

3.1.1 Corticostéroïdes

3.1.1.1 Mécanisme d'action

Les corticoïdes se fixent sur leurs récepteurs intracellulaires sous forme inactive dans le cytoplasme cellulaire. Une fois fixés, ils s'activent et migrent dans le noyau pour induire la formation de protéines comme la lipocortine. Cette dernière joue un rôle dans l'action anti-inflammatoire des corticoïdes : elle inhibe la phospholipase A2 et donc la synthèse de prostaglandine et de

leucotriène. Les corticostéroïdes inhibent la transcription de cytokines pro-inflammatoires, diminuent le taux d'acide arachidonique par la synthèse de lipocortine et inhibent l'expression des molécules d'adhésion. La cible principale des corticostéroïdes sont les macrophages. Ils ont un rôle anti-inflammatoire : en empêchant la présentation de l'antigène aux lymphocytes, ils inhibent la prolifération et la production des LT et LB. La production d'IL-5 et d'IL-6 est de ce fait diminuée (44).

3.1.1.2 Utilisation

Les corticoïdes sont les médicaments les plus utilisés dans la maladie de Behçet, et peuvent s'utiliser en monothérapie ou combinés à d'autres immunosuppresseurs. Il existe différentes formes de corticoïdes, les plus employés étant la prednisone et la prednisolone. L'AMM dans l'indication « uvéites antérieures postérieures sévères » a été obtenu pour la prednisone, la prednisolone, la méthylprednisolone et le dexaméthasone.

Ils sont utilisés soit sous forme topique, soit sous forme systémique.

Les formes topiques

Sous forme topique, ils permettent de diminuer la durée des poussées oculaires et de réduire les épisodes inflammatoires aigus: l'inflammation du segment antérieur de l'œil est rapidement maîtrisée et cette thérapie suffit généralement à traiter les uvéites antérieures isolées. Le traitement topique des uvéites peut s'effectuer sous la forme de collyre en solution ou suspension : prednisolone 0.5%, triamcinolone 0,05-0,5%, betaméthasone 0,1%. La posologie est d'une goutte dans l'œil toutes les heures en traitement des affections aiguës sévères, puis 4 à 6 fois par jour pendant 7 jours. Associés à un mydriatique comme la scopolamine, ils préviennent la formation de synéchies postérieures. On les trouve également sous forme de pommade à appliquer le soir, ce qui permet de prolonger le contact avec la surface cornéenne grâce à la viscosité du produit. Si l'uvéite antérieure n'est pas contrôlée par ce traitement local, la prise orale de prednisone peut devenir nécessaire.

Afin de traiter les ulcères génitaux, une crème peut être appliquée une fois par jour sur les parties génitales pour soulager et aider à la cicatrisation des lésions.

Des bains de bouches comme le clobetasol, à utiliser 5 fois par jour et à ne pas avaler sont prescrits pour les ulcères muqueux.

Des injections intralésionnelles sont également possibles pour soigner les ulcères profonds et importants (24,27).

🚩 Les formes systémiques.

Sous forme systémique, des doses plus élevées sont utilisées, notamment pour les poussées inflammatoires postérieures de l'œil ou pour les panuvéites. Pour obtenir un effet anti-inflammatoire rapide, des bolus intra-veineux de méthyprednisolone sont injectés en dose unique ou pendant 3 jours (43,45). Il existe deux types d'injections ophtalmiques : l'injection sous conjonctivale qui libère le médicament à proximité de l'œil et l'injection postérieure sous-ténonienne où le produit se place derrière l'œil. L'absorption du médicament est limitée par la sclère qui empêche le produit d'atteindre correctement la zone inflammatoire.

Les corticostéroïdes sont également utilisés sous forme orale à la dose de 5 à 10 mg par kg et par jour pour réduire les aphasies sévères et éviter les complications telles que les synéchies.

Combinés avec la cyclosporine A, leurs effets sont améliorés.

Malheureusement, cette thérapie provoque de nombreux effets indésirables, empêchant le traitement de longue durée.

3.1.1.3 Effets indésirables

De nombreux effets secondaires sont liés à la prise de corticoïdes, favorisés par une prise prolongée.

Les effets secondaires indésirables de la corticothérapie sont nombreux :

- Des modifications de l'apparence de la peau : acné, mauvaise cicatrisation des plaies.
- De la rétention d'eau : œdèmes touchant particulièrement les membres inférieurs, les chevilles et les pieds. Pour éviter ce déséquilibre électrolytique, un régime pauvre en sel et une supplémentation en potassium sont recommandés.
- Des désordres gastro-intestinaux : les effets secondaires des corticoïdes incluent une augmentation de l'appétit et des troubles digestifs tels que nausées, gastrite, ulcères de l'estomac et perforations intestinales.
- Des problèmes osseux : déminéralisation osseuse et ostéonécroses. A long terme, elle provoque également une ostéoporose avec un risque important de fracture. Une supplémentation en vitamine D et calcium est recommandée.
- Le syndrome de Cushing : il associe une importante prise de poids et une modification de la répartition des graisses, responsable d'une obésité

facio-tronculaire. D'autres manifestations comme un retard à la cicatrisation, des vergetures, des ecchymoses et des mycoses peuvent être associées (46).

- Des problèmes oculaires : cataracte et glaucome.
- Des troubles psychiques : des maux de tête peuvent être le symptôme d'une augmentation de la pression intracrânienne associée à la prise de corticoïdes. Des troubles du sommeil, des variations de l'humeur, de l'excitation, de l'agitation, de la nervosité, une insomnie, de l'irritabilité, des hallucinations, une dépression ou de l'agressivité peuvent se produire. Les corticoïdes sont donc contre-indiqués chez les personnes souffrant de troubles psychiatriques.
- L'arrêt des thérapeutiques corticoïdes doit se faire à posologie progressivement décroissante en raison des risques de rechutes et de survenue possible d'un syndrome de sevrage, appelé « épargne cortisonique » entraînant malaise, douleurs articulaires et musculaires ainsi que perte d'appétit.

De récentes études ont démontré qu'une monothérapie par corticoïdes n'est pas suffisante pour contrôler la maladie de Behçet, car des poussées inflammatoires peuvent survenir lors de la diminution des corticostéroïdes. Cependant, cette diminution de dose est obligatoire, les risques d'un traitement prolongé par corticoïdes étant bien réels (47). On les utilise donc préférentiellement en association avec des antimétabolites (comme l'azathioprine (AZA)) ou des inhibiteurs de calcineurines (la ciclosporine A (CSA)) ou encore avec des agents alkylants (comme le chlorambucil ou le cyclophosphamide) (45).

3.1.2 Inhibiteurs de calcineurines : ciclosporine A et tacrolimus

3.1.2.1 Mécanisme d'action

La calcineurine stimule l'activité de différents facteurs de transcription qui interviennent dans la synthèse de l'IL-2. Les inhibiteurs de calcineurine, la ciclosporine A (CSA) et le tacrolimus, inhibent cette synthèse. Ces deux agents immunosuppresseurs se lient à une protéine, nommée FK binding protein pour le tacrolimus, ou à la cyclophiline pour la CSA. Le complexe ainsi formé bloque l'activité de la calcineurine en inhibant son action phosphatase. L'inhibition de cette activité va permettre de bloquer l'activation du facteur nucléaire de transcription NF-AT nécessaire à l'expression du gène codant pour IL-2,

empêchant ainsi la prolifération des lymphocytes T ainsi que la sécrétion des cytokines dont IL-4, IL-5 et IFN γ (48).

3.1.2.2 Utilisation

Dans la plupart des pays, la CSA est la seule thérapie ayant l'AMM pour traiter les manifestations oculaires de la maladie de Behçet.

Elle est parfois utilisée en seconde intention. Elle permet de préserver la vision et de diminuer les récurrences de poussées inflammatoires ainsi que la sévérité de ces poussées. Elle est utilisée à la dose de 5 à 10 mg par kg en bolus intraveineux. Une étude démontre qu'à 5 mg/kg, elle réduit les inflammations de manière plus importante qu'un bolus d'intraveineux de cyclophosphamide.

Combinée avec l'azathioprine (AZA) la thérapie est plus efficace. En effet, l'AZA prévient la progression et la récurrence des manifestations oculaires (45).

Elle permet également de réduire la fréquence de lésions cutanées et aphteuses par voie intraveineuse (IV) (4mg/kg/jour) ou par voie orale (6 à 8 mg/kg/jour). Les résultats sont immédiats mais ne semblent pas se maintenir dans le temps.

Sa toxicité reste un problème et certains patients sont réfractaires à la CSA.

Quant au Tacrolimus, ou FK506, il est utilisé hors AMM. Il est prescrit à la dose de 0,05 à 0,15mg/kg/j par voie orale ou intraveineuse et ne doit jamais être utilisé en association avec la ciclosporine : son mécanisme d'action étant sensiblement le même, l'association induit de nombreux effets indésirables. Le FK506 permet de traiter les uvéites sévères et de maintenir l'acuité visuelle. En raison de ses nombreux effets indésirables, il est surtout utilisé lorsque le patient est réfractaire aux autres traitements (49).

3.1.2.3 Effets indésirables

Le CSA et le tacrolimus ont de nombreux effets indésirables, qui sont sensiblement les mêmes.

De nombreux effets indésirables sont liés à la voie intraveineuse : une douleur et une gêne au site d'injection peuvent se produire. Une asthénie, de la fièvre, des réactions allergiques et anaphylactiques ont également été observées.

Les principaux effets indésirables associés à l'administration de la ciclosporine observés dans les essais cliniques sont dose-dépendants et sensibles à la réduction de dose.

Comme pour la plupart des immunosuppresseurs le risque de survenue d'infections virales, bactériennes, fongiques ou parasitaires est élevé. Les maladies infectieuses préexistantes peuvent s'aggraver. Des cas graves mais fatals ont été rapportés.

L'administration orale est associée à une incidence plus faible d'effets indésirables que l'administration intraveineuse.

Peuvent survenir :

- Des problèmes cardiaques : coronaropathies ischémiques ou tachycardies.
- Des affections hématologiques : les patients sont fréquemment atteints d'anémie, de leucopénie et de thrombocytopénie.
- Des manifestations neurologiques : tremblements, céphalées, insomnies ainsi que troubles de la conscience. C'est pourquoi ils sont contre-indiqués chez les patients présentant déjà des manifestations neurologiques.
- Des problèmes gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées
- Des affections oro-laryngo-pharyngées : des acouphènes peuvent se manifester.
- Des troubles de la vue
- Des problèmes rénaux : la CSA doit être utilisée avec précaution en raison de sa néphrotoxicité. La concentration plasmatique doit être surveillée et la posologie adaptée à la fonction rénale.
- Des troubles du métabolisme hyperglycémies, hypomagnésies, hyperkaliémies, hyperuricémies sont des effets indésirables fréquents.
- Des affections cutanées : prurits, rash cutanés et acnés.
- Des affections musculo-squelettiques et systémiques : la prise de ces deux produits peut amener à des arthralgies, crampes musculaires et douleurs des membres.
- Des tumeurs malignes : le risque de développer une tumeur maligne comme un syndrome prolifératif ou un cancer cutané est accru par la prise de tacrolimus.
- Des problèmes vasculaires : l'hypertension est très fréquente chez les patients recevant ce type de traitement. Des hémorragies et accidents thromboemboliques peuvent également survenir (50).

3.1.3 Azathioprine

3.1.3.1 Mécanisme d'action

L'azathioprine (AZA) est un anti-métabolite dont le mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé : il inhibe probablement la prolifération lymphocytaire et agit sur la synthèse de certaines cytokines dont l'IL-2. Il inhibe également la synthèse de purines et par conséquent, la synthèse d'ADN et d'ARN.

L'AZA a un effet cytotoxique sur l'ensemble des cellules sanguines.

3.1.3.2 Utilisation

L'AZA est utilisée hors AMM dans le traitement des patients atteints de la maladie de Behçet. Elle est utilisée dans les manifestations oculaires de la maladie de Behçet afin de préserver la vision et diminuer les récurrences des poussées inflammatoires. Plusieurs études démontrent qu'à la dose de 2.5 mg/kg par voie orale, l'AZA stabilise l'acuité visuelle et diminue l'incidence, la fréquence et la sévérité des poussées. Elle permet également de diminuer les hypopions (11,14). Elle est utilisée à cette dose en première ligne comme agent épargneur de corticoïdes. Cependant, son efficacité se restreint aux uvéites postérieures, aux panuvéites ainsi qu'aux formes sévères d'uvéites.

Des études ont démontré que les patients sous AZA avaient un meilleur pronostic visuel et moins de risques oculaires, notamment lorsque le traitement débute dans les deux premières années de la maladie (47).

Elle est également utilisée à la même dose dans le traitement des ulcères oraux et génitaux et permet de diminuer les doses de corticoïdes. C'est une thérapie alternative à la CSA, et son efficacité est améliorée lorsqu'elle est combinée avec la CSA.

Trois mois sont nécessaires avant d'observer les effets positifs du traitement (43,45,46).

3.1.3.3 Effets indésirables

Les effets secondaires indésirables de l'AZA sont relativement fréquents :

- Toxicité hématologique : cet effet indésirable est très fréquent. La diminution de la production de cellules sanguines par la moelle osseuse peut entraîner des infections sévères, des saignements et des ecchymoses.

- Infections : chez les sujets transplantés, le risque d'une diminution de la résistance aux infections est très important.
- Problèmes gastro-intestinaux : des nausées sont fréquemment observées chez les patients sous AZA (23,51).

3.1.4 Colchicine

3.1.4.1 Mécanisme d'action

La colchicine est un alcaloïde anti-inflammatoire qui inhibe la polymérisation de la tubuline. La tubuline est une protéine constituante des microtubules. Elle dirige la polymérisation ou la dépolymérisation de ces microtubules. La fonction de ces dernières est d'organiser les structures mitotiques. Les microtubules contrôlent la migration des cellules notamment des neutrophiles responsables de l'inflammation. La colchicine, par son activité anti-mitotique, empêche la polymérisation de la tubuline et de ce fait bloque la migration des neutrophiles à l'origine de son effet anti-inflammatoire (52).

3.1.4.2 Utilisation

La colchicine a obtenu l'AMM dans l'indication « maladie de Behçet » en 1995 (53). Elle est fréquemment utilisée en première ligne dans les traitements des manifestations muco-cutanées, notamment dans les dermatoses et pour les érythèmes noueux. La posologie usuelle est de 1 à 2 mg par jour par voie orale. On l'utilise également en association avec des immunosuppresseurs tel que l'AZA en cas d'ulcères génitaux sévères (11). Elle est largement utilisée dans les cas d'aphtes récurrents et permet une nette diminution de la fréquence de l'aphtose buccale et génitale. Toutefois, son efficacité sur la prévention des ulcères buccaux n'a pas pu être démontrée dans une étude en double aveugle, randomisée et contrôlée *versus* placebo. Cette étude a par contre montré l'efficacité de la colchicine dans le traitement des ulcères génitaux (27).

Elle peut être utilisée en association avec la CSA afin de diminuer les récurrences des poussées inflammatoires oculaires mais son efficacité seule n'a pas été démontrée (47).

3.1.4.3 Effets indésirables

Les effets indésirables de la colchicine sont surtout gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et cutanées. Une urticaire ou

des éruptions cutanées peuvent apparaître. Une dépression médullaire est également possible chez les patients traités par colchicine (23,54).

La marge thérapeutique est étroite et il n'existe pas à ce jour d'antidote en cas de surdosage. Depuis 2013 l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) rappelle la nécessité de respecter les contre-indications de la colchicine, notamment chez le sujet insuffisant rénal ou hépatique ou en cas d'association avec des macrolides. Elle rappelle également la nécessité de consulter en cas d'apparition des symptômes de surdosage : diarrhées, nausées, vomissements. Dans ce cas, les posologies doivent être alors diminuées ou le traitement arrêté (54,51).

