Actualités de la maladie de Behçet

Benjamin Terrier

Service de Médecine Interne

Centre de Référence pour les Maladies Systémiques et Autoimmunes rares

Hôpital Cochin, Université Paris Descartes

Description initiale de la maladie

1931 : Adamantiades, Grèce

1937 : Huluci Behçet, Turquie

Triade :
- **Hypopion**
- **Uvéite antérieure aigue**
- **Aphtose bipolaire**

Maladie de Behçet

Vascularite inflammatoire multi-systémique

Touche les vaisseaux de tout calibre

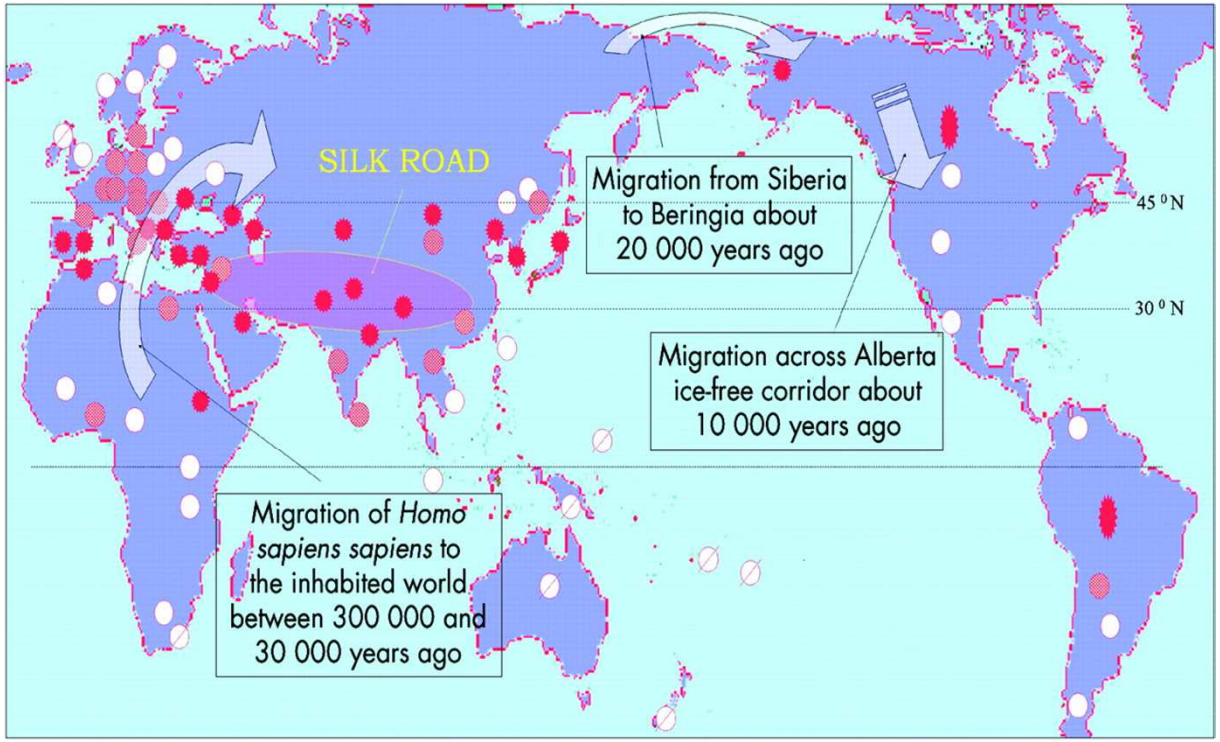
Terrain

Adulte jeune : 30 ans

Homme > Femme

Forme familiale : 2-18 % des cas

Epidémiologie – Route de la soie



HLA-B51 prevalence in healthy ethnic control populations:

∅ Absent ○ Low: 1 – 10% ● Intermediate: 11 – 15% ● High: > 15%

Prévalence de la maladie

Turquie	**100/100 000**
Iran	**16,7/100 000**
Japon	**13,6/100 000**
Italie	**2,5/100 000**
UK	**0,5/100 000**

Critères de l'International Study Group

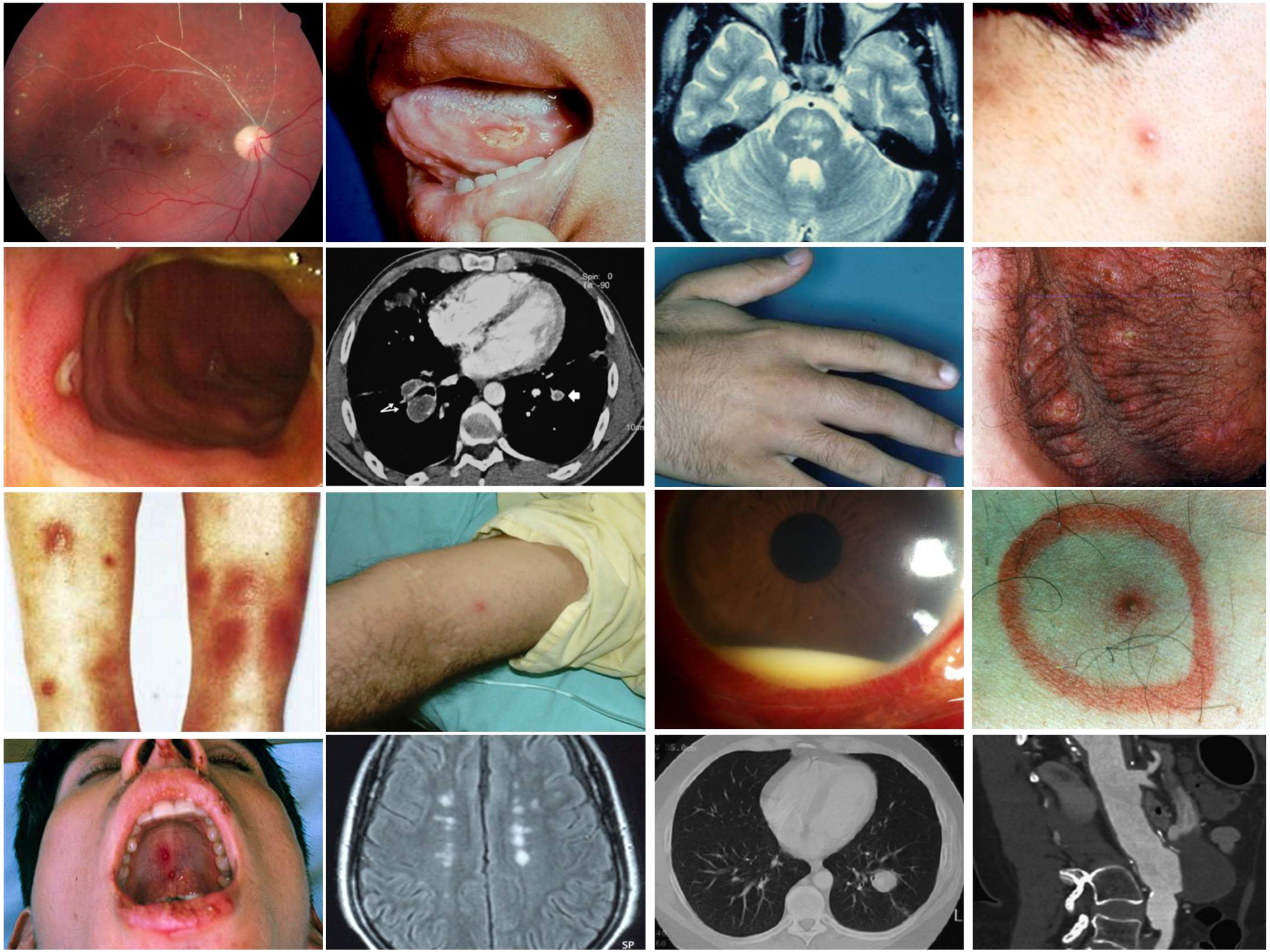
Critères
Aphtose buccale récidivante *(≥ 3 poussées/an)*
Associée à 2 autres critères parmi :
Aphtose génitale récidivante ou lésions cicatricielles
Atteinte oculaire *(uvéite, hyalite, vascularite rétinienne)*
Lésions cutanées *(érythème noueux, pseudo-folliculite, lésions papulo-pustuleuses, nodules acnéiformes)*
Pathergy test positif *(lu après 24h-48h)*

Lancet, 1990

Nouveaux critères 2013

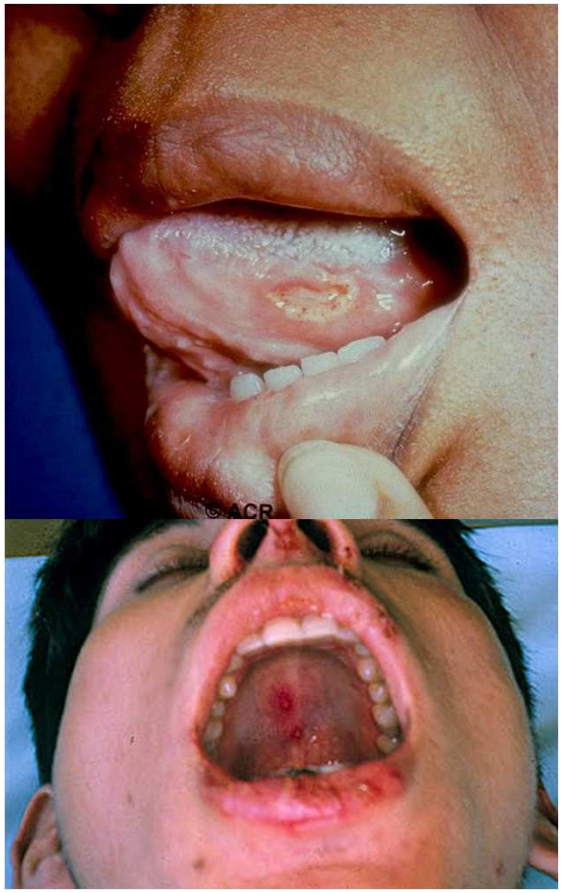
Critères	
Aphtose buccale	2 points
Aphtose génitale	2 points
Lésions cutanées	1 point
Atteinte oculaire	2 points
Atteinte SNC	1 point
Atteinte artérielle	1 point
Pathergy test positif	1 point
Diagnostic si ≥ 4 points	Se 94,8%, Sp 90,5%

