



Actualités de la maladie de Behçet



Benjamin Terrier

CMR Maladies AutoImmunes et Systémiques Rares

Hôpital Cochin, Université de Paris

INSERM U970, PARCC

Paris, France



GFEV | GROUPE FRANÇAIS
D'ÉTUDE DES
VASCULARITES



Description initiale d'une maladie

1937 : H. Behçet, Turquie

Histoire récurrente de:

- **Uvéite antérieure aigue à hypopion**
- **Aptose bipolaire récurrente**

**Suspicion initiale de syphilis, de
tuberculose, ou d'infection virale...**

**Puis finalement description d'une
nouvelle maladie**

Maladie de Behçet

**Vascularite inflammatoire
multi-systémique**

**Touchant les vaisseaux de
tout calibre (VVV)**

Terrain

Adulte jeune : 30 ans

Homme > Femme

**Formes familiales : 2-18 %
des cas**

***Names for vasculitis adopted
by the 2012 CHCC***

Variable vessel vasculitis (VVV)

Behçet's disease (BD)

Cogan's syndrome (CS)

Vasculitis occurring in patients with Behçet's disease that can affect arteries or veins. Behçet's disease is characterized by recurrent oral and/or genital aphthous ulcers accompanied by cutaneous, ocular, articular, gastrointestinal, and/or central nervous system inflammatory lesions. Small vessel vasculitis, thromboangiitis, thrombosis, arteritis, and arterial aneurysms may occur.

Epidémiologie – Route de la soie



Prévalence de la maladie

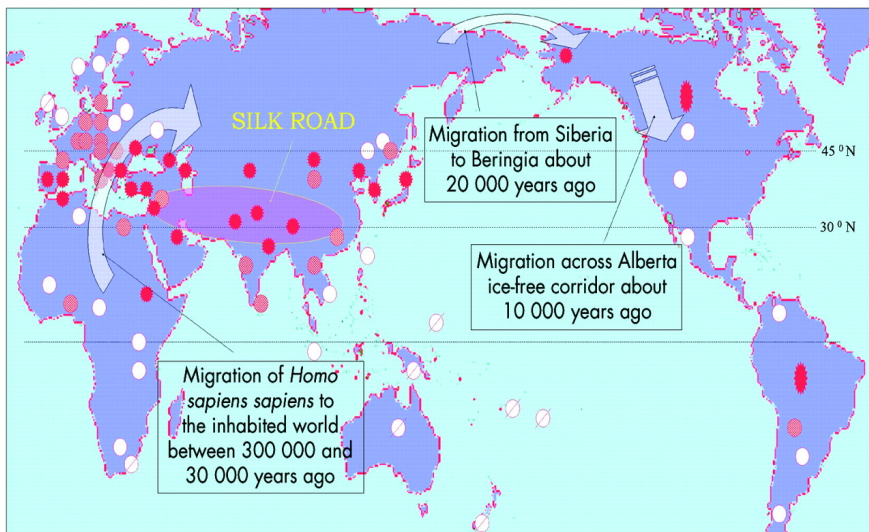
Turquie 100/100 000

Iran 16,7/100 000

Japon 13,6/100 000

Italie 2,5/100 000

UK 0,5/100 000



HLA-B51 prevalence in healthy ethnic control populations:

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

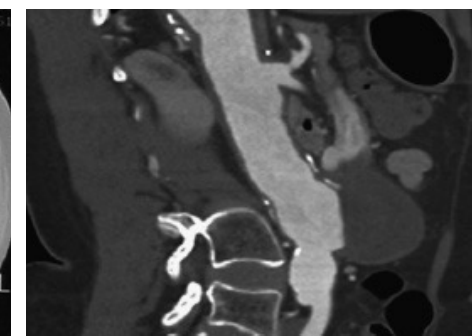
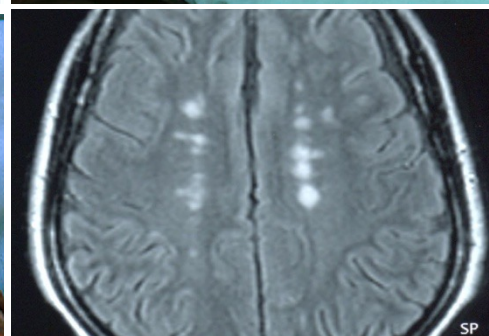
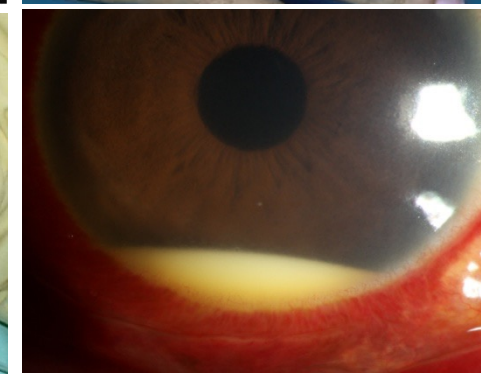
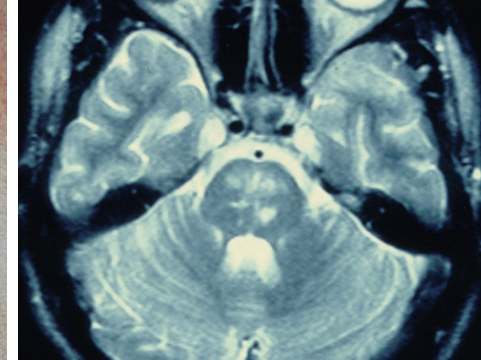
Critères de l'International Study Group