3.1.5 Agents alkylants

3.1.5.1 Mécanisme d'action

Les agents alkylants interfèrent avec la réplication d'ADN et empêchent la prolifération des lymphocytes.

La première étape de leur action est de se lier de manière covalente avec les acides nucléiques de la cellule, notamment avec les nucléotides de la chaîne d'ADN. Une réaction d'ionisation va ensuite entraîner la formation d'un ion carbone, très instable, qui se combine à un solvant ou à un agent nucléophile comme un anion ou un sulfide. Les agents alkylants sont la plupart du temps bi-fonctionnels : ils réagissent avec deux nucléotides. La formation d'un pont intra ou inter-caténaire inhibe la transcription et la réplication de l'ADN amenant à la rupture de la chaîne d'ADN. L'alkylation intervient généralement au moment de la réplication : le blocage de la mitose est responsable de l'apoptose des cellules.

Les agents alkylants induisent également une myélosuppression touchant principalement le système lymphocytaire et agissent sur la réponse immunitaire à médiation cellulaire et humorale. Ils inhibent les fonctions des LT CD4+ et CD8+ et la synthèse d'anticorps.

Il existe plusieurs types d'agents alkylants : les moutardes à l'azote, les nitroso-urées et le cisplatine. Le cyclophosphamide et le chlorambucil, utilisés dans la maladie de Behçet font partie de la famille des moutardes à l'azote. Activés par les cytochromes P450 hépatiques, ils produisent deux métabolites : la moutarde phosphoramidée, qui est l'agent alkylant, et l'acroléine (56,57).

3.1.5.2 Utilisation

Les agents alkylants sont des thérapies connues depuis de nombreuses années. Moins utilisées que les autres thérapies vues précédemment, ils sont utilisés hors AMM dans le traitement de la maladie de Behçet. Ils demeurent cependant encore des traitements de choix dans certains pays.

Le cyclophosphamide peut être prescrit à la posologie de 1 à 2,5 mg/kg/jour oralement, ou par voie intraveineuse à la dose de 0,75 mg/m² de surface corporelle tous les mois (58). L'injection par voie intraveineuse a démontré une efficacité à long terme dans le traitement des uvéites. Il peut être utilisé en association avec des corticoïdes systémiques mais est généralement utilisé en seconde intention à cause de ses nombreux effets secondaires.

Cependant le cyclophosphamide reste un choix raisonnable de thérapie lorsque les autres immunosuppresseurs n'ont pas été efficaces.

Le chlorambucil a été utilisé pendant longtemps en première intention à la dose de 0.1 à 0.2 mg/kg/ jour par voie orale pour traiter les mêmes symptômes que le cyclophosphamide. Cependant, son utilisation hors AMM est devenue désuète et très restreinte de par ses effets cancérigènes et myélo-toxiques (24,59).

3.1.5.3 Effets indésirables.

Tous les agents alkylants sont myélo-supresseurs. Des troubles hématologiques (neutropénie, thrombopénie, anémie) peuvent survenir mais sont réversibles à la diminution des doses ou à l'arrêt du traitement. Ces médicaments peuvent également provoquer des troubles gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements. Un des principaux effets indésirables des agents alkylants est l'infertilité : après usage prolongé, une aménorrhée ou des troubles de la gamétogénèse sont possibles, parfois définitifs.

Leur association avec la ciclosporine ou le tacrolimus est fortement contre-indiquée en raison du risque d'immunodépression et de lymphoprolifération (60).

Les traitements conventionnels tels que les immunosuppresseurs donnent de bons résultats mais ne sont pas forcément toujours bien tolérés. De plus, leur utilisation à long terme peut provoquer des dommages considérables pour la santé du patient. C'est pourquoi d'autres thérapies ont vu le jour.

3.1.6 Thalidomide

3.1.6.1 Mécanisme d'action

La thalidomide est un dérivé de l'acide glutamique. Son mécanisme d'action n'est pas complètement identifié, cependant son activité anti-inflammatoire, immunomodulatrice et anti-angiogénique est reconnue. Elle inhibe la chimiotaxie des lymphocytes et des neutrophiles, ayant ainsi une action anti-inflammatoire. Elle inhibe également la phagocytose des neutrophiles par les macrophages et apparaît comme un co-stimulateur des lymphocytes T. Ainsi, elle réduirait la production de TNF ou augmenterait la réponse cellulaire des lymphocytes T (61).

Par son action d'immunomodulation, elle diminue le taux de cytokines, TNF- α et IFN γ et accélère la dégradation de l'ARN. Elle agit ainsi sur la modulation de l'expression des protéines que l'on retrouve à la surface des leucocytes et sur les cellules épithéliales.

Elle a également une activité anti-angiogénèse (40,62).

3.1.6.2 Utilisation

La thalidomide fut retirée du marché pendant 4 décennies en raison de ses effets foeto-toxiques responsables de malformations chez les nouveaux-nés. Cependant, la Food and Drug Administration (FDA) l'a de nouveau approuvé en 2006 pour le traitement des myélomes multiples (61). La Haute Autorité de Santé (HAS) a considéré en 2015 que les patients atteints de la maladie de Behçet peuvent bénéficier d'une utilisation temporaire d'utilisation de la thalidomide dans le cadre du traitement de la maladie (63).

La thalidomide a démontré son efficacité dans les traitements des aphtes récurrents et des ulcères importants oraux où elle est prescrite à la dose de 200 à 400 mg/jour, par voie orale sur une période de 4 à 6 mois : 50% des patients sous thalidomide voient leurs ulcères aphteux complètement disparaître. L'effet est observé à partir de 4 semaines pour les ulcères oraux et 8 semaines pour les ulcères génitaux. On l'utilise également pour réduire les papulopustules (27).

Son emploi est déconseillé chez les patients atteints d'érythèmes noueux en raison des risques d'aggravation de l'érythème. L'effet persiste lorsque le traitement est maintenu mais disparaît dès la fin du traitement. Des récurrences sont possibles (64).

3.1.6.3 Effets indésirables et contre-indications

En raison de son effet tératogène, la thalidomide est contre-indiquée chez la femme enceinte et nécessite des précautions chez les femmes en âge de procréer.

Somnolence et constipation sont les effets indésirables les plus communs, se déclarant chez 1/3 des patients.

Elle peut également provoquer des neuropathies périphériques dans 21 et 50% des cas avec perte de sensibilité aux niveaux des extrémités (27).

Une neutropénie, des maux de têtes, des nausées, des œdèmes et des éruptions cutanées sont également possibles.

La thalidomide est habituellement utilisée avec précaution, en seconde intention en cas d'effets toxiques des autres médicaments ou de résistance (43).

3.2 Agents anti TNF alpha

De nouvelles thérapies pour lutter contre la maladie de Behçet sont utilisées depuis quelques années : les biothérapies.

Les biothérapies sont des traitements obtenus par génie biologique et regroupent la thérapie cellulaire, la thérapie génique et l'immunothérapie. Cinq anti-TNF α existent actuellement sur le marché : le certolizumab, le golimumab, l'infliximab, l'adalimumab et l'etanercept. Seuls deux anticorps : infliximab, adalimumab et une protéine de fusion, l'etanercept sont utilisés dans le traitement de la maladie de Behçet.

- Définition d'un anticorps.

Un anticorps est une glycoprotéine synthétisée par des plasmocytes en réponse à sa rencontre avec un antigène spécifique. Sa structure est composée de deux régions variables contenant ses sites de liaisons à l'antigène, appelés paratopes, et d'une région constante (Figure 11).

Ses paratopes reconnaissent les épitopes de l'antigène, permettant la fixation à l'antigène.

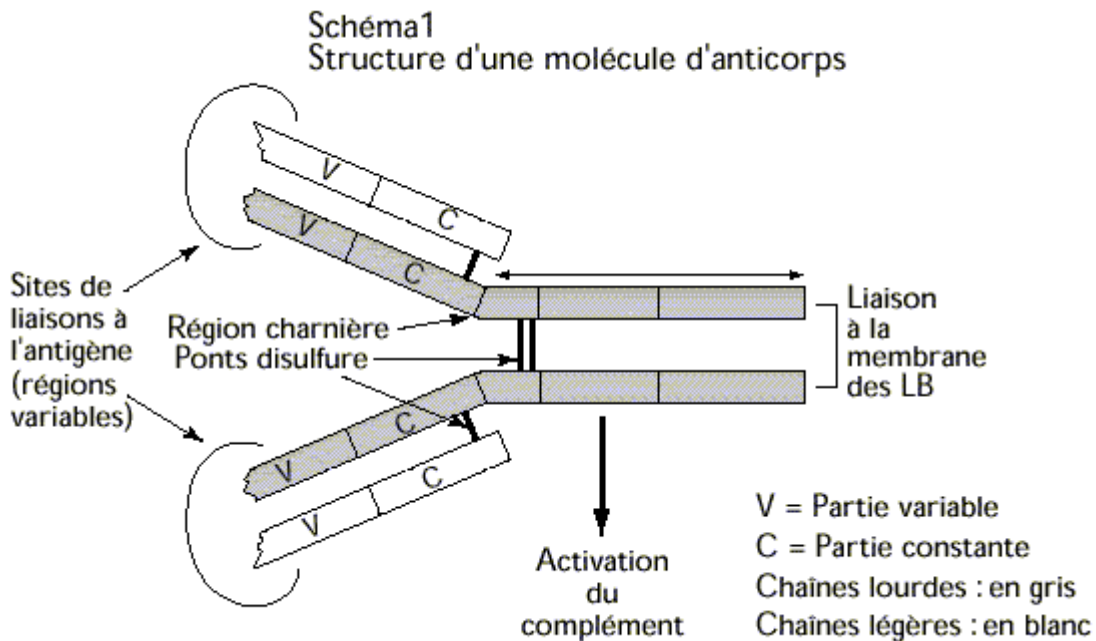


Figure 11 Structure d'un anticorps (65)

Il existe deux types d'anticorps :

- Les monoclonaux : leur séquence d'acides aminés est identique. Ils ne reconnaissent qu'un seul type d'épitope spécifique.
- Les polyclonaux : ils reconnaissent différents épitopes d'un antigène mais se lient à la même molécule cible.

Les anticorps peuvent être chimériques, c'est-à-dire génétiquement modifiés et obtenus par greffage des parties constantes d'origine humaine sur les parties variables d'un anticorps de souris.

Ils peuvent également être humanisés : ils sont alors produits par des souris transgéniques et contiennent une partie des gènes humains à l'origine des anticorps.

La nomenclature des biothérapies permet de mieux comprendre la nature des anticorps. La dernière syllabe est formée du terme « mab » (abréviation de « monoclonal antibody ») lorsque l'anticorps est monoclonal. L'avant dernière syllabe est « u » pour un anticorps d'origine humaine, « xi » pour un anticorps d'origine chimérique ou « zu » pour les anticorps humanisés. L'antépénultième syllabe indique la maladie ou le système visé : « vir » pour virale, « bac » pour bactérienne et « lim » pour immunitaire.

Les protéines de fusion sont quant à elles identifiées par le suffixe « cept » pour récepteur (66).

3.2.1 Mécanisme d'action

Les patients atteints de la maladie de Behçet présentent un taux plasmatique de TNF α et de récepteurs solubles TNF anormalement élevé, notamment chez les personnes atteintes d'uvéïtes.

Les anti-TNF α modulent les cellules T CD4+ chez les patients atteints d'uvéïtes au niveau du segment postérieur de l'œil (67).

L'expression du gène TNF α dans les macrophages est induite par un stimulus physique, chimique ou biologique, tel qu'une ischémie, un traumatisme, une irradiation, un virus, une bactérie, une tumeur, des cytokines telles que les IL-1 et IL-2 (68).

L'infliximab (Remicade®) est un anticorps monoclonal et chimérique dirigé contre le TNF α : il se lie avec une haute affinité à la membrane du TNF α et inhibe son activité. Il bloque ainsi l'inflammation provenant des cytokines.

L'adalimumab (Humira®) est un anticorps monoclonal humanisé contre le système immunitaire.

Etanercept (Enbrel®) est une protéine recombinante dérivée d'ADN et composée d'un récepteur soluble au TNF lié à la portion FC de l'immunoglobuline IG1 humaine. Lié au TNF α , il réduit la réaction inflammatoire (68,69).

3.2.2 Utilisation

Infliximab.

L'infliximab représente 90% des biothérapies utilisées dans la maladie de Behçet. Son utilisation est de plus en plus répandue au cours de ces dernières années et il est utilisé en parallèle aux thérapies usuelles. A la posologie de 5mg/kg il est administré par voie intraveineuse à 0, 2 et 6 semaines puis ensuite toutes les 8 semaines. La dose peut être augmentée jusqu'à 10mg/kg (59).

Une seule injection d'infliximab réduit de manière significative le nombre de cellules sécrétant le TNF α .

Il est indiqué chez les patients présentant des symptômes oculaires sévères : il permet le contrôle de l'inflammation oculaire dans 80% des cas d'uvéïtes réfractaires. Il est rapidement efficace, entraînant une réponse complète à la rétinite et à l'inflammation du corps vitré dans les 28 jours. Il permet également

de réduire les œdèmes maculaires et de par sa modulation des cellules T CD4, il améliore le pronostic visuel des patients (7).

Son utilisation dans les uvéites postérieures, unilatérales et aiguës avec fort risque de diminution d'acuité visuelle est primordiale.

Utilisé sur le long terme, il prévient les rechutes oculaires, maintient l'acuité visuelle et permet une diminution des posologies d'immunosuppresseurs utilisés chez les patients intolérants ou non répondeurs aux traitements conventionnels.

En 2007, l'infliximab a été approuvé au Japon pour le traitement de l'uvéite due à la maladie de Behçet et réfractaire aux traitements conventionnels (70).

L'infliximab est également utilisé dans le traitement des ulcères oraux et génitaux sévères : la réponse rapide et efficace est prometteuse, spécialement pour les patients non répondeurs aux autres traitements mais en l'absence de données comparatives, on ne peut pas confirmer que l'infliximab a une réponse plus rapide que la ciclosporine ou que l'IFN α (67).

Etanercept

L'etanercept est utilisé hors AMM dans le traitement des patients atteints de la maladie de Behçet.

Son efficacité est surtout démontrée dans le traitement des lésions muco-cutanées, des ulcères oraux et des lésions nodulaires, à la posologie de 50 mg par semaine par voie sous cutanée mais il ne semble pas avoir d'efficacité sur les lésions génitales. Il diminue le nombre d'épisodes ulcéreux et de récurrences. Il n'a cependant aucun effet sur la réaction pathergique.

Cependant, si la maladie est vraiment active, l'infliximab lui est préféré.

Très peu d'études ont démontré son efficacité chez les patients atteints de symptômes oculaires (61). Il n'est pas utilisé en traitement contre les uvéites car sa pénétration dans l'œil est beaucoup moins bonne que celle de l'infliximab.

Adalimumab

L'adalimumab est utilisée hors AMM dans le traitement des patients atteints de la maladie de Behçet. Son efficacité a été démontrée chez 80% des patients présentant une inflammation oculaire et un œdème maculaire en lien avec une uvéite non infectieuse. A la posologie de 40 mg toutes les 2 semaines par voie sous cutanée que le patient peut s'auto-administrer, la réponse est rapide et efficace.

Une diminution significative de l'inflammation de la cavité vitreuse a été démontrée ainsi qu'un gain d'acuité visuelle et une réduction de l'épaisseur de la macula. Il agit sur les cellules de la chambre antérieure, sur le trouble vitréen et diminue les récurrences d'uvéites.

En comparaison avec l'infliximab, l'administration de l'adalimumab est plus simple : son utilisation ne nécessite pas l'hospitalisation du patient, la réponse au traitement de l'uvéite est meilleure, le risque d'allergie est diminué (l'adalimumab étant un antigène humanisé) et enfin son coût est moindre. Cependant, l'adalimumab reste plus cher que les autres médicaments immunosuppresseurs (71,72).