Davatchi, J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013


Spin: 0
Tilt: -90
SP

Aphtose buccale

Inaugurale dans 25 à 75 % des cas



Causes d'aphtose buccale
Maladie de Behçet
Maladie de Crohn
Rectocolite hémorragique
Maladie coeliaque
Carence en vitamine B12, folates, fer, zinc
Neutropénique chronique
Agranulocytose, hémopathie
Médicaments (Nicorandil, Nifluril, MTX)
Polychondrite atrophiante (MAGIC)

Manifestations cutanées

Erythème noueux : 30-40 %

Manifestations cutanées

Erythème noueux : 30-40 %

Pseudo-folliculite : 40-60%

Manifestations cutanées

Erythème noueux : 30-40 %

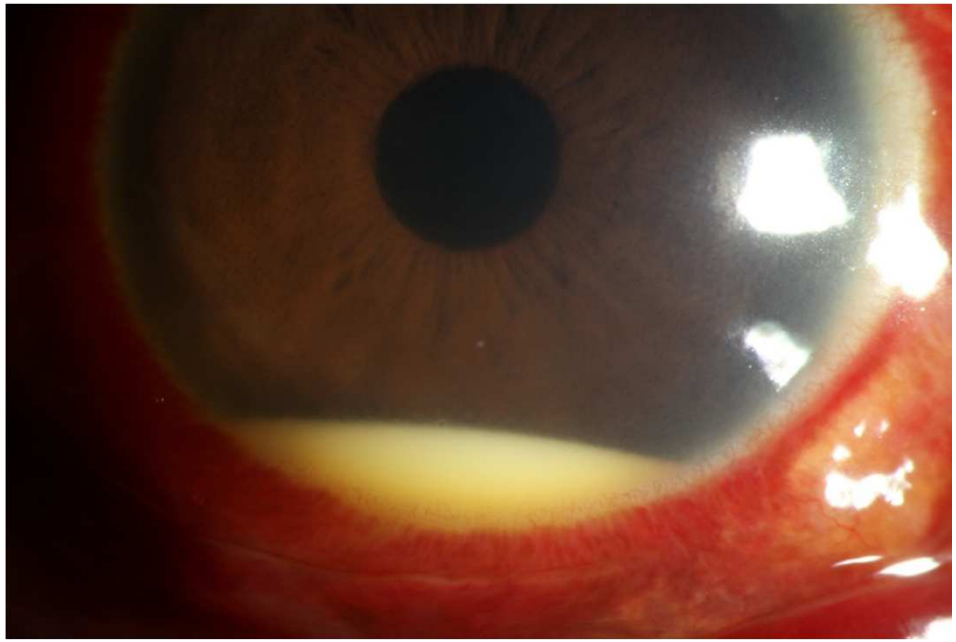
Pseudo-folliculite : 40-60%

Hypersensibilité aux points de piqure (pathergy test)

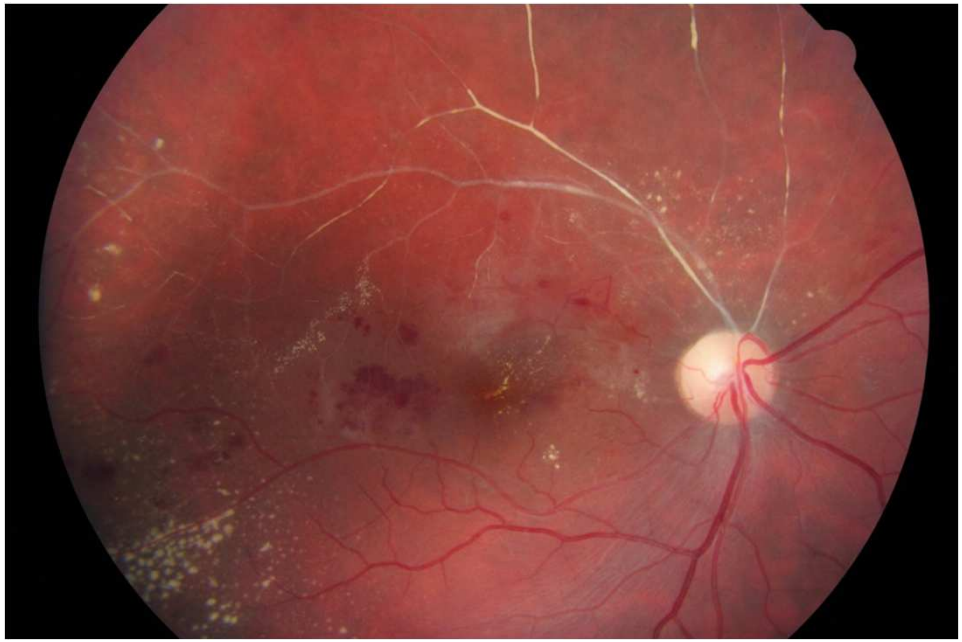
Nodules acnéiformes

Thrombophlébites superficielles

Uvéites de la maladie de Behçet



Uvéite antérieure à hypopion



Vascularite rétinienne

Fréquence : 50 à 80%

Inaugurale dans 20 %

Cause de cécité dans 25 à 50 % des cas

Atteinte articulaire

Atteinte fréquente : >50%

Arthralgies +++

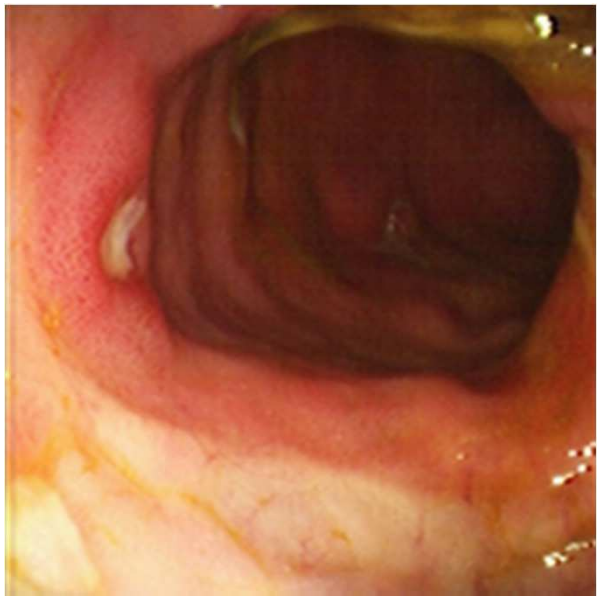
Arthrite moins fréquemment : monoarthrite, oligoarthrite ou polyarthrite

Touchant surtout les grosses articulations

Atteinte souvent récidivante et asymétrique

Atteintes articulaires destructrices possibles

Atteinte digestive



Manifestations variées

Anorexie

Nausées et vomissements

Diarrhées

Douleurs abdominales

Atteinte de la totalité du tube digestif

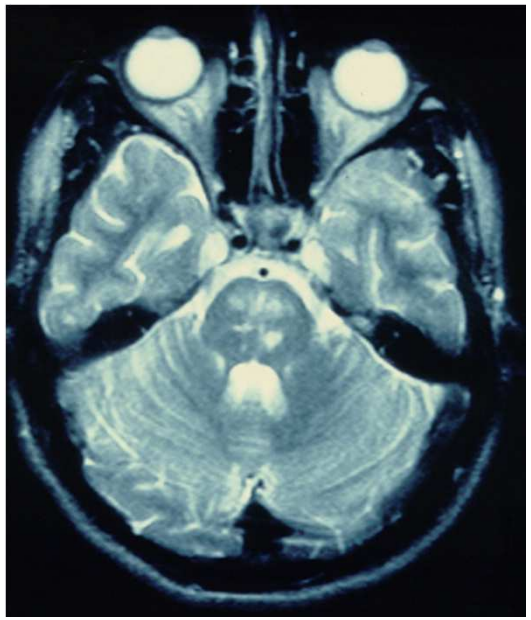
Endoscopie: inflammation muqueuse segmentaire et ulcérations aphtoïdes (iléon, caecum et le colon ascendant +++)

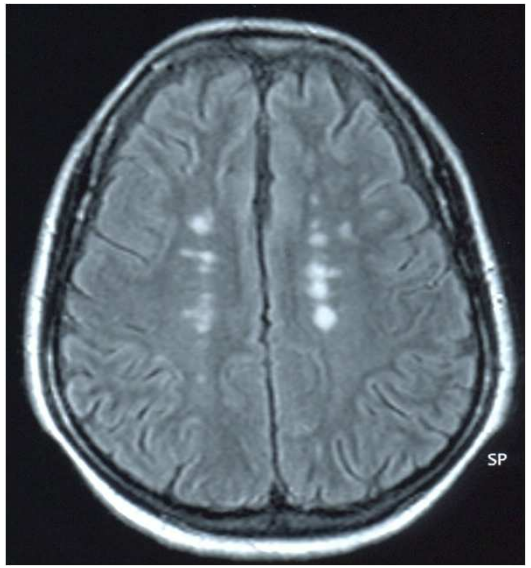
Similitudes avec MICI (Crohn +++)

Atteinte neurologique centrale

Fréquence : 5-50 %

Manifestations
Atteintes vasculaires +++
Thromboses sinusales
Atteintes artérielles (thromboses, anévrysmes)
HIC bénigne
Méningite
Méningo-encéphalite
Myélite
Forme pseudo-tumorale
Manifestations neuro-psychiatriques