Critères
Aphthose buccale récidivante (≥ 3 poussées/an)
Associée à 2 autres critères parmi :
Aphthose 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)

Nouveaux critères 2013

Critères diagnostiques et de classification

Critères	
Aptose buccale	2 points
Aptose 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%



Aphthose buccale

Inaugurale dans 25 à 75 % des cas



Causes d'aphthose 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 %

Pseudo-folliculite : 40-60%

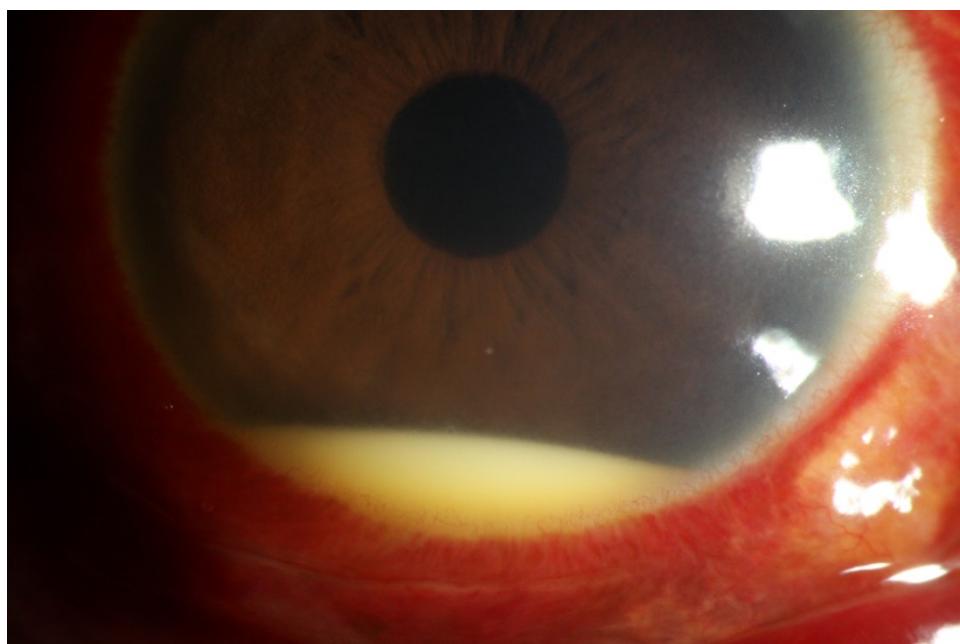
Hypersensibilité aux points de pique (pathergy test)