L'avantage de ces anticorps réside dans leur rapidité d'action ainsi que dans une qualité de vie améliorée. Cependant, ils doivent être considérés comme un traitement de dernier recours. Leur coût élevé, leur voie d'administration difficile, le manque de recul concernant leurs réels effets bénéfiques ainsi que leurs effets indésirables en font des traitements encore difficiles à utiliser en première intention.

Les biothérapies sont utiles lorsque les thérapies immunosuppressives ne contrôlent pas la maladie ou si les rechutes sont fréquentes.

Elles sont généralement bien tolérées et leurs effets indésirables modérés n'impliquent pas l'arrêt du traitement (70).

Tous les patients n'en bénéficient donc pas et certains critères sont exigés pour leur utilisation:

- Maladie active avec signes d'inflammation
- Echec des autres thérapies combinées ou non à une faible dose de corticoïdes
- Contre-indications ou intolérances aux traitements conventionnels
- Absence de contre-indication aux agents anti-TNF α (23,43,70).

3.2.3 Effets indésirables et contre-indications

La plupart des effets indésirables des agents anti TNF α sont liés à la voie d'administration intraveineuse : douleur, gêne au site d'injection, asthénie, fièvre, réactions allergiques et anaphylactiques peuvent être observées.

D'autres effets indésirables sont possibles :

- atteintes hématologiques : le traitement doit être immédiatement arrêté si une pancytopénie ou une aplasie médullaire survient chez le patient traité par anti TNF α . Une attention toute particulière doit être portée aux patients ayant des antécédents d'atteintes hématologiques,
- atteintes démyélinisantes du système nerveux central,
- réactions auto-immunes,
- désordres lymphoprolifératifs,
- symptômes neurologiques,
- problèmes gastro-intestinaux : nausées, fièvres et vomissements sont des effets indésirables liés à la prise de ces biothérapies,
- troubles cutanés : de l'eczéma, des rash cutanés peuvent apparaître sous traitement par anti TNF α .

Un des effets indésirables les plus préoccupants est l'augmentation du risque de réactivation d'une tuberculose latente. La recherche de tuberculose par la méthode *Quantiferon* qui quantifie les LT spécifiques en complément d'une intradermo réaction (IDR) est fortement recommandée. Un traitement prophylactique peut être administré le mois qui précède le début du traitement. En France, la prophylaxie recommandée est l'administration d'isoniazide à 5mg/kg/jour pendant 9 mois chez l'adulte ou pendant 3 mois chez l'enfant si associée à de la rifampicine en une seule prise à la dose de 10 mg/kg/jour (8,16,43).

3.3 Pentoxifyline

3.3.1 Mécanisme d'action

Les phosphodiésterases permettent la dégradation des nucléotides cycliques nécessaires à la synthèse d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). La pentoxifyline est un inhibiteur compétitif non spécifique de la phosphodiésterase et permet donc de ralentir l'hydrolyse des nucléotides. L'augmentation de l'AMPC intracellulaire va moduler les fonctions prolifératives, la production de cytokines pro-inflammatoires et l'apoptose lymphocytaire. Elle supprime la fonction et la production de TNF α et d'IFN γ . La modification d'expression des protéines réceptrices membranaires entraîne une augmentation de la migration des neutrophiles et inhibe leurs adhésions aux cellules endothéliales (73,74).

3.3.2 Utilisation

L'utilisation de la pentoxifyline pour traiter les patients atteints de la maladie de Behçet se fait hors AMM. Elle est prise par voie orale à la dose de 300 mg/j pour limiter les ulcérations orales. Elle induit une rémission des aphtes visible au bout de 4 semaines de traitement. Cependant, les récurrences sont nombreuses dès l'arrêt du traitement. Elle peut être prescrite aux patients en 3ème intention. C'est un traitement rarement utilisé car la pentoxifyline n'a pas fait l'objet d'études prospectives randomisées réellement convaincantes et ses effets secondaires freinent les médecins à la proposer (2,75).

3.3.3 Effets indésirables

Les effets indésirables de la pentoxifyline les plus fréquents sont les troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées et brûlures gastriques qui peuvent être réduits si la prise du médicament se fait au cours du repas. D'autres effets secondaires sont possibles :

- Problèmes cutanés : rougeur du visage, rash cutané, éruptions ou démangeaisons,
- Troubles psychiques : insomnie, agitation, vertiges et maux de tête,
- Troubles hématologiques : thrombopénie sévère (75).

3.4 Interféron

3.4.1 Mécanisme d'action

Les IFN sont des cytokines naturelles produites en réponse à une infection virale et regroupant les IFN de type I (divisé en IFN 1 α et IFN 1 β) et les IFN de type II.

L'activité antivirale de l'IFN α est connue depuis le début des années 1970. Il est largement utilisé dans le traitement des infections herpétiques.

Actuellement, deux types d'IFN 1 α sont commercialisés : IFN α 2a et IFN α 2b, autorisés pour le traitement des hépatites virales, des syndromes myéloprolifératifs et de certaines tumeurs solides et lymphomes.

Leurs effets sont immunomodulateurs, antinéoplasiques et antiprolifératifs. Les cytokines diminuent le nombre de cellules γ T circulants, augmentent le taux de HLA 1 exprimés par les monocytes et inhibent l'adhésion des cellules T aux cellules endothéliales. L'activité des cellules NK est augmentée, tandis que la production d'IL-8 est supprimée.

3.4.2 Utilisation

L'IFN α est utilisé hors AMM chez les patients réfractaires ou intolérants aux autres traitements tels que les immunosuppresseurs ou la colchicine et dans les cas les plus sévères, associés ou non à des infections virales.

Il n'y a à ce jour pas de consensus à propos d'une dose idéale ou d'une durée de traitement idéale. Cependant, il est généralement administré à forte dose pendant trois mois : à 9×10^6 unités 3 fois par semaine. La dose est ensuite diminuée à 3×10^6 unités 3 fois par semaine le reste de la période thérapeutique – généralement trois autres mois (45).

Il est recommandé de ne l'utiliser que sur une période maximale de 6 mois à cause de ses nombreux effets indésirables et du risque de développer une maladie auto-immune (43,76).

L'IFN α est prescrit chez les patients atteints d'uvéites postérieures aiguës et entrecoupées de longues périodes de rémission ou d'uvéites réfractaires ou de sévérité modérée. Il est notamment efficace contre les uvéites postérieures réfractaires à la CSA et aux CS. L'IFN α est administré par voie sous-cutanée. Son action est rapide et ses effets sont visibles dans les 2 à 4 semaines pour les formes sévères oculaires (23,45,59).

Il permet de stabiliser l'acuité visuelle. La plupart des patients ont une rémission de longue durée et complète de l'inflammation de l'œil même après l'arrêt du traitement.

Son efficacité a également été démontrée dans l'amélioration rapide des formes muco-cutanées. Il diminue la récurrence, la durée, le nombre et la sévérité des ulcères génitaux, muqueux ainsi que des diverses lésions cutanées. Il est notamment utilisé comme antiviral dans les manifestations herpétiques. Son utilisation permet également de réduire les douleurs du patient.

Comparé aux corticostéroïdes, le taux de réponse est identique, mais plus stable chez les patients sous IFN que sous corticostéroïdes (23,24).

Il est recommandé de ne pas l'associer à des immunosuppresseurs car ils peuvent antagoniser les effets anti-inflammatoires (24,45).

L'association avec de l'AZA est contre-indiquée car elle est susceptible de provoquer une myélosuppression (47).

La prescription de l'IFN α est très limitée, notamment en raison de son prix très élevé.

La possibilité d'utiliser l'IFN α en première ligne a été évoquée mais écartée en raison des possibles effets indésirables.

3.4.3 Effets indésirables et Contre-indications

Les effets indésirables sont nombreux et dose dépendants. Ils sont plutôt bien tolérés, de sévérités moyennes et réversibles.

Les plus courants sont d'ordre gastro-intestinal : nausées, vomissements, diarrhées, anorexie et perte de poids (6,8,24).

On observe parfois une alopecie, un prurit, un syndrome pseudo grippal, un syndrome dépressif avec risque suicidaire.

Son utilisation est également limitée par le risque de leucopénies et cytopénies sévères.

L'association avec l'AZA est contre-indiquée car elle est susceptible de provoquer une myélosuppression (23,47).

3.5 Thérapies invasives

Des thérapies invasives peuvent être utilisées pour les complications oculaires qui ne répondent pas aux traitements médicamenteux. Elles sont pratiquées pour les glaucomes ou les opacités vitreuses.

Une iridectomie par laser permet de diminuer la pression intraoculaire mais peut également être utilisée pour le traitement de la néovascularisation du disque optique. Cette pratique consiste à perforer l'iris au niveau périphérique en focalisant des faisceaux lasers pour permettre l'écoulement de l'humeur aqueuse de la chambre postérieure vers la chambre antérieure. La baisse du niveau de l'humeur va permettre de diminuer la pression de l'œil (77).

Le traitement des manifestations du segment postérieur sont traitées par vitrectomie.

La chirurgie de la cataracte peut également être envisagée mais uniquement si l'inflammation est contrôlée, c'est-à-dire si l'activité inflammatoire a cessé depuis au moins 4 à 6 mois (43).

3.6 Mesures hygiéno-diététiques et autres traitements

Aucune étude ne démontre qu'une diète a un quelconque effet sur les ulcères aphteux. Cependant mieux vaut éviter les aliments acides, salés ou épicés et l'alcool en cas d'ulcérations buccales.

Par ailleurs, une étude a montré que l'utilisation d'un produit dentaire à base de sodium lauryl-sulfate réduirait de manière significative les douleurs des ulcères oraux (9).

Pour soulager les ulcères génitaux, les patients peuvent appliquer de la lidocaïne en gel à 2% ou en pommade à 5%. La pommade adhère mieux aux muqueuses que le gel qui s'étend toutefois plus facilement. Elle peut être appliquée jusqu'à quatre fois par jour, à une dose maximale de 4,5 mg/kg, sans excéder 300 mg.

Les agents antiseptiques et les antibiotiques permettent de contrôler les contaminations microbiennes et les infections. La chlorexidine en gel diminue le nombre, la durée ainsi que la douleur liée aux aphtes ulcéreux. Les antibiotiques, notamment la tétracycline ont longtemps été utilisés (en bains de bouche) pour diminuer la sévérité et la durée des ulcères oraux dans la maladie de Behçet. Il a également été démontré que la pénicilline pouvait réduire les lésions muco-cutanées (78).

Les thérapies vont donc être différentes selon le type de symptômes à traiter. L'inflammation aiguë sera traitée par la prise de corticostéroïdes. Ce traitement ne peut être poursuivi au long cours et est remplacé par un traitement de fond pouvant inclure immunosuppresseurs, IFN α , pentoxifyline ou agents anti TNF α (Tableau II) :

Tableau II : Récapitulatif des thérapies selon le type de symptômes à traiter.

| Symptôme | Traitement | Voie d'administration | Posologie |
|---|------------------|---|--|
| <u>UVEITES</u> | | | |
| - antérieures | Corticoides | Collyre | bethametasone 0,1% prednisolone 0,5% triamcinolone 0,05-0,5% toutes les heures en traitement des affections aiguës sévères, puis 4 à 6 fois par jour pendant 7 jours. |
| | | Pommade | une fois par jour le soir |
| | cyclophosphamide | orale | 1 à 2,5 mg/kg/j |
| | | IV | 0,75 mg/m ² de surface corporelle tous les mois |
| | chlorambucil | orale | 0,1 à 0,2 mg/kg/j |
| - postérieures | Corticoides | IV | 1g/ jour puis 5 à 10 mg/jour |
| | AZA | orale | 2,5 mg/kg/j |
| | cyclophosphamide | orale | 1 à 2,5 mg/kg/j |
| | | IV | 0,75 mg/m ² de surface corporelle tous les mois |
| | chlorambucil | orale | 0,1 à 0,2 mg/kg/j |
| | adalimumab | SC | 40 mg / 2 semaines |
| | infliximab | IV | 5 mg/kg à 0, 2, 6 semaines puis toutes les 8 semaines |
| IFN alpha | SC | 9x10 ⁶ 3 fois par semaines pendant 3 mois, puis 3x10 ⁶ 3x/semaines pendant 3 mois | |
| - poussées inflammatoires | CSA | IV | 5 à 10mg/kg/jour |
| | Tacrolimus | IV ou orale | 0,05 à 0,15mg/kg/j |
| | AZA | orale | 2,5 mg/kg/j |
| <u>ULCERES MUQUEUSE GENITALE</u> | | | |
| | Corticoides | pommade | 1/jour |
| | AZA | orale | 2,5 mg/kg/j |

| Symptôme | Traitement | Voie d'administration | Posologie |
|---|----------------|-----------------------|---|
| <u>ULCERES MUQUEUSE GENITALE</u> | | | |
| | Colchicine | orale | 1 à 2 mg/jour |
| | Thalidomide | orale | 200 à 400 mg/j pendant 4 à 6 mois |
| | Etanercept | SC | 50 mg(2x25 mg) / semaine |
| | CSA | IV | 4mg/kg/j |
| | | orale | 6-8 mg/kg/j |
| | IFN alpha | SC | 9x10 ⁶ 3 fois par semaines pendant 3 mois, puis 3x10 ⁶ 3x/semaines pendant 3 mois |
| <u>ULCERES MUQUEUSE ORALE</u> | | | |
| | Corticoides | bains de bouche | 5/jour |
| | CSA | IV | 4mg/kg/j |
| | | orale | 6-8 mg/kg/j |
| | AZA | orale | 2,5 mg/kg/j |
| | Thalidomide | orale | 200 à 400 mg/j pendant 4 à 6 mois |
| | Etanercept | SC | 50 mg(2x25 mg) / semaine |
| | IFN alpha | SC | 9x10 ⁶ 3 fois par semaines pendant 3 mois, puis 3x10 ⁶ 3x/semaines pendant 3 mois |
| | Pentoxifylline | orale | 600mg/j |

A l'heure actuelle, les traitements contre la maladie de Behçet permettent de réduire le processus inflammatoire de l'organe affecté.

Les médicaments topiques sont utilisés notamment dans les ulcères oraux et génitaux afin de diminuer la douleur ainsi que dans les lésions oculaires pour éviter les complications.

Une thérapie systémique peut être utilisée, seule ou en association lorsque les symptômes sont sévères.

Bien que les associations thérapeutiques aient démontré de bons résultats, les rechutes sont encore courantes. De nombreux essais thérapeutiques sont en cours de réalisation dans le monde afin d'essayer de répondre au manque de thérapies réellement curatives.

4. Les essais cliniques actuels

4.1 Rappel sur les essais cliniques

4.1.1 Définition de la recherche biomédicale

Selon l'article L1121-1 du Code de la Santé Publique « les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre et sont désignées ci-après par les termes " recherche biomédicale ". »(79).

La recherche biomédicale peut porter sur des médicaments : ce sont les essais cliniques. Elle peut également désigner toute recherche concernant les dispositifs médicaux, les produits sanguins, les organes et les tissus du corps humain, les préparations de thérapie cellulaire et les produits cosmétiques.

4.1.2 La création d'un médicament

La genèse d'un médicament est longue et coûteuse. Il faut environ douze années et 1 milliard d'euros pour qu'une seule molécule parvienne à franchir les différentes étapes du développement et obtienne une AMM (80).

4.1.2.1 Etape de recherche

La première étape est la phase de recherche, qui peut durer jusqu'à 6 ans et coûter environ 335 millions d'euros. Elle se déroule en 4 phases :

- Identification de la cible thérapeutique : elle peut être un récepteur ou une enzyme. Entre 5000 et 50 000 molécules sont ciblées.
- Identification des composés prometteurs : c'est ce que l'on appelle le screening à haut débit. La cible thérapeutique est soumise à l'action de différentes molécules de façon à isoler les composants induisant un effet thérapeutique désirable. Cette phase permet de ne retenir qu'une centaine de molécules. C'est lors de cette étape que l'on dépose un brevet, qui

confère à son titulaire une exclusivité commerciale temporaire en contrepartie de la publication de l'innovation.