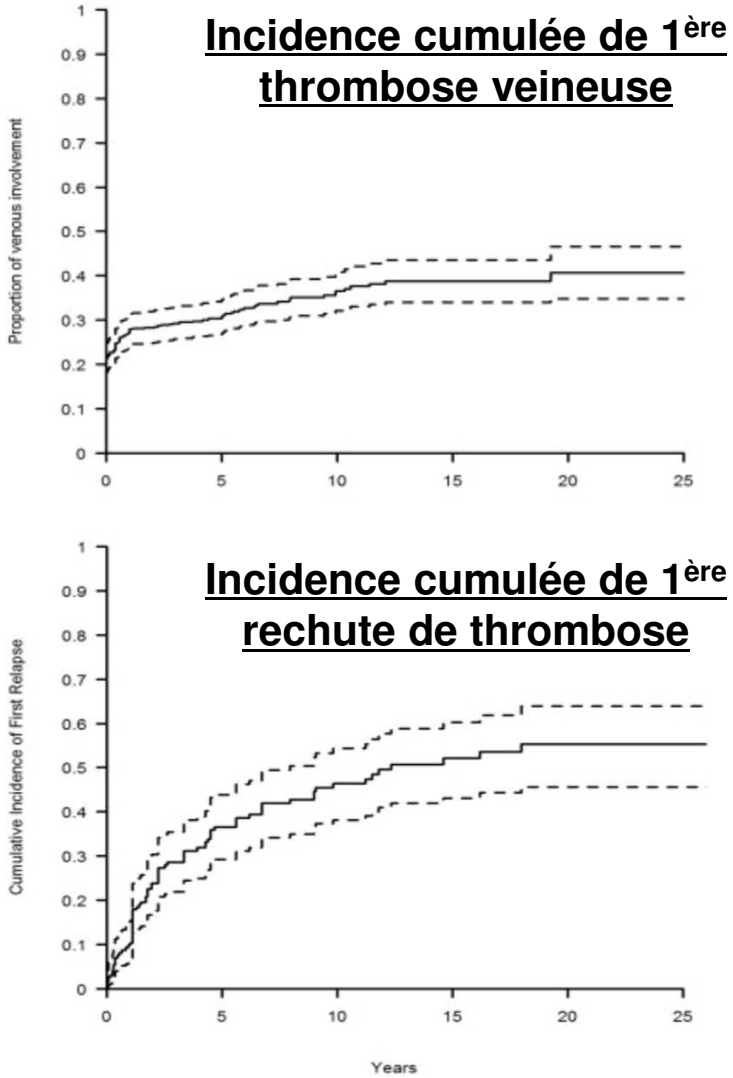


Atteinte vasculaire veineuse

Fréquence : 17 % (10-40%)

Manifestations
Thromboses veineuses superficielles
Thromboses caves inférieure/supérieure
Syndrome de Budd-Chiari
Thrombophlébite cérébrale
Embolie pulmonaire (rare)

Utilisation des immunosuppresseurs (0.27 [0.14–0.52]) et des corticoïdes (0.62 [0.40–0.97]) protectrice sur le risque de rechute de thrombose



Desbois, Arthritis Rheum, 2012

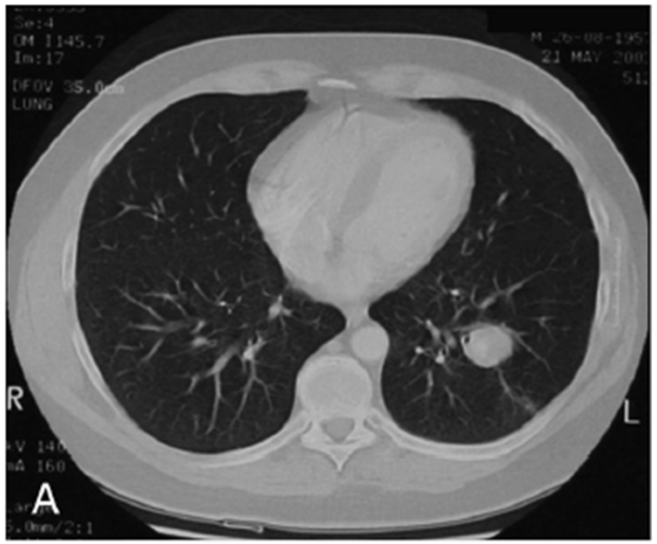
Atteinte vasculaire artérielle

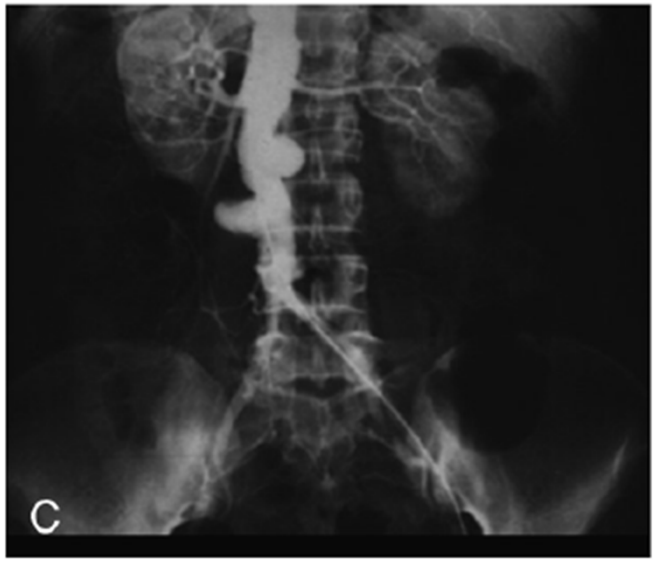
Fréquence : 12,3 % (9-25%)
Atteinte inaugurale : 7,8 %

Manifestations	%
Anévrysmes (risque de rupture)	47,3%
Occlusions	36,5%
Sténoses	13,5%
Aortite	2,7%

Associée au sexe masculin et à l'atteinte veineuse

Meilleur pronostic avec IS, pas d'effet bénéfique évident des anticoagulants et de l'aspirine





Saadoun, Medicine, 2012

Anévrysmes pulmonaires

Topographie des lésions

Atteinte des lobes inférieurs +++

Association des anévrysmes pulmonaires à

Atteinte veineuse profonde 77%

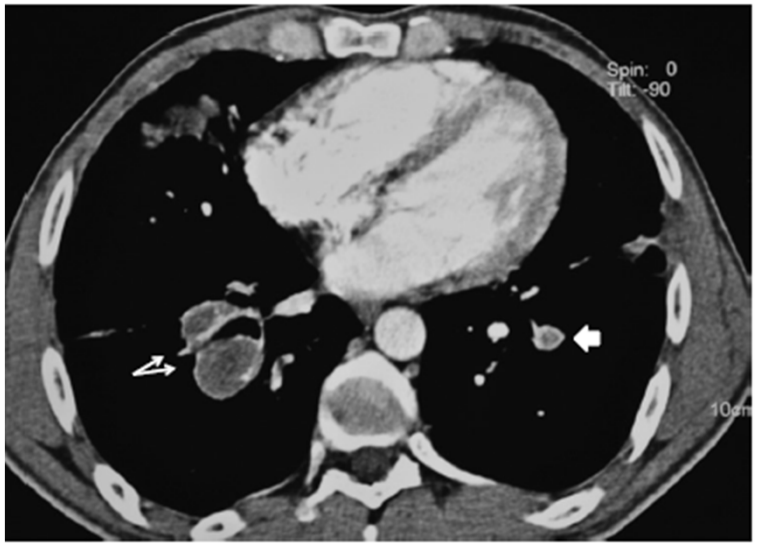
Thrombus intra-cardiaque 33%

Pas à l'atteinte artérielle périphérique

Evolution des anévrysmes

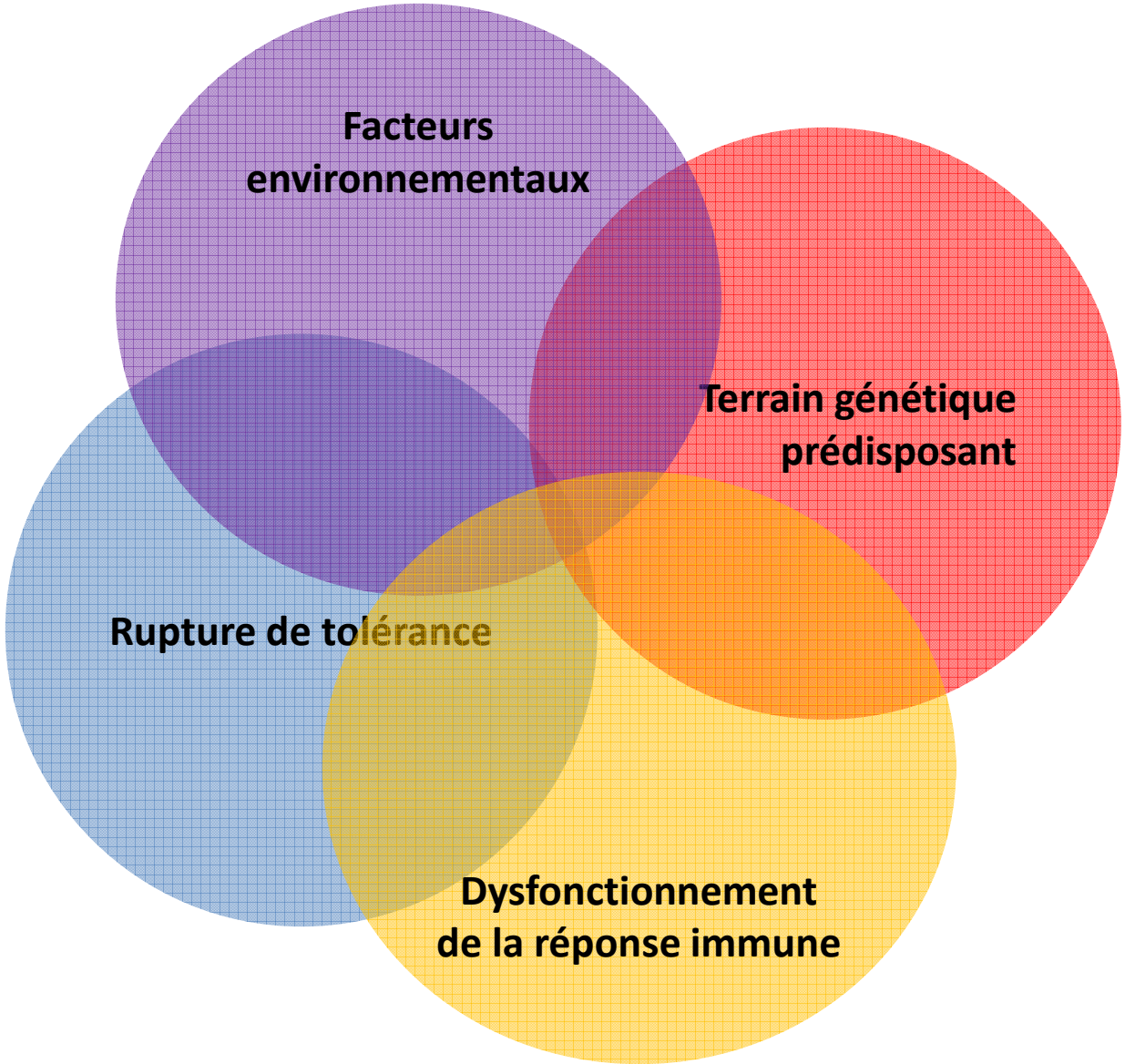
Disparition des anévrysmes dans 68%

Mortalité 26% (anévrysmes > 3 cm et PAPs plus élevée à 50 mmHg)