- Optimisation des composés prometteurs : il s'agit alors d'optimiser les propriétés physico-chimiques des composés en recherchant des analogues structuraux qui vont permettre d'augmenter l'efficacité, l'absorption, et/ou de diminuer la toxicité. Cette étape va permettre de se concentrer sur une vingtaine de molécules, les «médicaments candidats».
- Essais pré-cliniques : ce sont les essais effectués chez l'animal. Les molécules sont testées sur trois espèces différentes dont au moins un rongeur. Les données étudiées sont d'ordre pharmacologique, pharmacocinétique et toxicologique. Cette étape va permettre d'estimer la dose d'administration chez l'homme (80).

4.1.3 Etape de développement

Cette étape peut durer de 5 à 10 ans et son coût dépasser 450 millions d'euros.

Les essais cliniques sont constitués de quatre phases.

4.1.3.1 Phase I

La phase I est une étape courte (12 à 18 mois environ) qui cherche à déterminer les conséquences toxicologiques d'un produit sur l'homme. Les tests sont réalisés sur un petit groupe de volontaires sains (5 à 10 personnes environ), excepté en oncologie où les produits sont directement administrés à des malades en raison de leurs toxicités. C'est une étude de tolérance, qui permet de déterminer la dose maximale tolérée. La dose de départ est choisie en fonction de la toxicologie de l'animal étudiée en phase préclinique. Elle va, en outre, permettre de :

- déterminer la dose utilisable et le schéma d'administration,
- déterminer le type de toxicité,
- étudier les caractéristiques pharmacocinétiques.

La pharmacocinétique est pratiquée sur les formes galéniques définitives. Elle mesure la biodisponibilité du produit ainsi que ses caractéristiques de diffusion, de métabolisme et d'élimination dans l'organisme.

La phase I permet de ne retenir que les composés ne démontrant que peu ou pas d'effets indésirables et dont le profil pharmacocinétique paraît intéressant (81).

4.1.3.2 Phase II

Cette étape dure environ 18 mois à 2 ans et s'effectue sur un petit nombre de malades. Il s'agit le plus souvent d'une étude comparative entre deux groupes randomisés : un groupe de patients reçoit la molécule tandis que l'autre reçoit un placebo.

L'objectif de la phase II est de rejeter aussi vite que possible un composé inefficace tout en minimisant le risque d'écarter une substance potentiellement active. Au cours de cette phase, la posologie et les schémas d'administration sont prédéterminés ainsi que les différentes interactions et effets indésirables qui peuvent survenir. C'est une phase de recherche de dose, qui va mettre en évidence une activité thérapeutique suffisante pour lancer la phase III.

Les études de pharmacocinétique se poursuivent au cours de cette phase complétées par des études de pharmacodynamie, permettant d'estimer le niveau d'efficacité. Le critère de jugement doit avoir une signification médicale, être disponible rapidement et mesuré de manière précise, stable et reproductible (81).

4.1.3.3 Phase III

C'est la dernière étape avant la commercialisation, et donc la plus importante : celle qui porte le plus d'espoir quant à la concrétisation du médicament sur le marché.

La phase III dure plusieurs années et teste le produit sur plusieurs centaines ou milliers de malades. Généralement, l'essai est comparatif, randomisé et en double aveugle : ni le patient ni le personnel soignant ne sait quel traitement est donné aux patients, afin d'éviter une erreur de jugement ou tout préjugé qui pourrait fausser les résultats. La randomisation va permettre l'attribution aléatoire du produit tout en assurant la comparabilité des groupes.

Elle a pour but de prouver l'efficacité thérapeutique du composé, qui doit être plus efficace que le meilleur des médicaments sur le marché ou que le placebo, si aucune thérapie n'est disponible. Le produit doit justifier d'un bon rapport bénéfice/risque. Cette phase permet également d'ajuster la posologie en fonction de différents paramètres tels que l'âge, la pathologie et la prise concomitante d'autres médicaments. Elle permet de tester différentes formulations et d'enregistrer les effets indésirables éventuels. Le principe de la phase III est de comparer un nouveau traitement à un traitement efficace déjà sur le marché ou à un placebo.

Les essais sont la plupart du temps multicentriques et internationaux, pour pouvoir obtenir rapidement un grand nombre de données.

Si les résultats semblent concluants, la phase III se terminera par la constitution d'un dossier d'AMM et sa soumission aux différents comités d'éthiques (CE) (81,82).

4.1.3.4 Phase IV

C'est une phase *post-marketing* de pharmacovigilance. Elle permet de repérer d'éventuels effets indésirables non détectés lors des phases précédentes en conditions réelles d'utilisation. Les événements indésirables sont notifiés spontanément par des professionnels de santé ou font l'objet d'études épidémiologiques. Elle va également permettre de préciser les conditions d'utilisation chez certains groupes de patients à haut risque. Elle favorise la mise au point de nouvelles formes galéniques ainsi que des extensions d'indications thérapeutiques (82).

4.1.4 Réglementation sur les essais cliniques

Trois textes régissent les essais cliniques au niveau mondial. Ils ont notamment pour but d'empêcher les dérives et régissent l'éthique de la recherche clinique. Les essais doivent également suivre les recommandations des bonnes pratiques cliniques afin de garantir les droits et la sécurité des participants, l'intégrité et l'authenticité des données ainsi que l'homogénéité des pratiques dans le monde.

4.1.4.1 Code de Nuremberg

Le Code de Nuremberg a été élaboré en 1947 pour éviter les dérives des expérimentations médicales réalisées par le régime nazi dans les camps de déportation au cours de la seconde guerre mondiale : il comporte une liste de 10 conditions auxquelles une expérimentation pratiquée sur l'être humain doit répondre.

Le premier principe est le consentement du sujet. Cela implique que « *la personne intéressée doit jouir de capacité légale totale pour consentir : qu'elle doit être laissée libre de décider, sans intervention de quelque élément de force de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes de contrainte ou de coercition. Il faut aussi qu'elle soit suffisamment renseignée, et connaisse toute la portée de l'expérience pratiquée sur elle, afin d'être capable de mesurer l'effet de sa décision. Avant que le sujet expérimental n'accepte, il faut donc le renseigner exactement sur la nature, la durée et le but de l'expérience, ainsi que sur les méthodes et moyens employés, les dangers et les risques encourus et les conséquences pour sa santé ou sa personne qui peuvent*

résulter de sa participation à cette expérience. ». Le sujet est également libre d'arrêter sa participation à tout moment de l'étude.

Les autres critères reposent sur ces deux principaux principes : l'essai doit offrir un bénéfice pour la société impossible à obtenir autrement. L'essai doit également éviter toute souffrance physique ou mentale au patient. La recherche doit être basée sur des résultats d'expériences faites sur des animaux et sur les connaissances de la maladie. Elle ne doit pas être faite s'il y a une raison de croire qu'il y a un risque de mort ou d'invalidité. Les risques encourus doivent être largement inférieurs au bénéfice pour l'humain. Les personnels soignant doivent être qualifiés et interrompre l'essai s'il y a un risque de blessure, d'invalidité ou de décès (83).

4.1.4.2 Déclaration d'Helsinki

C'est en 1964 que l'Association Médicale Mondiale publie la déclaration d'Helsinki, remaniée ensuite en Octobre 2013 (à Fortaleza, Brésil). La Déclaration d'Helsinki est « *un énoncé de principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, y compris la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables.* »

Elle s'adresse notamment aux médecins. Il est stipulé que les essais cliniques doivent être basés sur une expérimentation réalisée en laboratoire sur l'animal et sur la connaissance approfondie de la littérature scientifique. Le protocole doit être soumis à un comité indépendant qui émettra un avis et des conseils. Les investigateurs sont des scientifiques qualifiés tant en science qu'en éthique, travaillant sous la surveillance d'un clinicien compétent. L'essai met toujours l'intérêt du sujet avant l'intérêt de la science et de la société. L'expérience est arrêtée si les risques encourus l'emportent sur les bénéfices escomptés. Le patient donne son consentement libre et éclairé, de préférence par écrit. Cela implique que le patient ait totalement compris ce qui l'engage, qu'il ait accepté de son plein gré de participer à l'étude et qu'il puisse retirer à n'importe quel moment son consentement (84).

4.1.4.3 La Déclaration de Manille

La déclaration de Manille en 1981 donne un cadre politique à la déclaration d'Helsinki. Elle propose des normes internationales limitant les dérives constatées lors de certains essais cliniques.

La déclaration souhaite notamment individualiser certains groupes humains pour mieux les protéger: les enfants, les femmes enceintes et allaitantes, les malades ou déficients mentaux, les groupes sociaux vulnérables ou les personnes dans des communautés en développement.

4.1.4.4 Bonnes pratiques cliniques et ICH

A l'initiative de l'industrie pharmaceutique et des autorités réglementaires d'Europe, du Japon et des Etats-Unis, la Conférence internationale sur l'Harmonisation des Exigences Techniques pour l'Enregistrement des Médicaments à Usage Humain (ICH) a proposé une harmonisation des règles de standardisation afin de faciliter l'acceptation mutuelle des données cliniques par les Autorités de ces régions. Le Canada, la Suisse et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sont associés à cette initiative en tant qu'observateurs.

Ce groupe de travail a permis l'élaboration de différentes recommandations, dont les bonnes pratiques cliniques (BPC) retrouvées dans la section ICH E6. Ce document est une référence qui présente les dispositions à mettre en place lors de la conception, la réalisation, le recueil des données et l'analyse des essais cliniques afin de garantir les droits et la sécurité des participants, l'intégrité et l'authenticité des données ainsi que l'homogénéité des pratiques dans le monde.

L'ICH E6 indique en particulier que les essais cliniques doivent être réalisés selon les principes éthiques découlant de la déclaration d'Helsinki. Le risque ne doit pas l'emporter sur le bénéfice et les patients doivent être protégés dans leur bien-être et leurs droits. L'essai doit être réalisé conformément au protocole, préalablement approuvé par un comité d'éthique (CE) indépendant (85).

Comité d'éthique.

Un CE est un comité indépendant constitué de médecins, de statisticiens, de juristes indépendants, de représentants de la société civile et d'autres experts dûment qualifiés. Tout essai clinique doit obtenir l'accord des CE avant de pouvoir inclure des patients. Les CE vont émettre un avis sur la conduite d'un essai en analysant :

- Le protocole, qui est le document de l'étude contenant les informations relatives à l'essai : produit à l'essai, posologie et mode d'administration, effets indésirables, schéma de l'étude, etc.
- Le formulaire de consentement éclairé destiné aux patients
- La brochure investigateur, qui contient toutes les informations relatives à la sécurité du produit et ses différents résultats obtenus lors des essais précliniques
- Le curriculum vitae (CV) de l'investigateur : on appelle investigateur le médecin habilité à conduire l'essai clinique dans le centre. Son CV permettra aux CE de vérifier son expérience et son aptitude à gérer un essai clinique.

Les CE ont également le droit de demander à fournir d'autres documents s'ils le jugent nécessaire pour évaluer la sécurité de l'essai. Ils doivent être informés de tous les amendements apportés aux documents de l'étude ainsi que de tous les événements indésirables graves survenant pendant l'essai.

Les CE vont déterminer si l'essai tient compte de l'éthique et satisfait aux exigences réglementaires. L'intérêt est de protéger les droits et le bien-être des participants ainsi que de s'assurer de l'innocuité du produit (86).

4.2 Essais cliniques actuellement en cours dans la maladie de Behçet

4.2.1 Essais utilisant une thérapie médicamenteuse

4.2.1.1 Essais de Phase I

Abatacept.

L'abatacept (Orencia®) est un analogue de CTLA4 (cytotoxique T lymphocyte Antigène 4) qui se lie spécifiquement à CD80 et CD86 afin de les empêcher d'interagir avec CD28, ceci afin de bloquer le signal de co-stimulation des LT (87). Cette molécule a déjà l'AMM pour le traitement du psoriasis en plaque.

Une étude américaine souhaite démontrer la sécurité et l'efficacité de l'abatacept dans le traitement des symptômes muco-cutanés présents chez les patients atteints de la maladie de Behçet. C'est une étude ouverte actuellement en cours de recrutement. Le critère de jugement principal est le nombre d'ulcères oraux et génitaux durant la période de traitement. Le nombre de patients estimé est 30 : l'étude souhaite recruter 20 patients présentant des ulcères oraux résistants et 10 patients présentant des ulcères génitaux résistants. Chaque patient est suivi 9 mois : le premier mois permet de documenter le nombre d'ulcères oraux et génitaux de la personne, puis le patient reçoit pendant 6 mois une injection par semaine d'abatacept à la dose de 125 mg. Les deux derniers mois permettent de suivre le patient après l'arrêt du traitement. L'évaluation du nombre d'ulcères se fait respectivement à 0, 2, 4, 8, 12, 16 et 24 semaines. Pour être inclus dans cette étude, les patients doivent présenter des ulcères oraux et génitaux résistants à la colchicine ou aux traitements topiques depuis au moins un mois. Les patients présentant d'autres symptômes systémiques de la maladie de Behçet (uvéites, problèmes gastro-intestinaux, neuro-Behçet, etc.) ne pourront pas être inclus. La fin de l'étude est prévue pour l'année 2017 (88).

4.2.1.2 Phase I/II combinée

Infliximab.

L'infliximab, anticorps monoclonal chimérique se fixant sur le TNF α et inhibant son activité, est un traitement immunomodulateur actuellement en cours d'essai dans la maladie de Behçet.

L'infliximab semble être un traitement efficace de la maladie de Behçet, particulièrement des uvéites réfractaires aux traitements conventionnels. Cependant, la posologie, le rythme et la durée restent à optimiser.

Une étude de phase I et II combinée menée en Egypte cherche à démontrer l'efficacité et la sécurité de l'infliximab chez des patients atteints d'uvéites réfractaires. C'est une étude ouverte qui recrute 20 patients atteints de la maladie de Behçet. Le critère de jugement principal est l'amélioration de l'acuité visuelle après 18 semaines de traitement. Le schéma posologique diffère de celui utilisé actuellement : trois doses d'infliximab à 1 mg /0.05 mL sont injectées dans le vitré des patients toutes les 6 semaines. Les patients ne doivent pas avoir déjà reçu d'infliximab ni présenter d'opacités sévères de l'œil ou de cataracte. L'étude s'est terminée au bout de 2 ans, en Décembre 2014 (89). Les résultats n'ont pas été publiés. Plusieurs raisons sont possibles à cela : l'étude peut s'être arrêtée pour cause économique (nombre insuffisant de patients qui retarde l'étude) ou par un manque d'efficacité.

Anakinra.

L'anakinra est un inhibiteur de IL-1 et de l'IL-1 β par inhibition compétitive de la liaison de l'IL-1 à son récepteur de type I. L'anakinra inhibe les réponses induites par l'IL-1 in vitro, y compris la production de monoxyde d'azote et de prostaglandine E2 et/ou celle de collagénase par les cellules synoviales, les fibroblastes et les chondrocytes.

Une étude américaine étudie l'efficacité et la sécurité de l'anakinra sur les ulcères oraux ou sur les problèmes oculaires liés à la maladie de Behçet. C'est une étude ouverte incluant six patients, divisés en deux groupes :

- Le premier groupe est constitué de patients présentant des symptômes d'ulcères oraux et recevront de manière journalière une injection d'anakinra pendant 3 à 6 mois. Si le nombre d'ulcères diminue, les patients recevront encore 6 mois de traitement.
- Le second groupe est constitué de patients présentant des symptômes oculaires et recevront une injection journalière pendant 12 mois.

Le critère principal de jugement est le nombre d'ulcères oraux ou le nombre d'épisodes inflammatoires oculaires au bout de 12 mois de traitement. Pour être inclus, les patients doivent être traités par une dose stable de corticoïdes, d'anti-inflammatoires stéroïdiens ou de colchicines pendant 4 semaines avant l'inclusion.

L'étude s'est terminée en 2014 après que tous les patients prévus aient fini leur traitement.

Le critère de jugement principal a atteint son objectif : les symptômes d'uvéites et d'ulcères oraux ont diminué, ce qui encourage les chercheurs à poursuivre leurs études, car l'anakinra peut être une alternative thérapeutique efficace pour les patients réfractaires aux autres traitements. Cependant, un nombre de patients plus large et des études contrôlées et randomisées sont nécessaires pour confirmer son efficacité et déterminer le dosage optimal (90,91).

4.2.1.3 Phase II

Ustekinumab

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal entièrement humanisé anti-IL-12/IL-23. Il dispose déjà d'une AMM en Europe pour le traitement du psoriasis et du rhumatisme psoriasique.

Cet anticorps est étudié dans deux études de phase II, STELABEC 1 et STELABEC 2. L'objectif est de démontrer l'efficacité de ce produit dans la réduction du nombre d'ulcères oraux et d'uvéites. C'est une étude ouverte, le nombre de patients estimé est de 30. Le critère de jugement principal est le nombre d'ulcères oraux et d'uvéites. Leurs nombres sont comparés lors de la première visite et au bout de 24 semaines. L'ustekinumab est injecté à la dose de 90 mg lors de la première semaine, puis à la quatrième semaine, à la 16^{ème} et la 24^{ème} semaine. Les patients répondeurs à la semaine 24 reçoivent deux injections à la semaine 28 et la semaine 40. L'évaluation finale se fait à la semaine 52.

Les critères d'éligibilité à ces études sont :

- maladie de Behçet active, c'est-à-dire au moins 2 épisodes d'ulcères génitaux et/ou oraux dans les 3 mois avant l'entrée dans l'étude et au moins deux ulcères oraux deux semaines avant la première visite pour STELABEC 1 , et une uvéite postérieure et/ou une panuvéite et/ou une vasculite active pour STELABEC 2
- Pour STELABEC 1, les patients sont traités par colchicine à la dose d'au moins 1 mg/jour et pour STELABEC-2 : les patients ont depuis au moins deux semaines de la prednisone orale à une posologie comprise entre 10 mg et 60 mg/jour.

- Leur traitement doit être stable depuis au moins 2 semaines pour les corticostéroïdes et 30 jours pour les immunosuppresseurs ou immunomodulateurs.

Les patients qui ont reçu du cyclophosphamide dans les 180 jours avant l'essai, ou une thérapie anti-TNF, des antagonistes à IL-1 ou IL-6 dans les 90 jours, ou un changement de dose d'immunosuppresseurs dans les 30 jours ne pourront pas être inclus dans l'essai.

L'étude est française et ne recrute pas encore de patients. Le recrutement est prévu pour l'année 2016 (92).

4.2.1.4 Phase III

- ✚ Etudes visant à traiter les affections cutanées.

Infliximab

Une étude multicentrique japonaise de phase III a pour but d'étudier l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique du TA-650 (infliximab) chez des patients atteints de la maladie de Behçet présentant des lésions cutanées. Si cette étude est positive, elle permettrait d'obtenir l'AMM pour traiter ce type de symptômes. C'est une étude ouverte et cent quatre-vingt patients sont inclus dans l'étude. L'objectif principal de l'étude est l'amélioration des symptômes après 30 jours de traitement. Le TA-650 est injecté à la dose de 5 mg/kg par voie intraveineuse à 0, 2 et 6 semaines puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46.

Sont inclus dans l'étude les patients atteints de la maladie de Behçet présentant des lésions cutanées avec des symptômes cliniques associés malgré leurs traitements conventionnels ou qui ne tolèrent pas les traitements usuels.

L'étude s'est terminée en Mai 2014 (93) mais aucun résultat n'a été publié. Il est possible qu'elle se soit arrêtée prématurément par manque d'efficacité, ou à cause d'un trop grand nombre d'évènement indésirables induisant un risque trop important pour la sécurité du patient. La raison de cet arrêt peut être également économique : si les difficultés de recrutement sont trop importantes l'étude s'arrête par manque de rentabilité.

Apremilast.

L'apremilast est un inhibiteur de la phosphodiesterase 4 et de ce fait il diminue le taux de TNF α et d'IL-12 et d'IL-23.

Une étude de phase II commencée en 2009 étudie l'efficacité de l'apremilast sur la réduction du nombre d'ulcères oraux après 85 jours de traitement. L'étude qui

se déroule en Amérique et Turquie est multicentrique, randomisée et versus placebo : le patient reçoit de l'apremilast ou du placebo à une dose de 10 mg par jour oralement pendant 7 jours, puis à 30 mg jusqu'au jour 169.

Les résultats de l'étude sont satisfaisants, puisque l'objectif premier est atteint. Le nombre d'ulcères oraux a diminué de manière statistiquement significative après 12 semaines de traitement. La réponse complète est également statistiquement significative. L'amélioration de la douleur des ulcères est notamment très élevée comparée au placebo.

Il faut désormais lancer une étude de phase III pour s'assurer de la véritable efficacité de ce produit sur un plus grand nombre de patients (94).

Une étude de phase III multicentrique, internationale (Europe et Asie), randomisée en double aveugle a donc vu le jour après les résultats satisfaisants de la phase II. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'apremilast dans le traitement des patients atteints de la maladie de Behçet. L'objectif primaire est d'évaluer la régression des ulcères oraux en mesurant leur nombre au bout de 12 semaines. Les objectifs secondaires évaluent la réponse complète et la douleur des ulcères oraux et génitaux après 12 semaines de traitement.

Deux bras de traitement sont étudiés : les patients du premier bras recevront du placebo par voie orale deux fois par jour pendant les 12 premières semaines puis 30 mg d'apremilast deux fois par jour pendant 52 semaines tandis que le second bras ne reçoit que de l'apremilast à la même posologie pendant toute la durée de l'étude (64 semaines).

Pour être inclus dans l'étude, les patients doivent avoir une maladie active : c'est-à-dire présenter au moins trois ulcères oraux dans l'année qui précède la randomisation ou au moins deux lors du screening et toujours deux lors de la randomisation. Les patients ont déjà reçu un traitement à base de corticoïdes ou systémique comprenant au moins un traitement non biologique. Les ulcères doivent être diagnostiqués comme trop importants pour être traités par traitement topique. Les patients présentant des problèmes pulmonaires, gastro-intestinaux, nerveux et/ou lésions oculaires ne pourront pas participer à l'étude. L'étude débutée en décembre 2014 doit recruter 204 patients et se terminer en 2017. Elle est actuellement en cours de recrutement (95).

✚ Etudes visant à traiter les problèmes oculaires.

Gevokizumab

Le gevokizumab, ou XOMA 052 est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui se lie à l'IL-1 β . Ce produit a déjà obtenu la désignation orpheline en 2013 pour le traitement des uvéites non infectieuses chroniques. Une première étude de phase I ouverte a été menée chez des patients atteints

de la maladie de Behçet résistants aux traitements par AZA ou ciclosporine. Les résultats ont démontré qu'une seule dose de 0,3 mg/kg de gevokizumab en perfusion intraveineuse diminue de manière rapide et durable l'inflammation de l'œil. La rémission est complète et la réponse au traitement se maintient durant 21 à 97 jours. Une seconde administration permet de maintenir la rémission pendant une durée médiane de 115 jours.

Ces résultats étant prometteurs, une phase III, randomisée, contrôlée, en double-aveugle, internationale et multicentrique a été initiée en 2014. EYEGUARD B étudie l'efficacité du gevokizumab sur les uvéites chroniques des patients de la maladie de Behçet. L'objectif principal de cet essai est de comparer le gevokizumab à un placebo pour démontrer son efficacité dans la réduction du nombre d'uvéites. Le nombre de patients nécessaire pour conduire l'étude est estimé à 110. La mesure du critère principal est le nombre de jours sans exacerbation oculaire entre le jour de randomisation et la première exacerbation oculaire. Le patient reçoit soit du placebo, soit du gevokizumab en injection sous-cutanée tous les mois à la dose de 60mg. Pour être inclus dans l'étude, les patients doivent être sous un traitement stable comprenant des corticoïdes et au moins un immunosuppresseur et être atteints d'une uvéite postérieure de l'œil. En revanche, les uvéites infectieuses, la vision monoculaire, une cataracte sévère ou une opacification de la capsule postérieure de l'œil sont des critères d'exclusion de l'étude.

L'étude s'est arrêtée prématurément en 2015 : une analyse intermédiaire a démontré qu'elle n'atteint pas son objectif premier, bien que le gevokizumab semble efficace dans la préservation de l'acuité visuelle, dans la diminution des exacerbations oculaires et la réduction des œdèmes maculaires (96,98).

Secukinumab.

Le secukinumab ou AIN457 est un anticorps monoclonal recombinant entièrement humanisé qui se lie de façon sélective à l'IL 17A. Il possède déjà une AMM en Europe et aux Etats-Unis pour traiter le psoriasis chez l'adulte. Une première étude en ouvert administre AIN457 à la dose de 10 mg/kg à 16 patients atteints d'uvéites non infectieuses chroniques actives. Deux injections sous-cutanées sont administrées au départ, puis trois semaines plus tard. Les résultats sont concluants : les troubles vitréens ont significativement réduit chez la majorité des patients. L'acuité visuelle est améliorée (99).

Ces bons résultats ont permis de lancer une phase III randomisée internationale, multicentrique conduite en double-aveugle. Elle étudie le secukinumab dans le traitement des uvéites postérieures ou panuvéites secondaires liées à la maladie

de Behçet. L'étude nommée SHIELD a pour objectif de démontrer l'efficacité du produit sur la réduction du nombre d'exacerbations oculaires après 24 semaines de traitement. L'AIN457 est injecté par voie sous-cutanée à la dose de 300 mg toutes les deux semaines.

Pour être inclus dans l'étude, plusieurs critères doivent être respectés :

- Apparition d'au moins deux exacerbations oculaires dans les 6 derniers mois. Une exacerbation est définie comme une augmentation d'au moins 2 points du trouble vitréen ou la présence d'une hémorragie, d'une vasculite, d'infiltrats rétinien ou comme une diminution de l'acuité visuelle.
- Le traitement doit comprendre soit de la prednisone à plus de 10mg par jour depuis au moins 3 mois, soit une injection de corticoïde dans les 6 derniers mois soit un traitement avec cyclosporine, tacrolimus, AZA en combinaison ou non avec des stéroïdes.

Cette étude comprenant 118 patients s'est terminée en 2010. Les résultats n'ont finalement pas été concluants, l'efficacité d'AIN 457 n'a pas été démontrée par rapport au placebo. Aucune réduction du nombre d'exacerbations oculaires statistiquement significative n'a été démontrée après 24 semaines de traitement. La fréquence des événements indésirables semble même légèrement plus élevée chez les patients ayant reçu du secukinumab que chez le groupe placebo (100).

De nombreux essais thérapeutiques de différentes phases sont actuellement en cours (Annexe 2) : les années à venir seront déterminantes et permettront de connaître les résultats.

4.2.2 Essai utilisant une thérapie par cellules souches

Deux types de cellules souches tissulaires sont utilisés dans les thérapies par cellules souches : les cellules souches mésenchymateuses (CSM) et les cellules souches hématopoïétiques (CSH). Une thérapie par cellules souches utilise des CSM ou CSH pour remplacer ou réparer les cellules ou tissus endommagés. Les CSH produisent les globules rouges et globules blancs tandis que les CSM assurent la réparation des os et des cartilages et sont à l'origine de la production des cellules adipeuses. Les CSM se différencient en cellules spécialisées : ostéoblastes, chondrocytes ainsi que d'autres cellules du tissu mésenchymateux. Elles sont capables de réduire l'inflammation et réparer les cellules endommagées. En 2004, une étude a démontré que ces cellules pouvaient réparer les cellules du cône rétinien chez les souris atteintes de rétinite (101).

Une étude de phase I menée en Iran souhaite démontrer que les CSM permettent d'arrêter la progression des dommages rétinien et améliorent les lésions oculaires chez les patients atteints de la maladie de Behçet. C'est une étude ouverte effectuée sur 3 patients. Les CSM sont prélevées dans la moelle osseuse des patient et mises en cultures. Elles sont ensuite ré-injectées dans l'œil atteint du patient. Cette transplantation de cellules a pour but de recréer des photorécepteurs fonctionnels qui permettent de restaurer la fonction rétinienne. Le critère de jugement principal est l'amélioration de l'acuité visuelle qui est évaluée 24h après la procédure, puis 72h après, puis une semaine après et ensuite tous les mois pendant 1 an. Les patients sont sélectionnés selon plusieurs critères : ils doivent présenter des lésions oculaires avec une vasculite rétinienne, être résistants depuis plus de 3 mois à une combinaison thérapeutique incluant du cyclophosphamide, de l'AZA et de la prednisolone. Leur acuité visuelle ne doit pas être plus faible que 4 mètres et l'œdème rétinien est confirmé par OCT et photographie. Cette étude s'est arrêtée en 2013 et n'a pas atteint son objectif principal : l'acuité visuelle des patients n'est pas améliorée après l'injection de CSM. Les cellules différenciées ne sont pas devenues des récepteurs coniques. L'inflammation de l'œil est cependant contrôlée (102,103).

On observe qu'un certain nombre d'essais sont arrêtés prématurément. La question qui est soulevée est de savoir quelles sont les principales difficultés rencontrées lors du développement clinique d'un nouveau produit dans cette indication et comment les résoudre.

4.3 Difficultés de mise en œuvre d'un essai clinique dans le cadre d'une maladie orpheline

Par définition une maladie rare touche peu de malades et les études cliniques qui lui sont consacrées font face à de nombreuses difficultés :

- coût élevé des essais cliniques
- dispersion géographique des cas souvent importante
- symptômes spécifiques réduisant les critères d'inclusion ou d'exclusion
- méconnaissance des mécanismes physiopathologiques sur lesquels une action serait possible

4.3.1 Coûts

Le coût du développement et de la mise sur le marché d'un produit est très élevé. Il l'est encore plus pour un médicament « orphelin », c'est-à-dire un produit ayant un potentiel thérapeutique dans la prévention, le traitement ou le diagnostic d'une maladie rare avant sa première administration chez l'homme ou pendant son développement clinique.

Très peu de publications scientifiques sont produites chaque année concernant la maladie de Behçet. En effet, l'absence de mécanisme biologique explicite rend la recherche plus compliquée. La capacité à comprendre la maladie et à la traiter est limitée par l'ignorance et les difficultés à étudier cette pathologie.

Le coût élevé est de plus rarement amorti par les ventes. Ces freins budgétaires expliquent les raisons qui rendent les industries si peu enclines à développer ce type de médicament. Il faut donc les inciter à promouvoir la recherche des médicaments à visée orpheline.

Une procédure légale a été mise en place pour permettre l'obtention d'une désignation « médicament orphelin ». La FDA (Food and Drug Administration) aux Etats Unis crée en 1983 le « Orphan Drug Act », qui est un comité chargé de désigner un médicament orphelin selon des critères précis. Le Japon crée également un comité en 1993 et sera suivi ensuite en 1999 par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).

Pour obtenir la désignation médicament orphelin, le produit doit être utilisé dans le but de prévenir, traiter ou diagnostiquer une maladie dont la prévalence atteint au maximum 5 cas pour 10 000 patients. Certains avantages sont alors accordés aux industriels, les incitant davantage à développer ce type de produits: dispense au moins partielle de la redevance due à l'agence et dédommagement possible des pertes de recettes.

Le comité met en place également un système permettant un développement plus rapide des médicaments : la priorité doit être donnée à la recherche sur les maladies rares.

L'industrie obtient également une exclusivité commerciale de 10 ans en Europe ou de 7 ans aux Etats Unis. Le comité s'engage à ne pas accepter d'autres demandes d'AMM pour un médicament similaire et la même indication. La durée peut diminuer à 6 ans s'il s'avère que la rentabilité est suffisante pour l'entreprise ou lorsque les critères de désignation d'un médicament orphelin ne sont plus remplis. Cette exclusivité n'empêche pas la mise sur le marché d'un médicament similaire pouvant procurer un bénéfice notable aux personnes souffrant d'une maladie rare (104,105).