Seyahi E, Medicine, 2012

Physiopathologie



Gènes de susceptibilité - Japon

Nearest gene	Risk allele	Population	N		Risk allele frequency		P^b	OR for risk allele (95% CI)
			Cases	Controls	Cases	Controls		
IL23R-IL12RB2	G	Japanese	611	737	0.563	0.451	1.2×10^{-8}	1.56 (1.34–1.83)
		Turkish	1,215	1,279	0.568	0.512	8.4×10^{-5}	1.25 (1.12–1.40)
		Korean	119	140	0.560	0.486	0.094	1.35 (0.95–1.91)
		Overall					1.9×10^{-11}	1.35 (1.24–1.47)
IL10	A	Japanese	611	737	0.765	0.664	9.5×10^{-9}	1.64 (1.39–1.95)
		Turkish	1,215	1,279	0.384	0.315	6.1×10^{-7}	1.35 (1.20–1.52)
		Korean	119	140	0.776	0.694	0.038	1.52 (1.02–2.28)
		Overall					2.1×10^{-14}	1.45 (1.32–1.59)
IL10	T	Japanese	611	737	0.765	0.664	9.5×10^{-9}	1.64 (1.39–1.95)
		Turkish	1,215	1,279	0.383	0.313	3.1×10^{-7}	1.36 (1.21–1.54)
		Korean	119	140	0.774	0.694	0.044	1.51 (1.01–2.25)
		Overall					1.0×10^{-14}	1.45 (1.32–1.60)

Identification de 2 gènes de susceptibilité chez les patients Japonais atteints de maladie de Behçet comparativement aux contrôles (*IL23R-IL12RB2*, *IL10*)

Méta-analyse de cohortes Turques et Coréennes retrouvant une association significative avec les mêmes gènes (IL23R-IL12RB2, IL10), mais au niveau de SNP différents

Mizuki, Nat Genet, 2010

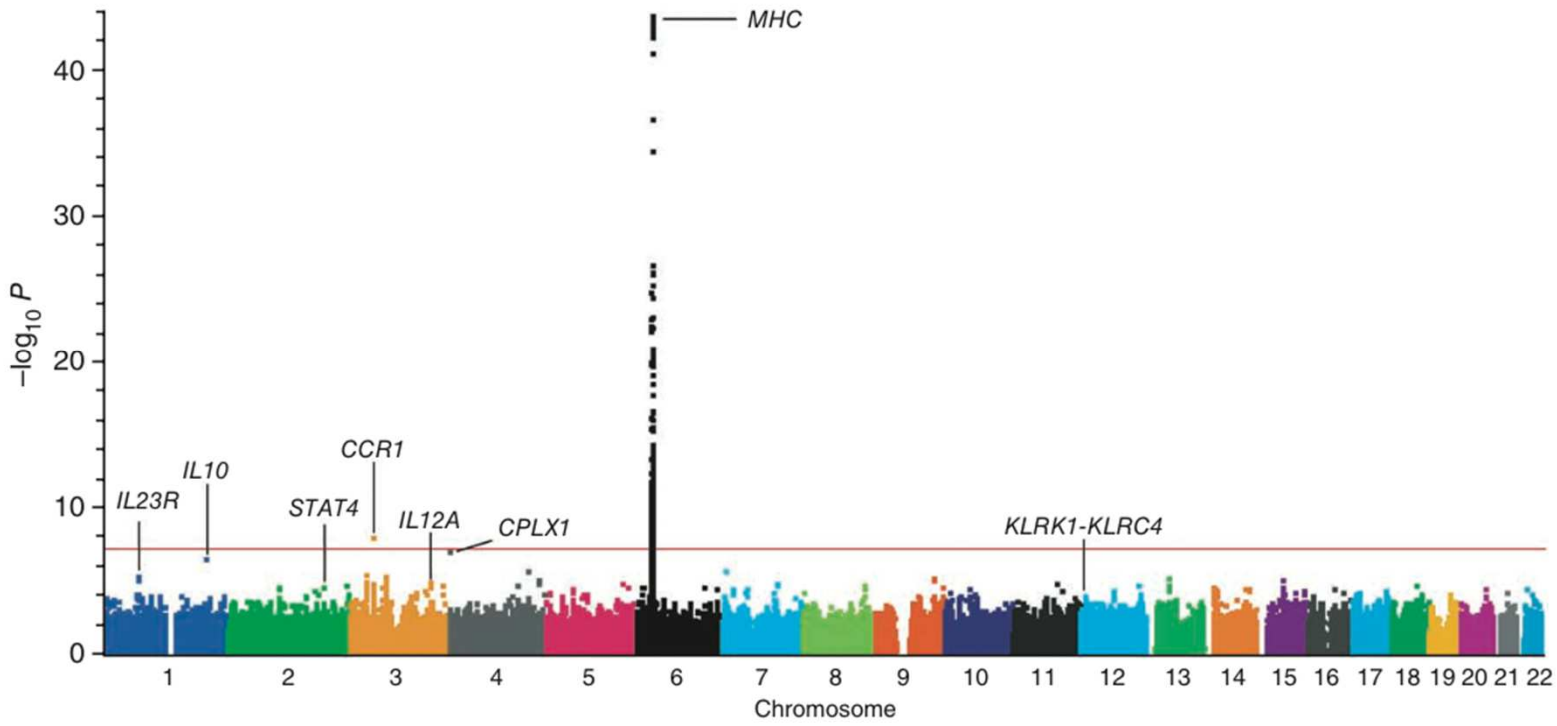
Gènes de susceptibilité - Turquie

Sample collection	*n* cases	*n* controls	Allele frequency cases	Allele frequency controls	χ^2	χ^2 *P* value	OR	95% CI
rs1518111 (*IL10*) A/G								
Discovery, Turkish	1,161	1,221	0.38	0.30	31.62	1.88×10^{-8}[a]	1.41	1.25–1.59
Replication, Turkish	110	224	0.30	0.31	(0.02)	0.689	0.97	0.69–1.38
Replication, Middle Eastern Arab	188	163	0.35	0.26	7.15	0.007	1.56	1.12–2.16
Replication, Greek	107	84	0.40	0.27	7.21	0.007	1.41	1.26–1.59
Replication, UK European descent	120	119	0.31	0.22	4.49	0.034	1.56	1.03–2.34
Replication, Korean	77	52	0.71	0.66	0.57	0.450	1.23	0.78–2.10
Replication, Japanese	611	737	0.76	0.67	29.40	5.89×10^{-8}	1.60	1.35–1.90
CMH Meta-analysis	2,374	2,600			75.56	3.54×10^{-18}[a]	1.45[b]	1.34–1.58
rs924080 (*IL23R-IL12RB2*) A/G								
Discovery, Turkish	1,213	1,275	0.67	0.61	20.71	5.35×10^{-6}	1.31	1.17–1.47
Replication, Turkish	110	220	0.64	0.65	(0.05)	0.818	0.96	0.69–1.35
Replication, Middle Eastern Arab	165	146	0.65	0.59	2.60	0.107	1.31	0.94–1.81
Replication, Greek	102	82	0.58	0.58	0.00	0.956	1.01	0.67–1.53
Replication, UK European descent	119	118	0.55	0.53	0.30	0.585	1.11	0.77–1.59
Replication, Korean	77	54	0.79	0.74	0.72	0.397	1.28	0.72–2.28
Replication, Japanese	597	720	0.76	0.70	13.54	2.34×10^{-4}	1.39	1.17–1.65
CMH Meta-analysis	2,383	2,615			33.62	6.69×10^{-9}[a]	1.28[b]	1.18–1.39

Méta-analyse de cohortes Turques, Européennes et d'Asie, retrouvant une association significative avec les gènes de l'*IL10* et de l'*IL23R-IL12RB2*

Remmers, Nat Genet, 2010

Interaction entre *HLA-B*51* et *ERAP1*



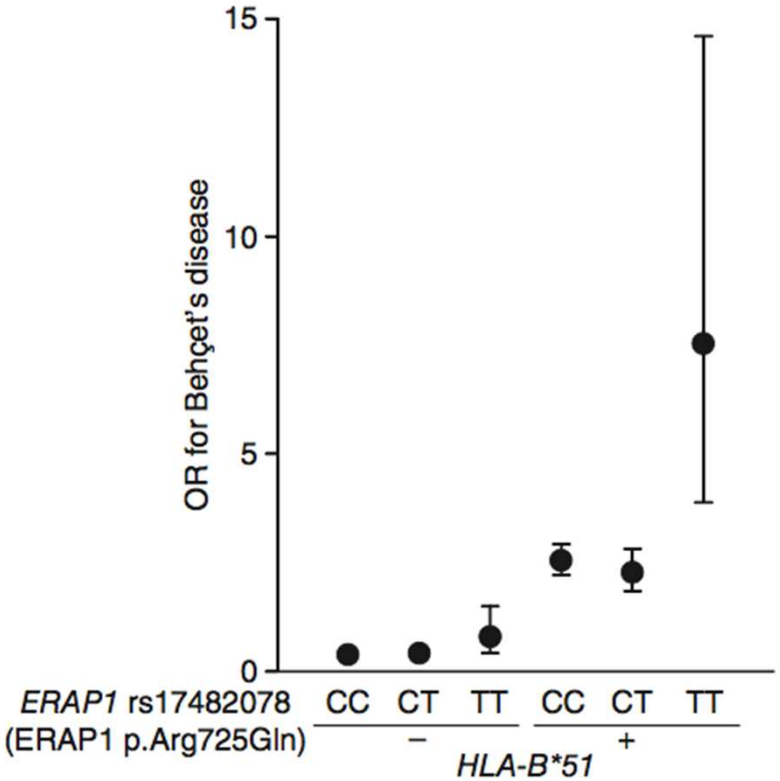
Identification de nouveaux gènes de susceptibilité chez les patients Turques atteints de maladie de Behçet comparativement aux contrôles : *CCR1*, *STAT4, KLRC4, ERAP1*
Résultats répliqués dans des cohortes Turques et Japonaises