4.3.2 Nombre de patients restreint

Lors de la mise en place d'un essai clinique, des paramètres statistiques sont analysés pour obtenir le meilleur schéma d'étude possible et prouver que le produit testé est efficace. La puissance de l'étude, probabilité d'obtenir un résultat statistiquement significatif si le traitement est efficace, est paramétrée à l'avance. Elle dépend de plusieurs éléments : le nombre de sujets, le risque de base (risque sans traitement) et le risque d'erreur statistique. Pour améliorer la puissance d'un essai, le seul paramètre sur lequel une action est possible est le nombre de patients.

Le problème essentiel est d'apporter un niveau de preuve suffisant pour ce type d'études. En effet, le risque serait de ne pas conclure à un résultat positif alors qu'il existe réellement une différence positive. D'un point de vue statistique, le nombre de sujets doit être aussi grand que possible pour une meilleure précision de l'estimation de l'effet de l'étude. Plus le nombre de patients est petit, plus les fluctuations aléatoires se font ressentir et l'effet négatif ou positif est plus difficile à mettre en évidence.

La maladie de Behçet étant une maladie orpheline ne touchant qu'une très faible partie de la population mondiale, le recrutement des patients pour des essais cliniques avec une puissance statistique suffisante s'avère difficile.

La méthodologie des essais cliniques doit donc être modifiée pour correspondre à de petits effectifs. Elle ne concerne que les phases III puisque par définition, en phase I et II le nombre de patients est limité. Plusieurs méthodologies permettent de respecter les mêmes standards que les essais cliniques normaux, minimiser les biais et fournir une réponse acceptable à la question posée.

La randomisation des essais reste le meilleur moyen d'étudier un produit, cependant cela reste pour beaucoup une manière non éthique de traiter les patients, notamment lorsqu'ils sont atteints de maladies rares et graves.

Certaines méthodes ont été créées pour minimiser le biais induit par le nombre restreint de patients : des méthodes standards comme l'essai croisé, le plan factoriel, les essais à mesures répétées, le plan de retrait aléatoire et le plan d'échappement, mais il existe également des méthodes moins usitées comme les essais séquentiels, les essais flexibles, les méthodes de randomisation adaptatives et la méthode du « N of 1 » (106).

4.3.2.1 Méthodes statistiques

4.3.2.1.1 Essai croisé

L'essai croisé, ou « cross over » permet d'utiliser le sujet comme son propre témoin. Il recevra ses différents traitements dans un ordre aléatoire. L'attribution de l'ordre du traitement est randomisée (Figure 12).

Cela permet au clinicien de comparer l'effet des deux produits sur un même patient et d'éliminer l'effet de variabilité inter-sujets. La puissance est augmentée : la variabilité intra-sujet est beaucoup plus faible que la variabilité inter-sujet. Cependant, l'effet du traitement de la première phase doit avoir totalement disparu lors de la seconde : un épisode de « *wash-out* » plus ou moins long doit être respecté pour s'assurer que l'effet est épuisé. Cela permet d'éviter un effet rémanent possible qui biaiserait les résultats. La durée du traitement est plus longue que lors d'une étude de groupes parallèles, ce qui augmente le risque de patients "perdus de vue". Cela suppose également que la maladie chronique soit stable et que chaque sujet aborde la seconde phase de l'étude dans le même état que lors de la première phase (106,107).

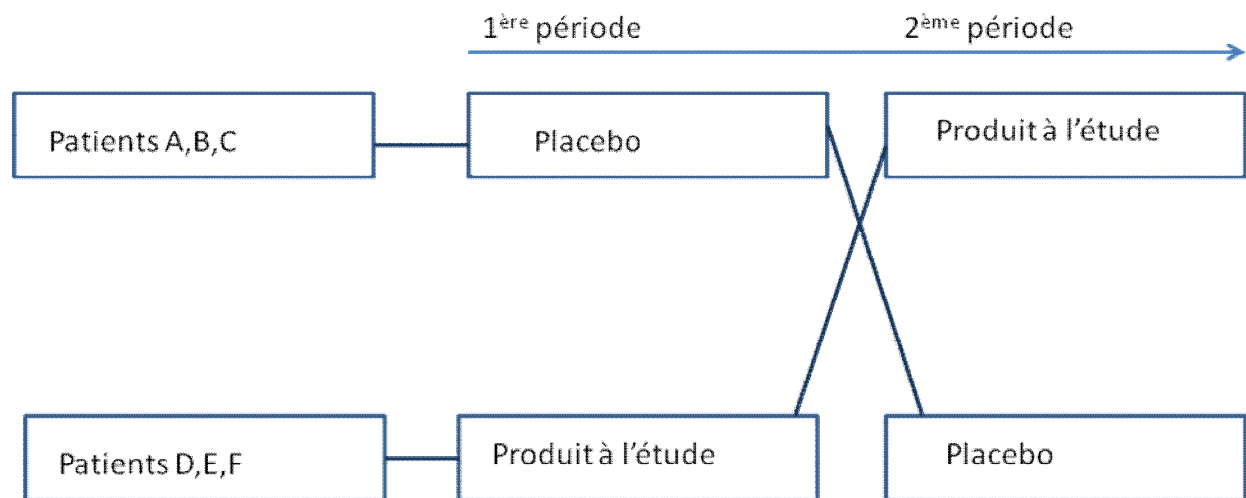


Figure 12: Schéma d'un essai croisé.

4.3.2.1.2 Plan factoriel

Ce plan permet d'évaluer les effets propres de plusieurs traitements ainsi que leurs effets synergiques ou antagonistes.

Un plan factoriel qui concerne deux produits sera donc 2x2 et comportera 4 bras : le bras du produit A et produit B, le bras du produit B et placebo A, le bras du produit A et placebo B et le bras du placebo A et placebo B.

Le plan factoriel est généralement utilisé pour étudier les différentes posologies (107).

4.3.2.1.3 Les essais à mesures répétées

Le critère d'évaluation est mesuré plusieurs fois sur un même sujet. La puissance de ce type d'étude dépend également de la variance intra- et inter sujet (107).

4.3.2.1.4 Le plan de retrait aléatoire

C'est une méthode acceptée aux Etats-Unis. Tous les patients reçoivent le produit à l'étude. Ils seront exclus de l'essai s'ils ne sont pas répondeurs au traitement. Les patients qui poursuivent seront randomisés soit dans le bras du produit testé, soit dans le bras placebo. Si le patient rechute, il est alors remis sous traitement classique déjà mis sur le marché. Cela réduit la période pendant laquelle les patients sont sous placebo tout en gardant sous placebo les répondeurs au traitement, ce qui permet d'observer l'efficacité de celui-ci (107).

4.3.2.1.5 Le plan d'échappement précoce

Le critère de l'étude n'est pas un critère d'évaluation mais un critère d'échec : les patients sortent de l'étude s'ils répondent à ce critère. L'évaluation porte sur le taux d'échecs et permet de minimiser la durée de traitement des patients. Cependant, la perte de puissance est rapide si le nombre de sujets perdus de vue est élevé.

4.3.2.1.6 Méthodes moins utilisées

Essai séquentiel

Les sujets rentrent soit par paires dans l'étude : on compare la réponse de chaque paire, soit par essai groupé : des analyses sont faites par groupe de patients inclus ou par nombre d'événements observés. La comparaison est répétée plusieurs fois, et s'arrête lorsque l'hypothèse nulle (l'hypothèse que deux groupes ont des effets équivalents) peut être rejetée. A chaque nouvelle analyse intermédiaire est calculée une valeur du test, comparée à une valeur minimale et maximale. Si la valeur testée est au-dessus de la valeur maximale de référence, l'hypothèse nulle est rejetée. L'essai peut s'arrêter. Si elle est en dessous de la valeur minimale, l'essai s'arrête également car l'hypothèse nulle n'est pas rejetée : le test n'est pas positif (figure 13).

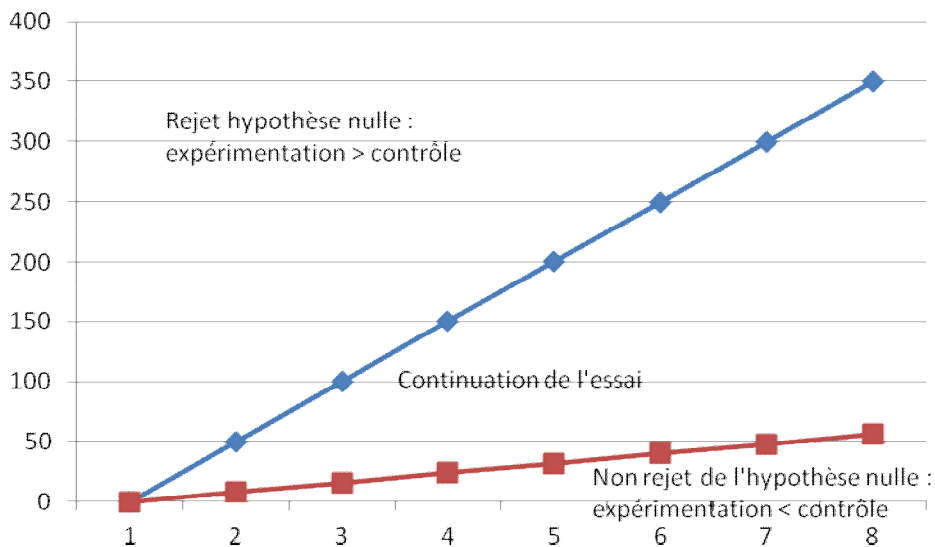


Figure 13 : Essai séquentiel : les valeurs au-dessus de la valeur maximale de référence permettent de rejeter l'hypothèse nulle. Les valeurs en-dessous de la valeur minimale acceptent l'hypothèse nulle. Les valeurs mesurées comprises entre les valeurs de référence permettent de continuer l'étude.

✚ Les essais de randomisation adaptative

Deux groupes randomisés reçoivent deux traitements différents. En fonction de la réponse de chacun des groupes, le ratio d'allocation des traitements est modifié : si la réponse est favorable pour le traitement à l'étude, des patients sont rajoutés dans ce groupe, et vice-versa. Le problème de ce type d'étude est la difficulté d'évaluer de façon rapide un critère binaire, ce qui requiert une très bonne planification.

✚ La méthode « N of 1 »

Cette méthode permet d'administrer plusieurs traitements reconnus efficaces pour certains types de patients et de les administrer à des patients pour qui aucun traitement actuel n'a démontré d'effet, le but étant ensuite de choisir le plus efficace. Chaque patient est donc son propre témoin.

Il est possible également de combiner deux phases : la phase II et la phase III en gardant les mêmes patients dans ces deux phases. La première étape permet de choisir la dose pour la seconde étape. L'analyse portera sur les patients qui auront participé à la phase II et III jusqu'au bout. Cela permet un gain de temps et un meilleur suivi des patients qui seront traités à la bonne dose. Cette méthode requiert cependant une très lourde planification et une négociation

importante et difficile avec les autorités de santé. Le manque de recul entre les deux phases peut également être un problème (107).

4.3.2.2 Stratégies de recrutement

Des stratégies de recrutement sont également mises en place pour pallier au manque de patients. Les registres de patients sont régulièrement actualisés et le patient peut être contacté de plusieurs manières : soit par le biais d'associations soit par le biais d'un autre patient ou du médecin traitant. Des centres de références existent et permettent de retrouver des patients atteints de la maladie de Behçet plus facilement.

Des associations de patients atteints de la maladie de Behçet existent et permettent aux personnes malades de partager des informations, de s'encourager et de s'aider à supporter la maladie. Ces groupes apportent un soutien important à la recherche clinique. Il est important d'impliquer les associations de patients à tous les stades de l'étude. Elles permettent de recruter des patients mais également de faciliter les échanges avec le médecin investigateur et d'obtenir plus facilement le consentement de la personne. Elles peuvent également jouer un rôle dans le conseil, tant au niveau patient qu'au niveau sponsor (rédaction du protocole, faisabilité des examens, ressenti des malades ...)

La dispersion géographique des patients pose également problème. Il est donc dans l'intérêt de l'étude favoriser les essais multicentriques internationaux afin de recruter un maximum de patients (107).

4.3.2.3 Critères d'inclusion et d'exclusion restreints

Du fait de l'étroitesse des critères, le risque d'extrapoler les résultats obtenus à toute la population est très augmenté. Les critères d'inclusion et d'exclusion doivent être adaptés aux objectifs. Plus ils sont stricts, plus le taux de recrutement est faible. Il faut également prendre en compte le nombre de patients qui rentrent dans les critères mais refusent de participer à l'étude. Chaque critère d'inclusion et de non inclusion doit être vérifié et réfléchi. Le protocole doit être simplifié au maximum. Une phase de pré-screening est recommandée afin de vérifier la praticité des critères. La phase de pré-screening est une phase où le médecin investigateur sélectionne tous les patients potentiels pouvant rentrer dans l'étude. Si le résultat du pré-screening est mauvais, il est possible que les critères d'inclusion et d'exclusion soient très restreints et/ou trop théoriques : il faut donc alors essayer de rendre l'étude plus accessible (108).

Ces nombreuses contraintes expliquent pourquoi les essais cliniques menés dans une indication orpheline sont si difficiles à mener.

Conclusion

La maladie de Behçet est une maladie systémique encore mal connue. Les patients présentent des ulcérations orales récurrentes ainsi qu'au moins deux des signes suivants : ulcérations génitales récurrentes, lésions de l'œil, lésions de la peau ou test pathergique positif. D'autres symptômes peuvent également faire leur apparition : manifestations gastro-intestinales, rhumatologiques, vasculaires, neurologiques... La physiopathologie reste encore inconnue à ce jour : le processus auto-immun est multifactoriel, résultant de facteurs environnementaux liés à une prédisposition génétique de la maladie.

La prise en charge est difficile et les patients n'ont que peu de solutions thérapeutiques. La corticothérapie et les immunosuppresseurs constituent la base des traitements actuels de cette pathologie. Tous les traitements utilisés actuellement n'ont pas obtenu l'AMM : seuls la colchicine, la ciclosporine A, l'infliximab, la prednisone, la prednisolone, la méthylprednisolone et le dexaméthasone ont obtenu une AMM dans le cadre du traitement des symptômes de la maladie de Behçet. Ces thérapies ne sont pas spécifiques et sont responsables de nombreux effets indésirables.

Pour pallier ce manque de traitements, de nouvelles stratégies thérapeutiques sont à l'étude pour offrir aux cliniciens et aux patients une meilleure prise en charge de la maladie. Plusieurs anticorps sont en cours d'étude actuellement : leurs mécanismes d'actions ciblés et leurs effets indésirables moins importants que les traitements usuels font de ces molécules des thérapies d'avenir. L'obtention d'une AMM pour ces biothérapies serait donc une véritable avancée dans la thérapie de la maladie de Behçet. Les résultats de la phase I étudiant l'efficacité de l'anakinra sont encourageants : des phases II et III impliquant cette molécule pourront confirmer ou infirmer son efficacité. Trois études sont en cours de recrutement actuellement, dont 2 en phase III. Ces trois molécules à l'essai sont prometteuses : l'abatcept, l'ustekinumab et l'apremilast ont déjà obtenu l'AMM pour une autre pathologie inflammatoire cutanée : le psoriasis.

Plusieurs facteurs freinent la mise en œuvre d'un essai clinique dans le cadre d'une maladie orpheline. En premier lieu, le nombre limité de patient dû au caractère orphelin de la maladie pose problème pour recruter un nombre suffisant de patients. Les industriels doivent redoubler d'efforts pour recruter le plus de patients possible et mettre au point un schéma d'étude adapté à de petits effectifs. Cela permet d'obtenir une puissance statistique satisfaisante afin d'obtenir des résultats significatifs en termes d'efficacité. Le coût de la réalisation d'un essai clinique est également plus important ce qui rend les industries peu enclines à développer des médicaments orphelins.

Une procédure légale de désignation orpheline a été mise en place par l'EMA et la FDA au début des années 2000 permettant notamment aux industriels d'obtenir une étendue de l'exclusivité commerciale et de bénéficier de mesures financières incitatives, dans le but d'encourager le développement de ces nouveaux produits.

Ces nombreuses contraintes peuvent expliquer l'absence de traitements plus ciblés pour les patients atteints de la maladie de Behçet.

Les années à venir seront déterminantes pour la recherche thérapeutique dans la maladie de Behçet.

Bibliographie

1. Orphanet: Maladie de Behcet [en ligne] Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=703&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=behcet&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Maladie-de-Behcet&title=Maladie-de-Behcet&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=703&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=behcet&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Maladie-de-Behcet&title=Maladie-de-Behcet&search=Disease_Search_Simple) [page consultée le 12 mars 2016].
2. AOUBA A. Maladie de Behçet : Vascularites. *Rev Prat.* 2008, 58(5):533-40.
3. BENEZRA D, FORRESTER JV, NUSSENBLATT RB, TABBARA K, TIMONEN P. Uveitis scoring system. In: Uveitis Scoring System [En ligne] Disponible sur: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-77174-3_1 [page consultée le 17 août 2015]
4. KHAIRALLAH M, ACCORINTI M, MUCCIOLI C, KAHLOUN R, KEMPEN JH. Epidemiology of Behçet Disease. *Ocul Immunol Inflamm.* oct 2012; 20(5): 324-35.
5. CHAMBERLAIN MA. A family study of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* oct 1978; 37(5): 459-65.
6. DALVI SR, YILDIRIM R, YAZICI Y. Behcet's Syndrome. *Drugs.* 3 déc 2012; 72(17): 2223-41.
7. Orphanet: À propos des maladies rares [en ligne]. Disponible sur: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=FR [page consultée le 20 sept 2015].
8. CHO SB, CHO S, BANG D. New Insights in the Clinical Understanding of Behçet's Disease. *Yonsei Med J.* 1 janv 2012; 53(1): 35-42.
9. ALTENBURG A, PAPOUTSIS N, ORAWA H, MARTUS P, KRAUSE L, ZOUBOULIS CC. Epidemiology and clinical manifestations of Adamantiades- Behçet disease in Germany - current pathogenetic concepts and therapeutic possibilities. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG.* janv 2006; 4(1): 49-64-66.
10. AL-OTAIBI LM, PORTER SR, POATE TWJ. Behçet's disease: a review. *J Dent Res.* mars 2005; 84(3): 209-22.
11. YURKADUL S, YAZICI Y. Epidemiology of Behçet's Syndrome and Regional Differences in Disease Expression. In: Yazıcı Y, Yazıcı H, éditeurs. *Behçet's Syndrome* [en ligne]. Disponible sur: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4419-5641-5_3 [page consultée le 17 août 2015].

12. DAVATCHI F, CHAMS-DAVATCHI C, SHAMS H, NADJI A, FAEZI T, AKHLAGHI M. Adult Behçet's disease in Iran: analysis of 6075 patients. *Int J Rheum Dis.* août 2015;n/a-n/a.
13. WOZNIACKA A, JUROWSKI P, OMULECKI A, KOT M, DZIANKOWSKA-BARTKOWIAK B. Behçet's disease leaves the silk road. *Adv Dermatol Allergol.* 2014;6:417-20.
14. SAADOUN D, WECHSLER B. Behçet's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(1):20.
15. RAJENDRAN A, SUNDARAM S. *Shafer's Textbook of Oral Pathology.* Elsevier Health Sciences; 2014. 1001 p.
16. GABAY C. Syndrome de Behçet. *Rev Med Suisse.* 2008;728-33.
17. BODAGHI B, WECHSLER B, DU-BOUTIN LTH, CASSOUX N, LEHOANG P, PIETTE J-C. Chronic severe uveitis: classification, search for etiology and therapeutic approach. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Francaise Médecine Interne.* déc 2003;24(12):794-802.
18. Haute-vision. [en ligne]. Disponible sur: <http://www.haute-vision.fr/glossaire/> [page consultée le 2 déc 2015].
19. CHUNG Y-M, LIN Y-C, TSAI C-C, HUANG D-F. Behçet's Disease with Uveitis in Taiwan. *J Chin Med Assoc.* oct 2008;71(10):509-16.
20. MERASHLI M, STER IC, AMES PRJ. Subclinical atherosclerosis in Behçet's disease: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* Fev 2016 ;45(4):502-10.
21. DEMIRELLI S, DEGIRMENCI H, INCI S, ARISOY A. Cardiac manifestations in Behçet disease. *Intractable Rare Dis Res.* 2015;4(2):70-5.
22. SKEF W. Gastrointestinal Behçet's disease: A review. *World J Gastroenterol.* 2015;21(13):3801.
23. MENDES D, CORREIA M, BARBEDO M, VAIO T, MOTA M, GONCALVES O. Behçet's disease – a contemporary review. *J Autoimmun.* mai 2009;32(3-4):178-88.
24. TUNES R, SANTIAGO M. Behçets Syndrome: Literature Review. *Curr Rheumatol Rev.* 1 févr 2009;5(1):64-82.
25. SCHERRER MAR, CASTRO LPF , ROCHA VB, PACHECO L. The dermatoscopy in the skin pathergy testing: case series in patients with suspected Behçet's Disease. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* nov 2014;54(6):494-8.
26. VAROL A, SEIFERT O, ANDERSON C. Innate Immune System of Skin and Oral Mucosa: Properties and Impact in Pharmaceuticals, Cosmectifs and Personal Care Products. *Arch Dermatol Res.* 2010; 155 p.

27. HATEMI G, SILMAN A, BANG D, BODAGHI B, CHAMBERLAIN AM, GUL A. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis.* 1 déc 2008;67(12):1656-62.
28. LAWTON G, BHAKTA BB, CHAMBERLAIN MA, TENNANT A. The Behçet's disease activity index. *Rheumatol Oxf Engl.* janv 2004;43(1):73-8.
29. MUMCU G, YAZICI Y, CHAMBERLAIN MA. Disease Assessment in Behçet's Disease. In: Yazıcı Y, Yazıcı H, éditeurs. *Behçet's Syndrome [en ligne]* Disponible sur: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4419-5641-5_18 [page consultée le 30 sept 2015].
30. MELIKOGLU M, MELIKOGLU MA. What affects the quality of life in patients with Behçet's disease? *Acta Reumatol Port.* mars 2014;39(1):46-53.
31. ISHIGATSUBO Y. *Behçet's Disease: From Genetics to Therapies.* Springer; 2014. 183 p.
32. The Ocular Behçet Disease Research Group of Japan, KABURAKI T, NAMBA K, SONODA K, KEZUKA T, KEINO H. Behçet's disease ocular attack score 24: evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab. *Jpn J Ophthalmol.* mars 2014;58(2):120-30.
33. Eye and Behçet new therapeutics perspective. [en ligne] Disponible sur: <http://www.kobe.fr/behcets/pdf/tugal-tutkun.pdf>[page consultée le 10 avr 2016].
34. DAEU Biologie. [en ligne] Disponible sur: http://ressources.unisciel.fr/DAEU-biologie/P2/res/chap5_im02.jpg [page consultée le 31 déc 2015].
35. CAMBIER L, DEFAWEUX V, BALDO A, MATHY A, TABART J, BAGUT ET. Rôle des cellules Th17 dans les maladies infectieuses et auto-immunes. *Ann. Méd. Vét.* 2010;104-12.
36. NA SY, PARK M-J, PARK S, LEE E-S. Up-regulation of Th17 and related cytokines in Behçet's disease corresponding to disease activity. *Clin Exp Rheumatol.* juin 2013;31(3 Suppl 77):32-40.
37. PARK UC, KIM TW, YU HG. Immunopathogenesis of Ocular Behçet's Disease. *J Immunol Res.* 2014;2014:1-13.
38. Le système HLA et les maladies. [en ligne] Disponible sur: <http://www.larecherche.fr/actualite/aussi/systeme-hla-maladies-texte-integral-01-05-2000-81873> [page consultée le 1 déc 2015].
39. DE MENTHON M, LAVALLEY MP, MALDINI C, GUILLEVIN L, MAHR A. *HLA-B51/B5* and the risk of Behçet's disease: A systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum.* 15 oct 2009;61(10):1287-96.

40. CASO F, COSTA L, RIGANTE D, LUCHERINI OM, CASO P, BASCHERINI V. Biological Treatments in Behçet's Disease: Beyond Anti-TNF Therapy. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:1-14.
41. BOUCHRA A. Les manifestations ophtalmologiques au cours de la maladie de Behçet (à propos de 33 cas). *Faculté de Médecine de Fès*; 2011.
42. TURSEN Ü. Pathophysiology of the Behçet's Disease. *Pathol Res Int.* 2012;2012:1-11.
43. ALEXOUDI I, KAPSIMALI V, VAIPOULOS A, KANAKIS M, VAIPOULOS G. Evaluation of current therapeutic strategies in Behçet's disease. *Clin Rheumatol.* févr 2011;30(2):157-63.
44. GREAVES MW. Anti-inflammatory action of corticosteroids. *Postgrad Med J.* oct 1976;52(612):631-3.
45. MESQUIDA M, MOLINS B, LLORENC V, HERNANDEZ MV, ESPINOSA G, DICK AD. Current and future treatments for Behçet's uveitis: road to remission. *Int Ophthalmol.* avr 2014;34(2):365-81.
46. YAZICI H, PAZARLI H, BARNES CG, TUZUN Y, OZYAZGAN Y, SILMAN A. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med.* 1 févr 1990;322(5):281-5.
47. ZIERHUT M, ABU EL-ASRAR AM, BODAGHI B, TUGAL-TUTKUN I. Therapy of ocular Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm.* févr 2014;22(1):64-76.
48. Maquette du Tacrolimus. [en ligne] Disponible sur: <http://www.cnhim.org/dossier%20du%20cnhim%20-%20pdf/dossiers/articles/dossier%201996,%203%20tacrolimus.pdf> [page consultée le 5 janv 2016].
49. BANG B. Treatment of Behcet's Disease. *Yonsei Med J.* 1997;38(6):401-10.
50. Résumé des Caractéristiques du Produit PROGRAF [en ligne]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0235253.htm> [page consultée le 19 mars 2016].
51. Notice patient AZATHIOPRINE [en ligne] Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0245954.htm> [page consultée le 19 mars 2016].
52. YOO SK, STARNES TW, DENG Q, HUTTENLOCHER A. Lyn is a redox sensor that mediates leukocyte wound attraction in vivo. *Nature.* 20 nov 2011;480(7375):109-12.
53. COLCHIMAX avis [en ligne] Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032435.pdf> [page consultée le 20 avr 2016].

54. HATEMI G, SEYAHİ E, FRESKO I, TALARICO R, HAMURYUDAN V. Behçet's syndrome: a critical digest of the 2013-2014 literature. Clin Exp Rheumatol. août 2014;32(4 Suppl 84):S112-122.
55. Notice patient COLCHICINE [en ligne] Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0223608.htm> [page consultée le 19 mars 2016].
56. WARWICK GP. THE MECHANISM OF ACTION OF ALKYLATING AGENTS. Cancer Res. sept 1963;23:1315-33.
57. WEILL B, BATTEUX F. Immunopathologie et réactions inflammatoires. De Boeck Supérieur; 2003. 316 p.
58. SMITH E, YAZICI Y. Treatment of Behçet's syndrom. Peter A merkel; 2009.
59. BECKER MD, SMITH JR, MAX R, FIEHN C. Management of sight-threatening uveitis: new therapeutic options. Drugs. 2005;65(4):497-519.
60. Résumé des Caractéristiques du Produit ENDOXAN [en ligne] Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0139134.htm> [page consultée le 19 mars 2016].
61. EVEREKLIOGLU C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. Surv Ophthalmol. août 2005;50(4):297-350.
62. PERRI AJ, HSU S. A review of thalidomide's history and current dermatological applications. Dermatol Online J. août 2003;9(3):5.
63. Haute Autorité de Santé - DECISION N° 2015.0155/DC/SEM du 17 juin 2015 du collège de la Haute Autorité de Santé adoptant la recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire du thalidomide (THALIDOMIDE CELGENE 50 mg, gélule) dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation [en ligne] Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2042574/fr/decision-n-2015-0155/dc/sem-du-17-juin-2015-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-adoptant-la-recommandation-relative-a-la-prise-en-charge-a-titre-derogatoire-du-thalidomide-thalidomide-celgene-50-mg-gelule-dans-le-cadre-d-une-recommandation-temporaire-d-utilisation. [page consultée le 20 avr 2016].
64. HAMURYUDAN V, MAT C, SAIP S, OZYAZGAN Y, SIVA A, YURKADUL S. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 15 mars 1998;128(6):443-50.
65. La mémoire immunitaire [en ligne] Disponible sur: <http://www.didier-pol.net/6exosb14.htm>. [page consultée le 21 mar 2016].
66. WELSCHOF M, KRAUSS J. Recombinant antibodies for cancer therapy: methods and protocols. Totowa, N.J: Humana Press; 2003. 481 p. (Methods in molecular biology).

67. ABU EL ASRAR A. Behçet disease, sarcoidosis, VKH. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. sept 2012;90:0-0.
68. CHOI B, HWANG Y, KWON HJ, LEE E-S, PARK KS, BANG D. Tumor necrosis factor alpha small interfering RNA decreases herpes simplex virus-induced inflammation in a mouse model. *J Dermatol Sci*. nov 2008;52(2):87-97.
69. ARNAUD L, HAROCHE J, PIETTE J-C, AMOURA Z. Les biothérapies immunomodulatrices du futur : quelles perspectives? *Presse Médicale*. mai 2009;38(5):749-60.
70. ARIDA A, FRAGIADAKI K, GIAVRI E, SFIKAKIS PP. Anti-TNF Agents for Behçet's Disease: Analysis of Published Data on 369 Patients. *Semin Arthritis Rheum*. août 2011;41(1):61-70.
71. DIAZ-LLOPIS M, GARCIA-DELPECH S, SALOM D, UDAONODO P, HERNANDEZ-GARFELLA M, BOSCH-MORELL F. Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther*. juin 2008;24(3):351-61.
72. HAMAM RN, BARIKIAN AW, ANTONIOS RS, ABDULAAL MR, ALAMEDDINE RM, EL MOLLAYESS G. Intravitreal Adalimumab in Active Noninfectious Uveitis: A Pilot Study. *Ocul Immunol Inflamm*. 24 août 2015;1-8.
73. AHMADI M, KHALILI H. Potential benefits of pentoxifylline on wound healing. *Expert Rev Clin Pharmacol*. janv 2016;9(1):129-42.
74. MULLER B, KOMAS N, KERAVIS T, LUGNIER C. les phosphodiesterases des nucléotides cycliques. *MédecineSciences*. déc 1993;9(12).
75. ALPSOY E, ZOUBOULIS CC, EHRLICH GE. Mucocutaneous Lesions of Behçet's Disease. *Yonsei Med J*. 2007;48(4):573.
76. YALCINDAG FN, UZUN A. Results of interferon alpha-2a therapy in patients with Behçet's disease. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther*. août 2012;28(4):439-43.
77. Iridotomie laser et glaucome [en ligne] Disponible sur : <http://www.leglauce.com/fr/2013/iridotomie-laser-et-glaucome-aptel-f-grenoble/>[page consultée le 19 mars 2016].
78. GALEONE M, COLUCCI R, ERME AM, MORETTI S, LOTTI T. Potential Infectious Etiology of Behçet Disease, Potential Infectious Etiology of Behçet Disease. *Pathol Res Int Pathol Res Int*. 29 déc 2011;2012, 2012:e595380.
79. Code de la santé publique - Article L1121-1.[en ligne] Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006685827&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20080129> [page consultée le 27 Avr 2016]