Kirino, Nat Genet, 2013

Interaction entre *HLA-B*51* et *ERAP1*

Epistasie entre *HLA-B*51* et *ERAP1*

Associations partagées avec d'autres pathologies inflammatoires :
***SPA et psoriasis* (région HLA de classe I, *ERAP1* et *IL23R*)**
MICI (*IL23R* et *IL10*)



Kirino, Nat Genet, 2013

Haplo-insuffisance de A20

Manifestations cliniques d'apparition précoce (enfance) et similaires à une maladie de Behçet

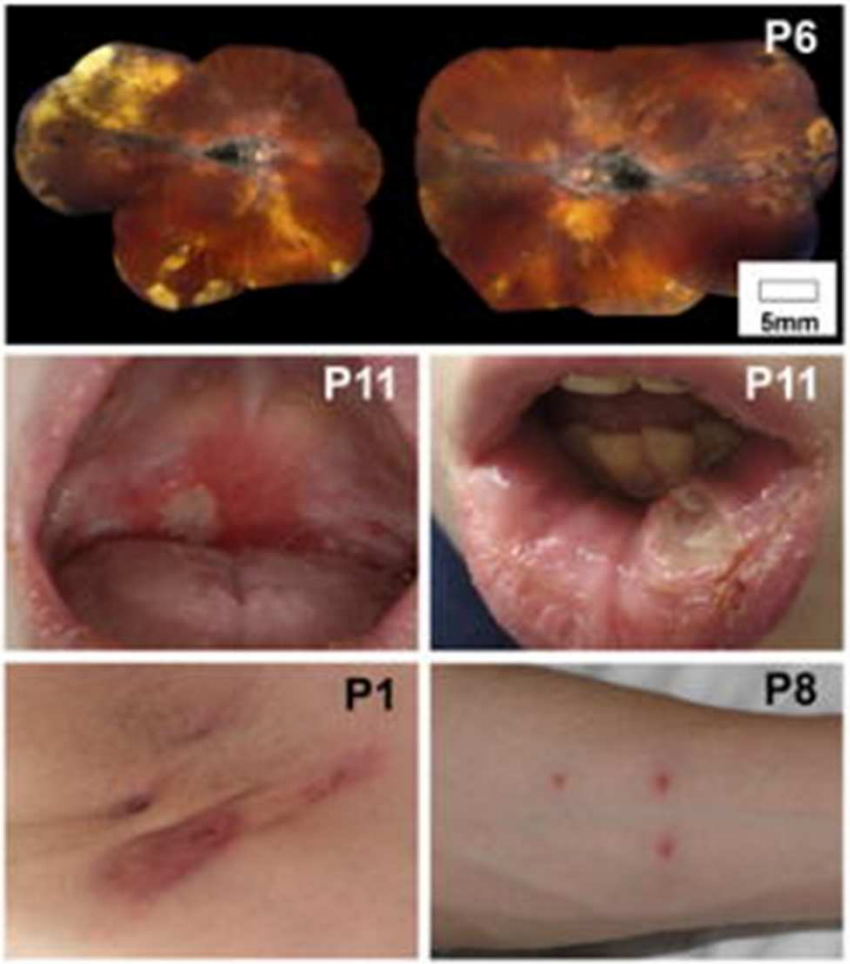
Ulcérations buccales et génitales

Inflammation oculaire

Lésions cutanées

Arthrites

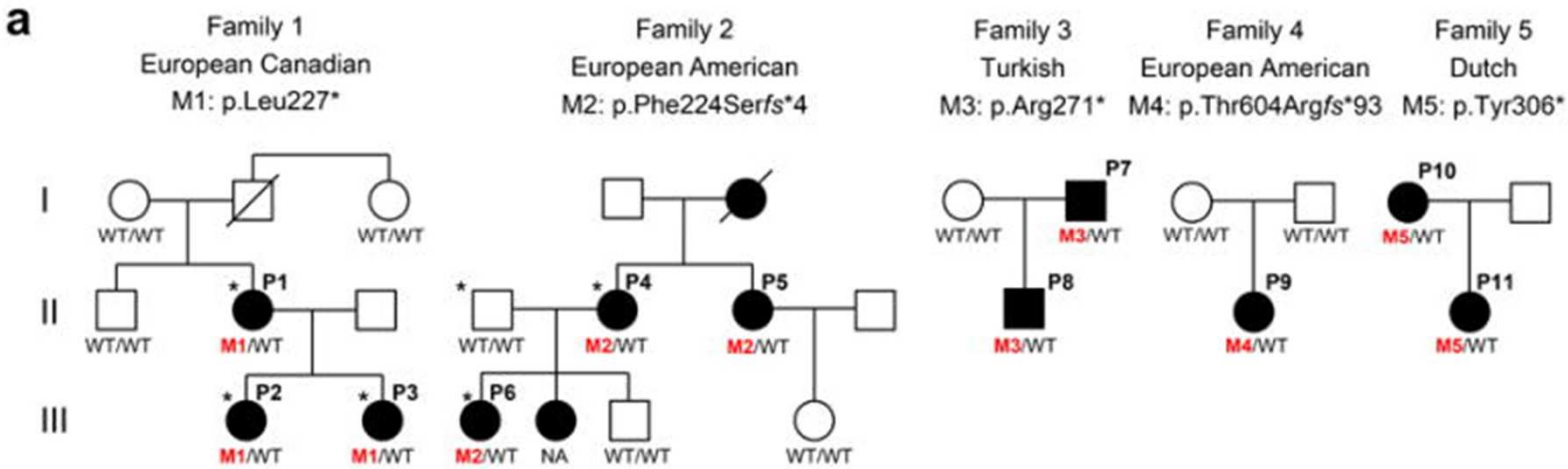
Colite



Zhou Q, Nat Genet, 2016

Haplo-insuffisance de A20

Séquençage d'exome



Étude de 5 familles avec un « Behçet-like »

- **Séquençage d'exome**
- **Identification de mutations de transmission autosomique dominante de *TNFAIP3***

Identification de 4 autres mutations de *TNFAIP3* par séquençage ciblé de 918 sujets ayant une maladie de Behçet (formes familiales)

Zhou Q, Nat Genet, 2016

Fonction de A20

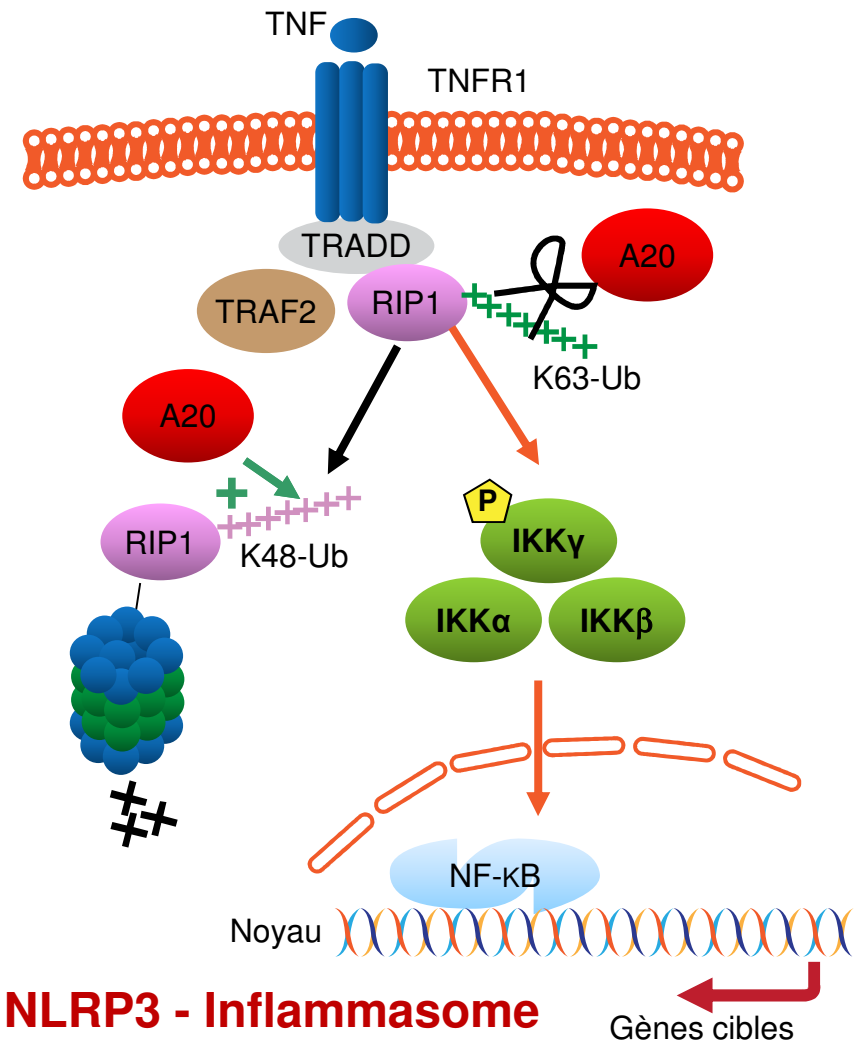
A20

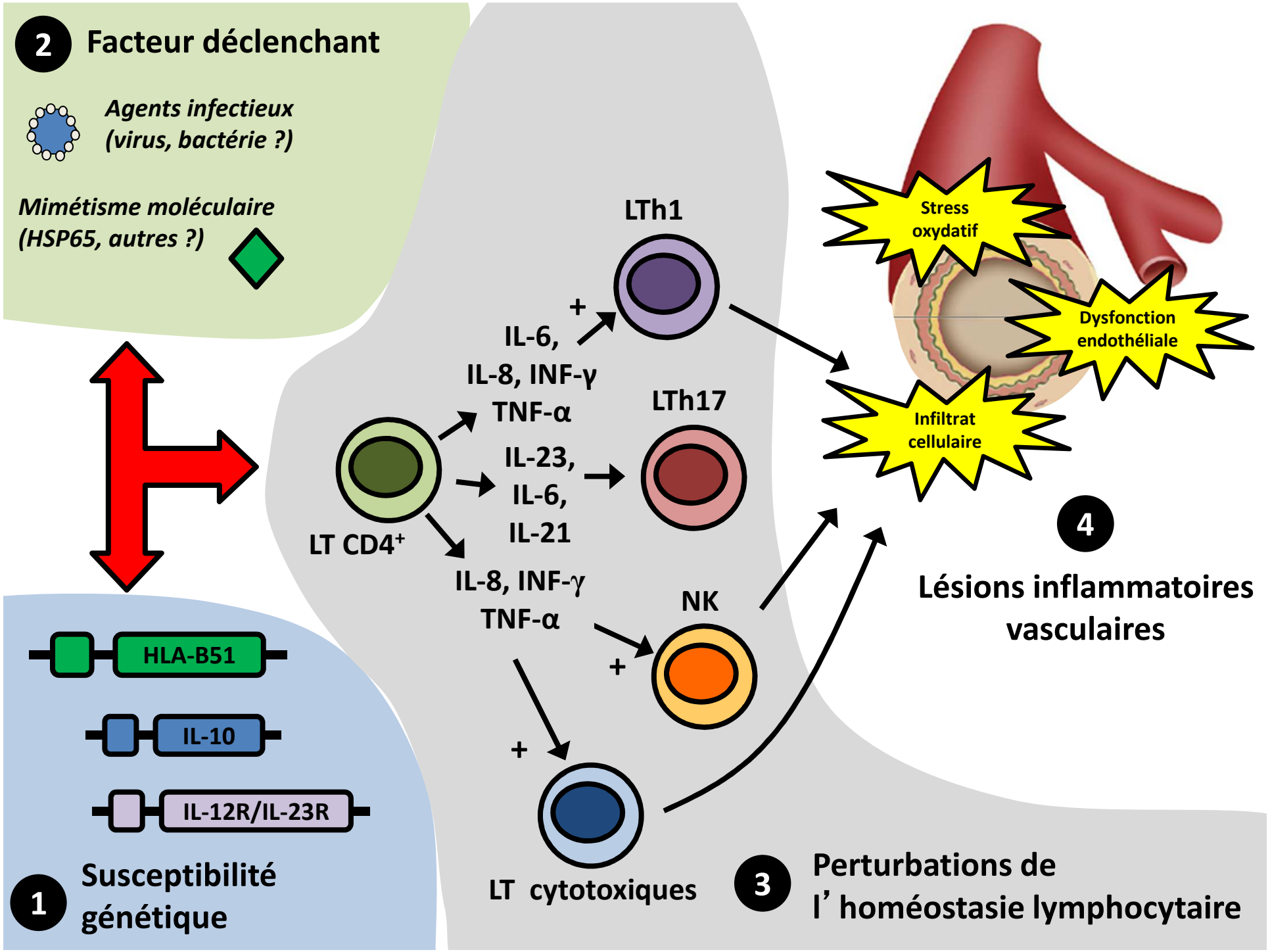
- **Coupe les chaînes K63-Ub (dissociation de RIP1 du complexe TRAF2/TRADD)**
- **Agit comme ligase en K48-Ub (orientation de RIP1 vers le protéasome et dégradation)**

A20 inhibe ainsi l'activation de la voie NF-κB

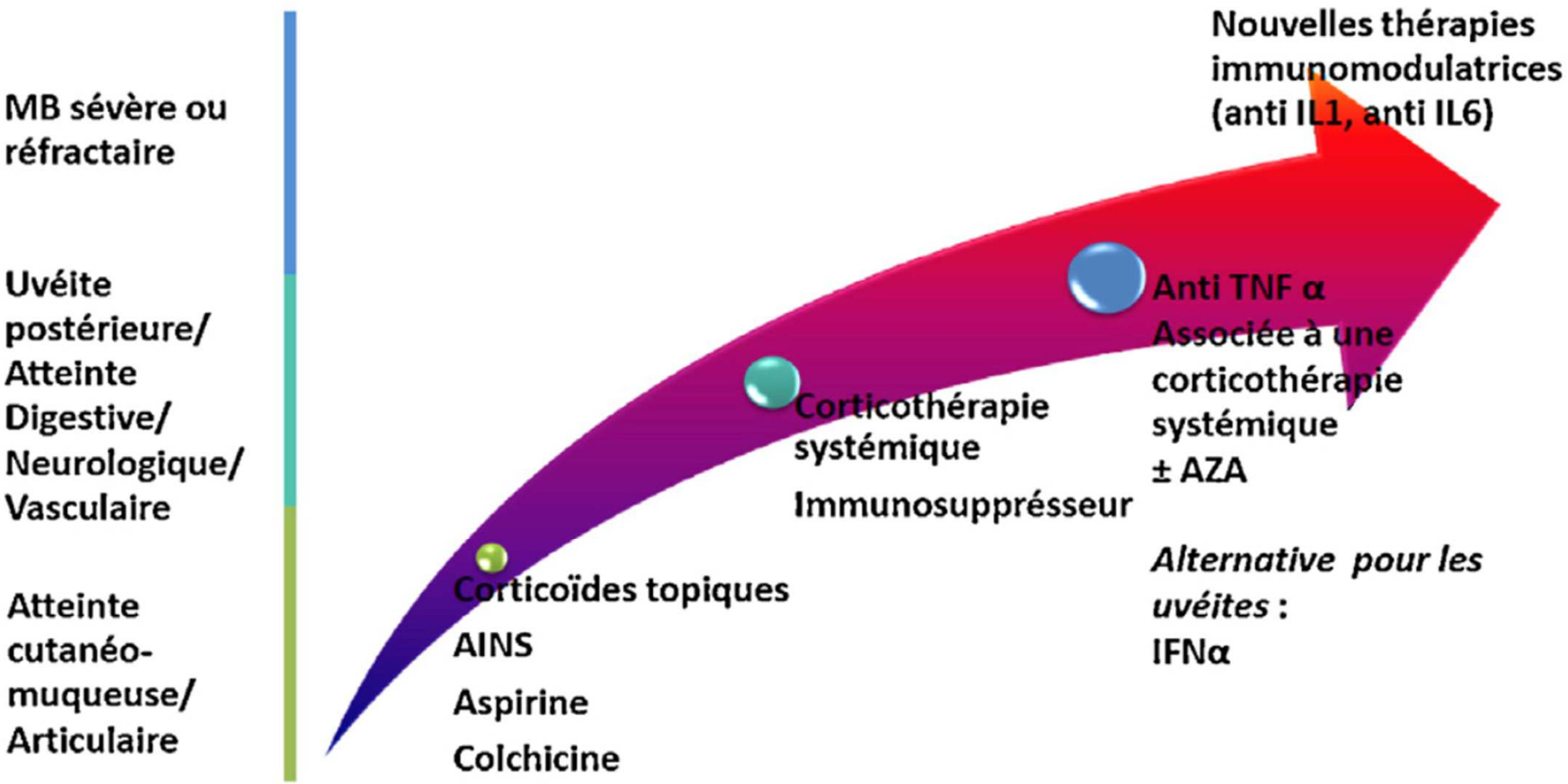
Inhibition de gènes cibles comme NLRP3 qui est un complexe protéique impliqué dans la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (inflammasome)

Intérêt de l'inhibition de l'IL-1β




2 Facteur déclenchant
Agents infectieux (virus, bactérie ?)
Mimétisme moléculaire (HSP65, autres ?)
HLA-B51
IL-10
IL-12R/IL-23R
1 Susceptibilité génétique
LT CD4+
IL-6, IL-8, INF-γ TNF-α
+
LTh1
IL-23, IL-6, IL-21
LTh17
IL-8, INF-γ TNF-α
+
NK
+
LT cytotoxiques
3 Perturbations de l' homéostasie lymphocytaire
Stress oxydatif
Dysfonction endothéliale
Infiltrat cellulaire
4 Lésions inflammatoires vasculaires

Stratégies thérapeutiques



Comarmond, Rev Med Interne, 2014

Atteinte cutanéo-muqueuse

Aphtes rares et peu gênants

Stéroïdes locaux

Suspension de sucralfate

Aphtose récidivante

Colchicine 1 mg/j (voire 1,5 ou 2 mg/j)

Aphtose résistante à la colchicine

Corticothérapie courte durée (15 mg/j)

Thalidomide (100 mg/j)

Azathioprine

Interferon-α

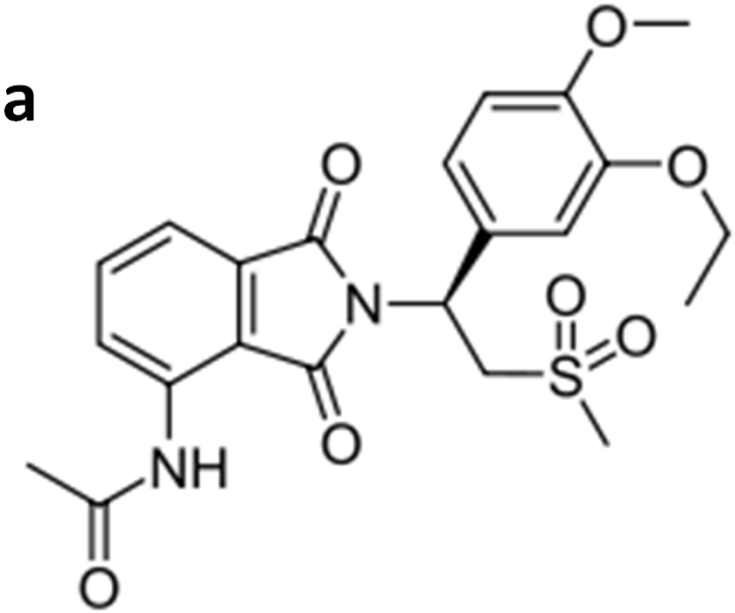
Anti-TNF-α en dernier recours

Apremilast au cours de l'aphtose

Inhibiteur de PDE4
Immunomodulateur de la réponse cytokinique

Augmentation de l'IL-10
Effet de régulation négative sur les cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-6, IL-10, IFN-γ et IL-17)