80. LEEM. Les grandes étapes de la vie d'un médicament [en ligne] Disponible sur: <http://www.leem.org/content/les-grandes-tapes-de-fabrication-dun-m-dicament>. [page consultée le 12 mars 2016].
81. Etudes cliniques, 20 questions. [en ligne] Disponible sur: http://www.leem.org/sites/default/files/EtUDES%20CLINIQUES20questions_mai200%5B1%5D.pdf. [page consultée le 12 mars 2016].
82. Sanofi - Essais cliniques: les phases [en ligne] Disponible sur: http://www.sanofi.com/rd/essais_cliniques/phases/phases.aspx. [page consultée le 12 mars 2016].
83. Le Code de Nuremberg [en ligne] Disponible sur: http://www.frqs.gouv.qc.ca/documents/10191/186011/Code_Nuremberg_1947.pdf/d29861b8-30a7-456e-9a83-508f14f4e6d5. [page consultée le 12 mars 2016].
84. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [en ligne] Disponible sur: <http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/> [page consultée le 12 mars 2016].
85. Les bonnes pratiques cliniques: directives consolidées [en ligne] Disponible sur: http://www.frqs.gouv.qc.ca/documents/10191/186009/Bonnes_pratiques_cliniques_consolidees_1997.pdf/0848bafb-8eab-4683-b8ca-e53063960702 [page consultée le 12 mars 2016].
86. Lignes directrices relatives aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) pour l'essai des médicaments. [en ligne] Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh2957f/5.2.html> [page consultée le 12 mars 2016].
87. ClinicalTrials - Abatacept in the Treatment of Uveitis [en ligne] Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01279954?term=NCT01279954&rank=1> [page consultée le 12 mars 2016].
88. ClinicalTrials - A Pilot Study of the Safety and Efficacy of Abatacept Injections in the Treatment of Behcet's Syndrome. [Internet] Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01693640?term=behcet+disease&rank=31> [page consultée le 12 mars 2016].
89. ClinicalTrials - Intravitreal Infliximab in Refractory Uveitis in Behcet's Disease: A Safety and Efficacy Clinical Study [en ligne] Disponible sur: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02620618?term=behcet+disease&rank=16> [page consultée le 12 mars 2016].
90. ClinicalTrials - Anakinra for Behcet's Disease [en ligne] Disponible sur: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01441076?term=beh%C3%A7et+disease&rank=29> [page consultée le 12 mars 2016].

91. Anakinra for resistant Behçet uveitis: why not? [en ligne] Disponible sur: <http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=7334> [page consultée le 12 mars 2016].
92. ClinicalTrials - Efficacy and Safety of Ustekinumab, a Human Monoclonal Anti-IL-12/IL-23 Antibody, in Patients With Behçet Disease [en ligne] Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02648581?term=behcet+disease&rank=12> [page consultée le 12 Mars 2016]
93. ClinicalTrials - Clinical Study of TA-650 in Patients With Behcet's Disease (BD) With Special Lesions [en ligne] Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01532570?term=behcet+disease&rank=2> [page consultée le 12 mars 2016].
94. GUL A, TUGAL-TUTKUN I, DINARELLO CA, REZNIKOV L, ESEN BA, MIRZA A. Interleukin-1 -regulating antibody XOMA 052 (gevokizumab) in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behcet's disease: an open-label pilot study. *Ann Rheum Dis.* 1 avr 2012; 71(4):563-6.
95. ClinicalTrials - A Phase 3 Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apremilast (CC-10004) in Subjects With Active Behcet's Disease. [en ligne] Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02307513?term=behcet+disease&rank=5> [page consultée le 13 Mars 2016]
96. XOMA - XOMA Announces Results From Phase 3 EYEGUARD(TM)-B Study [en ligne] Disponible sur: <http://investors.xoma.com/releasedetail.cfm?releaseid=923200> [page consultée le 13 Mars 2016]
97. XOMA - Gevokizumab Behcets EYEGUARD-B [en ligne] Disponible sur: <http://www.biotechnologyevents.com/node/5916> [page consultée le 13 Mars 2016]
98. ClinicalTrials - Efficacy of Gevokizumab in the Treatment of Patients With Behçet's Disease Uveitis (EYEGUARD™-B) [en ligne] Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01965145> [page consultée le 13 Mars 2016]
99. Public summary of opinion on orphan designation Recombinant human monoclonal antibody to human interleukin (IL)-17A of the IgG1/k class for the treatment of chronic non-infectious uveitis [en ligne] Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/03/WC500075164.pdf [page consultée le 13 Mars 2016]
100. DICK AD, TUGAL-TUTKUN I, FOSTER S, ZIERHUT M, MELISSA LIEW SH, BEZLYAK V. Secukinumab in the Treatment of Noninfectious Uveitis: Results of Three Randomized, Controlled Clinical Trials. *Ophthalmology.* avr 2013; 120(4): 777-87.

101. RAMSDEN CM, POWNER MB, CARR A-JF, SMART MJK, DA CRUZ L, COFFEY PJ. STem cells in retinal regeneration: past, present and future. *Development*. 15 juin 2013; 140(12): 2576-85
102. DAVTACHI F, NIKBIN B, SHAMS H, SADEGHI ABDOLLAHI B, MOHYEDDIN M, SHAHRAM F. Mesenchymal stem cell therapy unable to rescue the vision from advanced Behcet's disease retinal vasculitis: report of three patients. *Int J Rheum Dis*. avr 2013; 16(2): 139-47.
103. KICIC A, SHEN W-Y, WILSON AS, CONSTABLE IJ, ROBERTSON T, RAKOCZY PE. Differentiation of marrow stromal cells into photoreceptors in the rat eye. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 27 août 2003; 23(21): 7742-9.
104. Règlement (CE) No 141/2000 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins [en ligne] Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ> [page consultée le 13 mars 2016].
105. HEEMSTRA HE, VAN WEELY S, BULLER HA, LEUFKENS HGM, DE VRUEH RLA. Translation of rare disease research into orphan drug development: disease matters. *Drug Discov Today*. déc 2009; 14(23-24): 1166-73.
106. VAN DER LEE JH, WESSELING J, TANCK MWT, OFFRINGA M. Efficient ways exist to obtain the optimal sample size in clinical trials in rare diseases. *J Clin Epidemiol*. avr 2008; 61(4): 324-30.
107. Méthodologie des essais cliniques de petits effectifs [en ligne] Disponible sur: <http://www.journaltherapie.org/articles/therapie/pdf/2004/03/TH2004-03Vray.pdf> [page consultée le 13 mars 2016].
108. Patient's recruitment in clinical trials for rare diseases a strategy to anticipate [en ligne] Disponible sur: <http://orphan-dev.org/onewebmedia/Recruitment%20VF%20-%20J%20Micallef.pdf>. [page consultée le 13 mars 2016].

Annexes

Annexe 1 : Behçet's Syndrom Activity Scale.

Behçet's Syndrom Activity Scale (BSAS)

Your name : _____ Date of Birth : _____

Today's Date: _____

SEX:

- Female
- Male

ETHNIC:

- Asian
- Hispanic
- Other: _____

GROUP:

- Black
- White

1. How much have ulcers in your month bothered you over the last 4 weeks?
Please indicate below

NO ULCERS ULCERS WERE A MAJOR PROBLEM

0 0.5 1 1.5 2 2.5 3 3.5 4 4.5 5 5.5 6 6.5 7 7.5 8 8.5 9 9.5 10

2. How many ulcers (new or old) did you have in your mouth over the last 4 weeks ?

- 0
- 1-3
- More than 3

3. How much has ulcers in genital are bothered you over the last 4 weeks?
please indicate below.

NO ULCERS ULCERS WERE A MAJOR PROBLEM

0 0.5 1 1.5 2 2.5 3 3.5 4 4.5 5 5.5 6 6.5 7 7.5 8 8.5 9 9.5 10

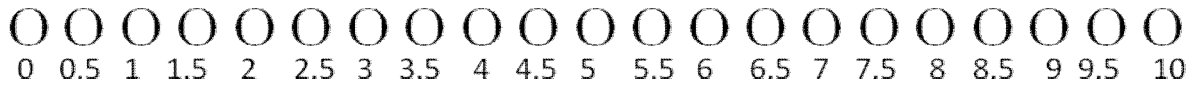
4. How many ulcers (new or old) did you have in your genital are over the last 4 weeks?

- 0
- 1-3
- More than 3

5. How much acne or acne like skin lesion (new or old) bothered you over the last 4 weeks? Please indicate below.

SKIN LESIONS WERE A MAJOR PROBLEM

NO SKIN
LESIONS



6. How many acne or acne like skin lesion (new or old) did you have over the last 4 weeks?
 0
 1-5
 More than 5

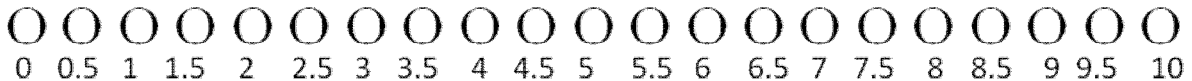
7. Have you had abdominal pain and diarrhea lasting more of the day for most days of the week over the last 4 weeks?
 No Yes

8. Did you have painful or red eyes and/or blurred or reduced vision over the last 4 weeks?
 No Yes

9. Did you have any swelling/discoloration of your lower extremities, or a blood clot over the last 4 weeks?
 No Yes

10. In terms of your Behçet's activity, (oral ulcers, genital ulcers, skin problems, joint pains, eye, neurologic problems), how active would you say your condition has been over the last 4 weeks?

NOT ACTIVE
AT ALL



EXTREMELY
ACTIVE

For a total score of 100.

Annexe 2 : Produits thérapeutiques faisant l'objet d'essais cliniques.

| Nom du produit | Mécanisme d'action | Phase | Type d'étude | Nombre de patients | Critère principal d'évaluation | Résultats | AMM dans une autre indication |
|----------------|---|-------|-----------------------------------|--------------------|---|--|--|
| Abatacept | Analogue CTLA-4 bloquant le signal de co-stimulation des LT | I | Nationale, en ouvert | 20 | Nombre d'ulcères oraux et génitaux après 6 mois de traitement | en cours de recrutement | Traitement du psoriasis en plaque |
| Infliximab | anti-TNF α | I-II | Nationale, en ouvert | 20 | Acuité visuelle après 18 semaines de traitement | résultats non communiqués | Traitement de la rectocolite hémorragique sévère Traitement de l'uvéite réfractaire |
| | | III | nationale, en ouvert | 180 | amélioration des lésions cutanées | résultats non communiqués | |
| Anakinra | Anti- IL-1 β | I-II | Nationale, en ouvert | 6 | Nombre d'ulcères oraux ou d'épisodes inflammatoires oculaires après 12 mois de traitement | Positif : diminution du nombre d'uvéites et d'ulcères oraux | Non |
| Ustekinumab | Anti-IL12 et anti-IL23 | III | Nationale, en ouvert | 30 | Nombre d'ulcères oraux et d'uvéites après 52 semaines de traitement | en cours de recrutement | Traitement du psoriasis et du rhumatisme psoriasique |
| Apremilast | Inhibiteur de phosphodiesterase 4 | III | internationale, en double aveugle | 204 | Nombre d'ulcères oraux après 12 semaines de traitement | en cours de recrutement | Traitement du rhumatisme psoriasique |
| Gevokizumab | Anti- IL-1 β | III | internationale, en double aveugle | 110 | Nombre de jours entre le début du traitement et la première exacerbation oculaire | négatif : pas de réduction du nombre d'exacerbation oculaire | Non |
| Secukinumab | Anti-IL-17A | III | internationale, en double aveugle | 118 | Nombre d'exacerbations oculaires après 24 semaines de traitement | négatif : pas de réduction du nombre d'exacerbation oculaire | Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte |

N° d'identification :

Thérapies innovantes dans la maladie de Behçet

Thèse soutenue le 03 Juin 2016

Par **Marie BIEDERMANN**

La maladie de Behçet est une vascularite chronique et systémique caractérisée notamment par des lésions buccales, génitales et des manifestations oculaires.

C'est une maladie rare surtout reportée dans les populations de l'ancienne « route de la Soie ».

Elle se déclare généralement chez l'adulte dans la troisième décennie de vie. La maladie est caractérisée par des épisodes récurrents d'aphtes buccaux, qui peuvent être accompagnés d'aphtes génitaux, de signes cutanés (pseudofolliculite, érythème noueux) ainsi que de troubles oculaires (notamment d'uvéïtes) ou d'un test pathergique positif.

D'origine inconnue, des données épidémiologiques suggèrent que le processus auto-immun inflammatoire est multifactoriel, résultant de facteurs environnementaux liés à une prédisposition génétique de la maladie. L'antigène HLAB5 est associé à la maladie de Behçet dans de nombreux cas et des niveaux anormaux de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF- α , IL-8, IL-12, IL-17 et IL-21) sont impliqués dans la pathogenèse de la maladie. Ces facteurs pourraient favoriser certaines infections (en particulier *Streptococcus sanguis*) qui provoquent le déclenchement des poussées inflammatoires.

Les patients sont actuellement traités par immunosuppresseurs, notamment par des corticoïdes. Les nombreux effets indésirables liés à la prise d'une corticothérapie au long cours posent de nombreux problèmes. Les biothérapies pourraient permettre une meilleure prise en charge des patients.

Plusieurs études cliniques sont en cours de recrutement actuellement, dont deux en phase III. Les trois molécules à l'essai : abatacept, ustekinumab et apremilast ont déjà obtenu une AMM dans une autre pathologie inflammatoire. L'obtention d'une AMM pour ces biothérapies serait donc une véritable avancée dans la thérapie de la maladie de Behçet.

Plusieurs facteurs freinent la mise en œuvre d'un essai clinique dans le cadre d'une maladie orpheline. Le recrutement est difficile, dû au nombre limité de patients. Un schéma d'étude doit être mis au point afin d'être adapté à de petits effectifs. Cela permet d'obtenir une puissance statistique satisfaisante afin d'obtenir des résultats significatifs en termes d'efficacité. Le coût de la réalisation d'un essai clinique est également plus important ce qui rend les industries peu enclines à développer des médicaments orphelins.

MOTS CLES : Maladie de Behçet – uvéïtes – ulcères oraux – ulcères génitaux – essais cliniques

| Directeur de thèse | Intitulé du laboratoire | Nature |
|------------------------|-------------------------|--|
| Pr. Daniele BENSOUSSAN | UTCT- CHU de Nancy | Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique X Thème 3 |

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 03 Juin 2016

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : Marie BIEDERMANN

Sujet : Thérapies innovantes dans la maladie de Behçet

Jury :

Président : Mme Danièle BENSOUSSAN, Professeur
 Directeur : Mme Danièle BENSOUSSAN, Professeur
 Juges : Mme Marina PETRIDIS, Pharmacien
 Mr Alexandre HARLE, Pharmacien
 Mme Shirine MOHAMED, Médecin

Vu,

Nancy, le 27/4/16

(Handwritten signatures)
 Le Président du Jury Directeur de Thèse

(Stamps and signatures)
 U.N.M.E. DE SCIENCE CELLULAIRE U.N.M.E. DE THERAPIE CELLULAIRE
 BANQUE de TISSUS et SANG PLACENTAIRE BANQUE de TISSUS et SANG PLACENTAIRE
 Professeur D. BENSOUSSAN Professeur D. BENSOUSSAN
 Bâtiment UTCT - CHU de BRABOIS Bâtiment UTCT - CHU de BRABOIS
 Allée du Morvan - 54500 VANDOEUVRE Allée du Morvan - 54500 VANDOEUVRE
 Tél. Secrétariat : 03 83 15 37 79 Tél. Secrétariat : 03 83 15 37 79
 Tél. Laboratoire : 03 83 15 48 57 Tél. Laboratoire : 03 83 15 48 57

Vu et approuvé,

Nancy, le 16/05/2016

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,



Vu,

Nancy, le 26 MAI 2016

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 9171