En développement au cours de la maladie de Behçet

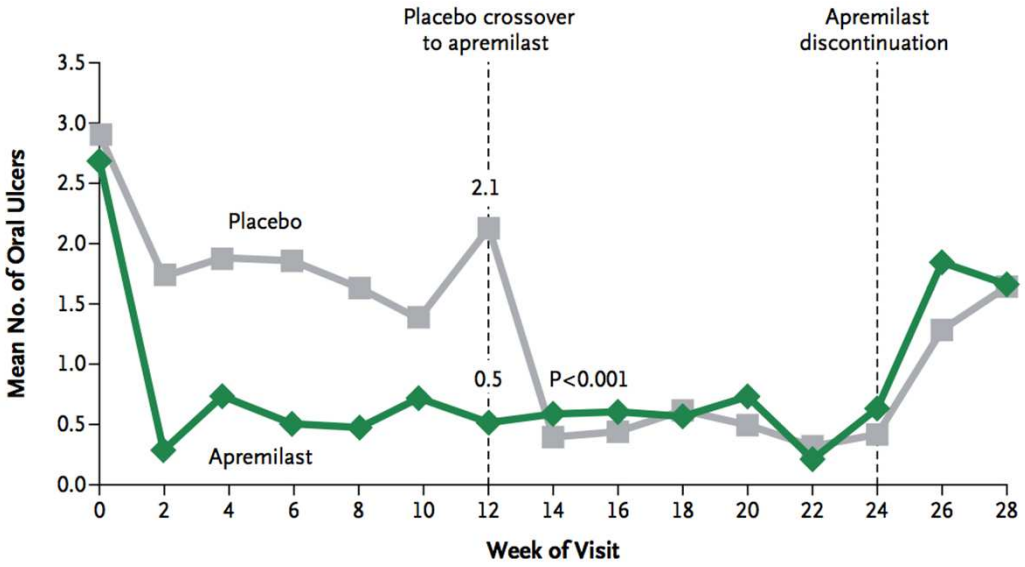


Apremilast au cours de l'aphtose

Etude de phase II : efficacité sur atteinte muqueuse

Table 1. Demographic and Baseline Characteristics.*

	Placebo (N=56)	Apremilast (N=55)
Age — yr		
Mean	34.7	34.3
Median	34.0	34.0
Sex — no. (%)		
Male	18 (32)	16 (29)
Female	38 (68)	39 (71)
Race — no. (%)†		
White	55 (98)	53 (96)
Black	0	2 (4)
Other	1 (2)	0
Region — no. (%)		
Turkey	53 (95)	50 (91)
United States	3 (5)	5 (9)
Duration of Behçet's disease — yr		
Mean	5.72	4.92
Median	2.97	4.44
Oral ulcers — no./patient	3.1±1.3	3.2±2.0
Pain of oral ulcers on 100-mm visual-analogue scale	51.7±22.6	54.3±26.2



Diminution du nombre d'aphtes buccaux à S12 dans le groupe apremilast (0.5±1.0 vs. 2.1±2.6, P<0.001).
Diminution de la douleur liée aux aphtes à S12 dans le groupe apremilast (−44.7±24.3 mm vs. −16.0±32.5 mm, P<0.001)

Hatemi, N Engl J Med, 2015

Apremilast au cours de l'aphtose

Event	Placebo-Controlled Phase		Active Treatment Phase	
	Weeks 0–12		Weeks 13–24	Weeks 0–24
	Placebo (N=56)	Apremilast (N=55)	Placebo (N=45)	Apremilast (N=55)
	number (percent)			
Type and number				
≥1 Event	45 (80)	47 (85)	32 (71)	50 (91)
≥1 Severe event	2 (4)	3 (6)	0	4 (7)
≥1 Serious event	1 (2)	2 (4)	0	3 (5)
≥1 Event leading to drug discontinuation†	0	4 (7)	0	6 (11)
≥1 Event leading to death	0	0	0	0
Reported by ≥10% of patients in any treatment group‡				
Headache	25 (45)	26 (47)	11 (24)	30 (55)
Nausea	10 (18)	22 (40)	13 (29)	23 (42)
Diarrhea	2 (4)	12 (22)	3 (7)	17 (31)
Vomiting	1 (2)	9 (16)	2 (4)	10 (18)
Abdominal pain	7 (13)	8 (15)	1 (2)	10 (18)

Hatemi, N Engl J Med, 2015

Traitement des uvéites

Uvéite antérieure

Corticoïdes locaux

+ mydriatique

Uvéite postérieure

± vascularite rétinienne

Corticothérapie

+ immunosuppresseur +++

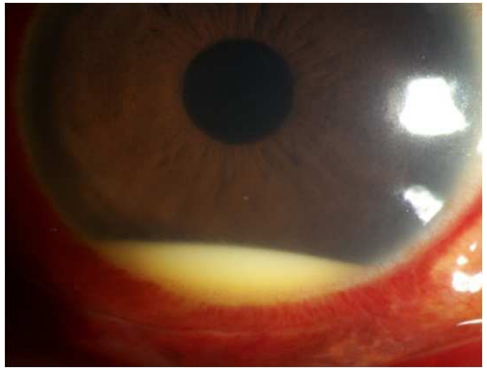
AZA (2,5 mg/kg/j)

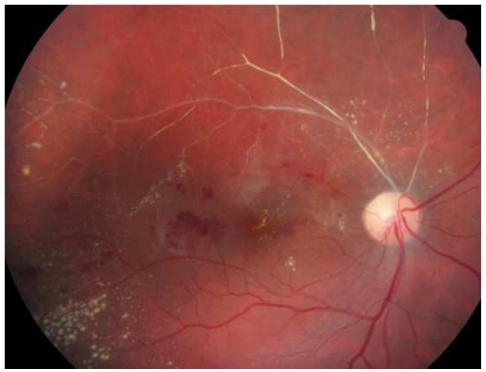
Anti-TNF-α

Ciclosporine (2-5 mg/kg/j)

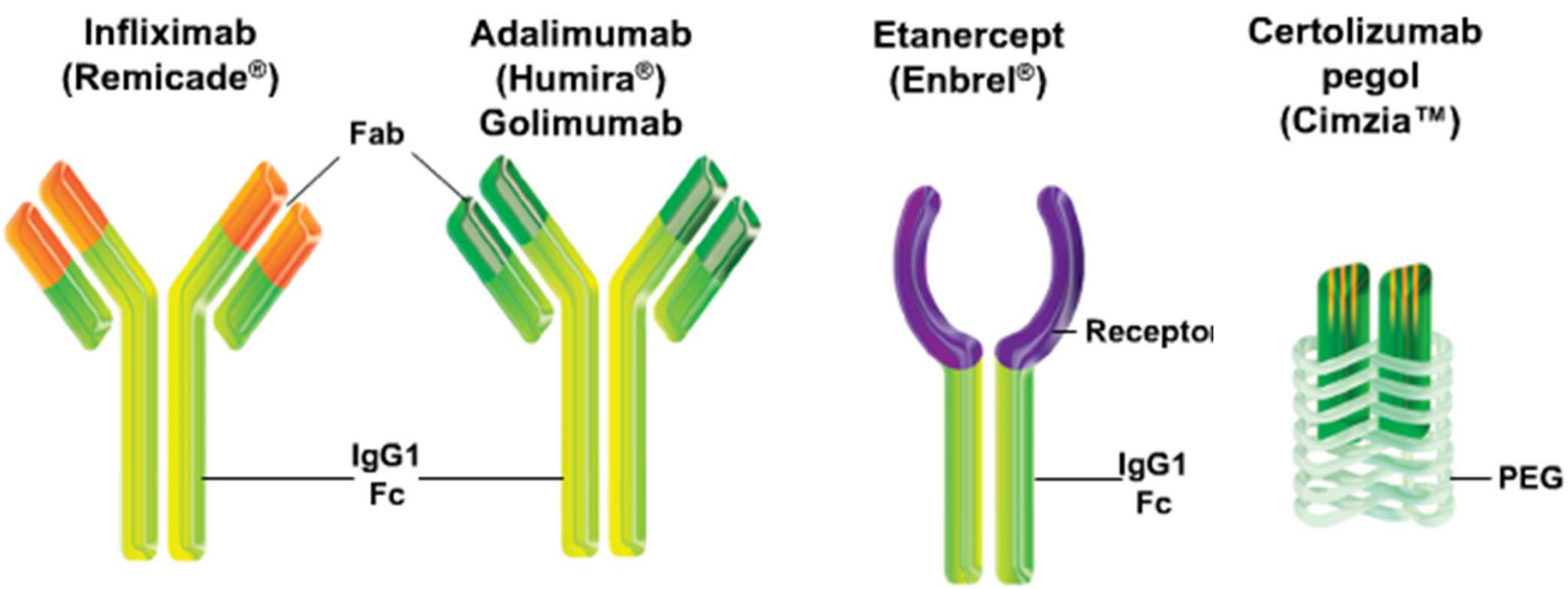
Cyclophosphamide

Interferon-α





Anti-TNFα



Infliximab	Adalimumab	Etanercept	Certolizumab pegol
++++	++	+	-
Uvéite SNC Entéro-Behçet	Uvéite Cutanéo-muqueux Entéro-Behçet	Cutanéo-muqueux	

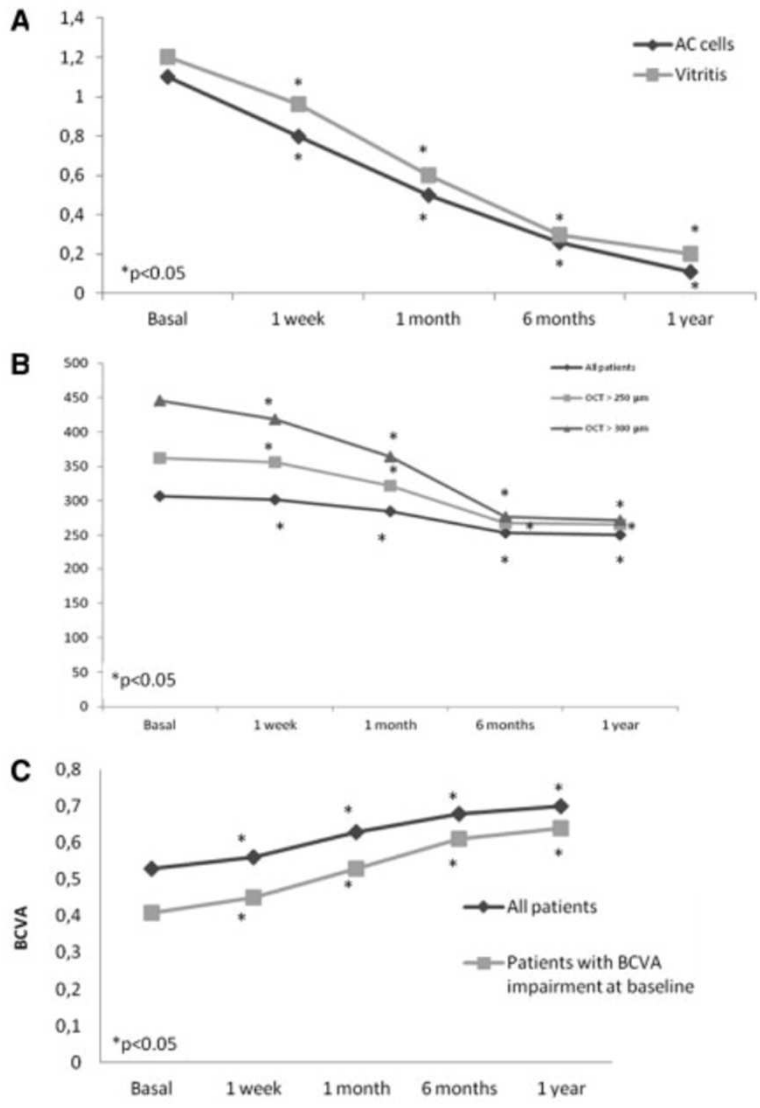
Anti-TNFα dans les uvéites réfractaires

Etude rétrospective de 124 patients

Uvéite réfractaire à corticoïdes et IS conventionnels

IFX dans 62%, ADA dans 38%

Anti-TNFα en association avec IS dans 75%



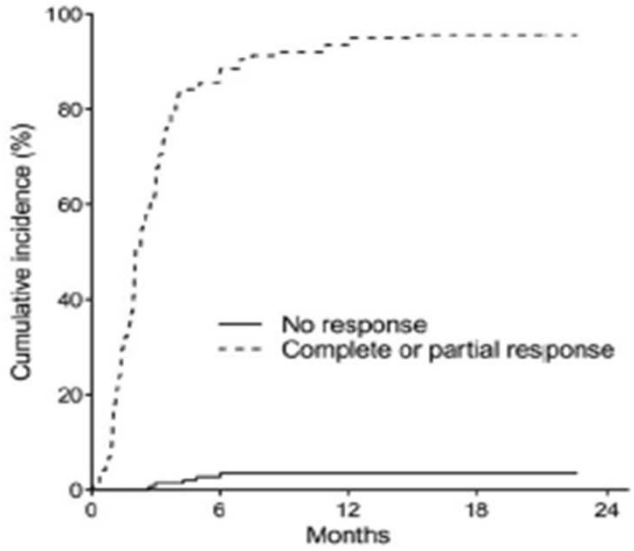
Calvo-Rio, Rheumatology, 2014

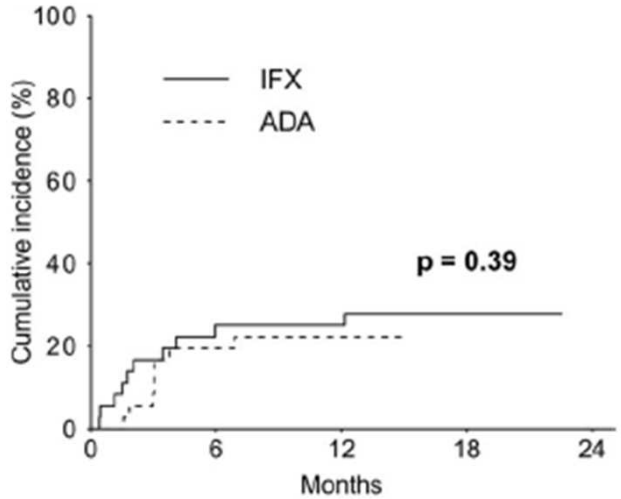
Anti-TNFα dans les uvéites réfractaires

Etude rétrospective de 160 patients avec uvéites inflammatoires Behcet : 36% des causes

Behcet associé à une bonne réponse en multivariée

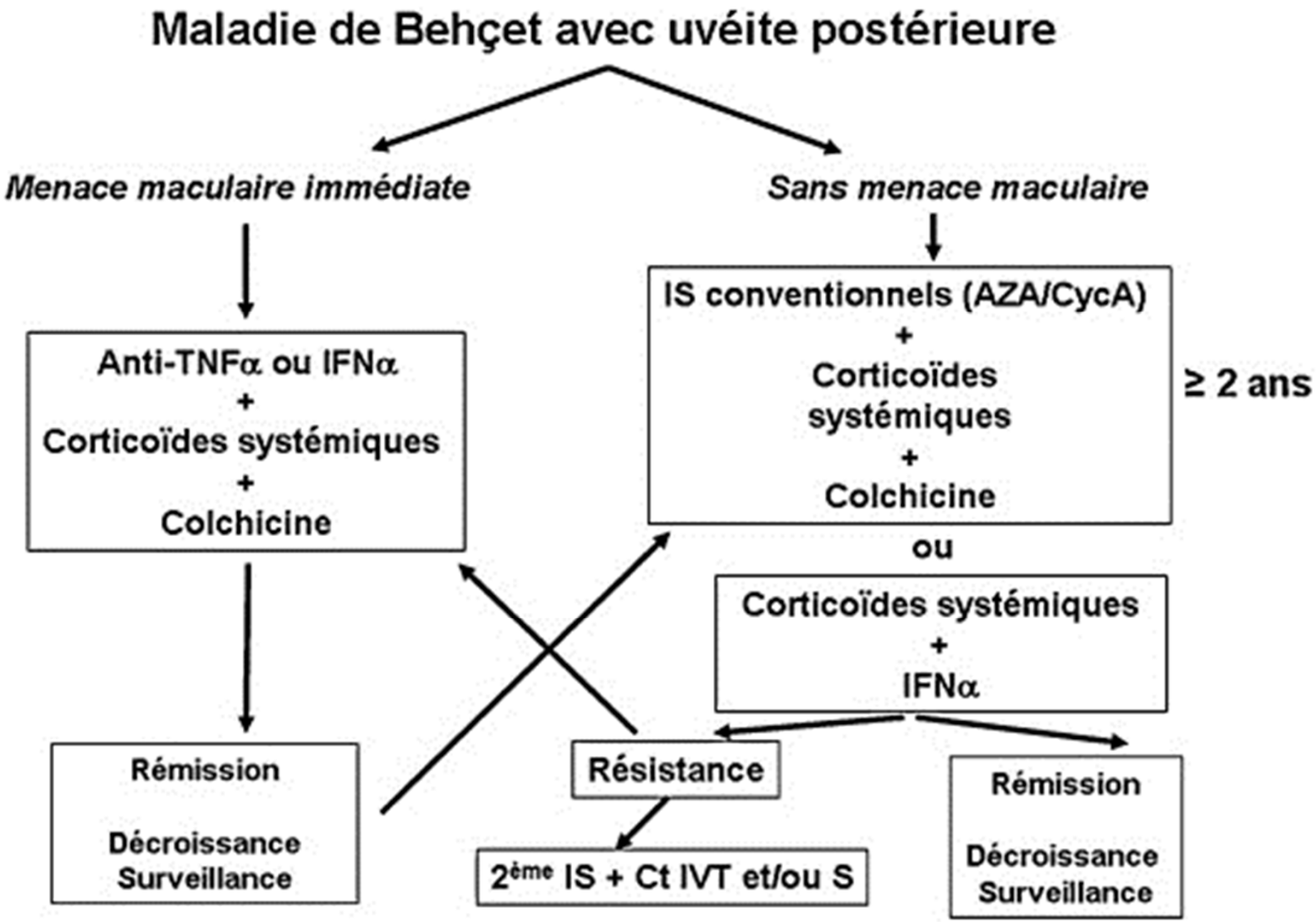
EI 28%, EIG 13%





Vallet, Arthritis Rheumatol, 2016

Traitement des uvéites



Zeghidi, Rev Med Interne, 2014

Atteinte neurologique centrale

Atteinte méningo-encéphalitique

Corticoïdes (bolus puis 1 mg/kg/j)

+ immunosuppresseurs > 2 ans (*CYC IV, azathioprine, methotrexate, anti-TNF-α, interferon-α)*

+ colchicine

+ anti-agrégant plaquettaire

Après 2 ans : colchicine + AAP + CT 5 mg/j

Pas de ciclosporine +++

Thrombophlébite cérébrale

Corticoïdes

± anticoagulants (éliminer anévrysme pulmonaire associé, bénéfice non démontré +++)

Atteinte vasculaire

Thrombose veineuse profonde

Corticoïdes

± immunosuppresseur (AZA, CYC, ciclosporine)

AZA pour TVP des extrémités

CYC pour thrombose VCS et Budd-Chiari

IS pour diminuer l'inflammation des vaisseaux

Anticoagulation : bénéfice non démontré

Anévrysmes artériels

Corticoïdes

+ immunosuppresseur (cyclophosphamide)

± chirurgie sous IS (anévrysme périphérique)

± embolisation (anévrysme pulmonaire)

Anticoagulation : bénéfice non démontré

Contre-indication théorique anticoagulation et chirurgie pour anévrysme pulmonaire

Molécules en cours d'évaluation

Molécule	Cible	Type d' atteinte
Secukinumab	Anti-IL-17A	Uvéite
Gevocizumab	Anti-IL1β	Uvéite
Apremilast	Inhibiteur PDE4	Aphtose
Tocilizumab	Anti-IL-6R	Aphtose
Abatacept	CTLA-Ig	Aphtose
Ustekinumab	IL-12/IL-23	Aphtose, uvéite

Clinicaltrial.gov

Conclusion

Nouveaux critères diagnostiques de la maladie de Behçet

Avancées sur la physiopathologie (gènes de susceptibilité +++, voies Th1/Th17): innovations thérapeutiques

Efficacité remarquable des anti-TNFα

Nombreuses molécules en cours d'évaluation : apremilast, anti-IL-1β, anti-IL-6R, …

CMR
CENTRE MALADIES RARES
VASCULARITES I SCLÉRODERMIES
GOUGEROT-SJÖGREN I LUPUS

CENTRE DE REFERENCE GROUPE I
MALADIES AUTO-IMMUNES ET MALADIES SYSTEMIQUES RARES
Vascularites, Sclerodermies Systemiques,
Histiocytose langerhansienne non pulmonaire de l'adulte

www.maladiesautoimmunes-cochin.org

Groupe Français d'Etude des Vascularites

www.vascularites.org