Nodules acnéiformes

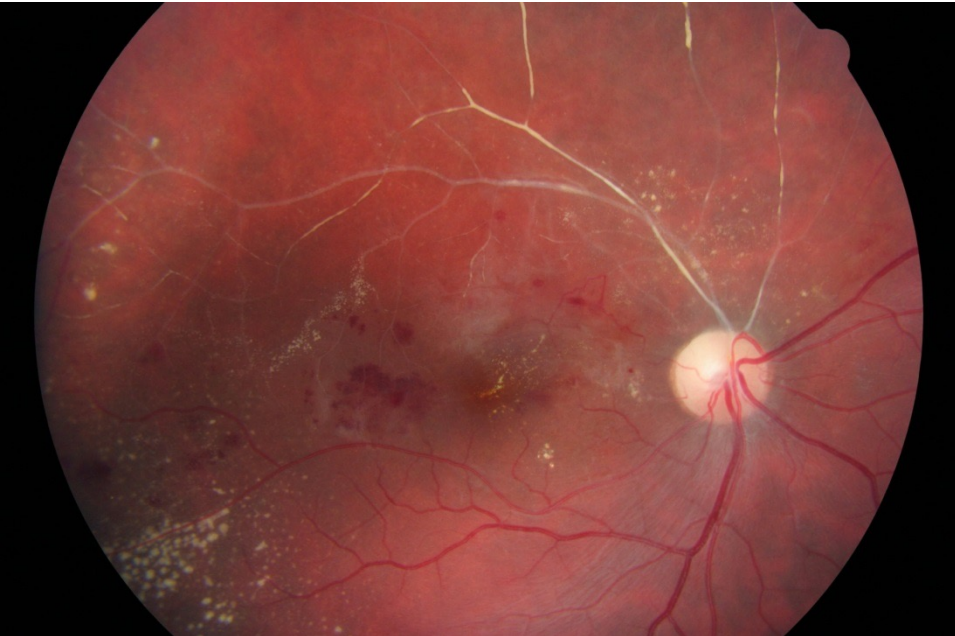
Thrombophlébites superficielles



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

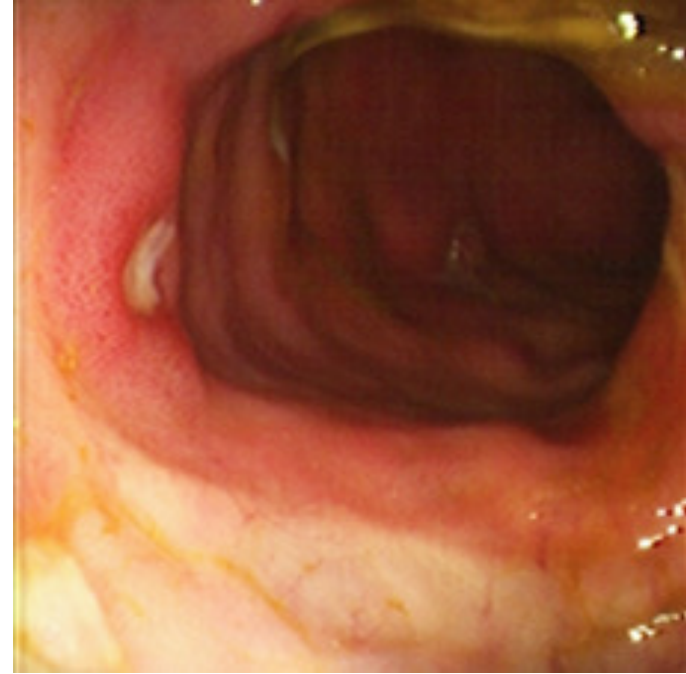
Douleurs abdominales

Décrite en Asie +++

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,
anévrismes)*

HTIC

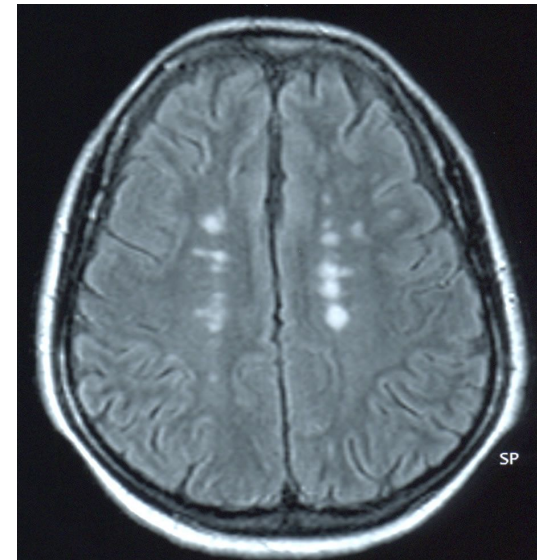
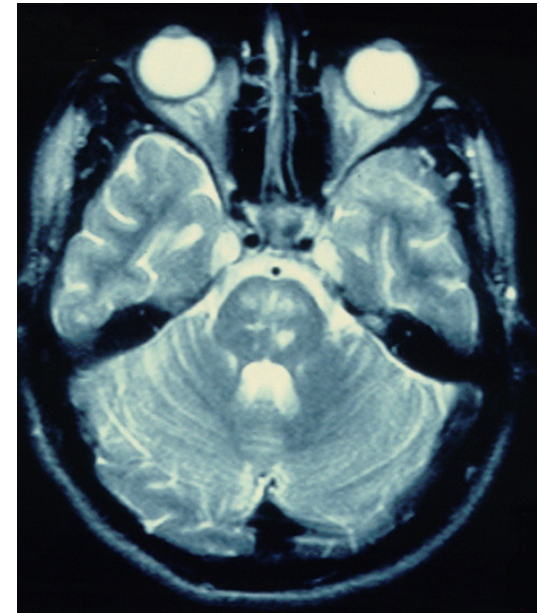
Méningite

Méningo-encéphalite

Myélite

Forme pseudo-tumorale

Manifestations neuro-psychiatriques



Atteinte vasculaire veineuse

Fréquence : 17 % (10-40%)

Manifestations

Thromboses veineuses superficielles

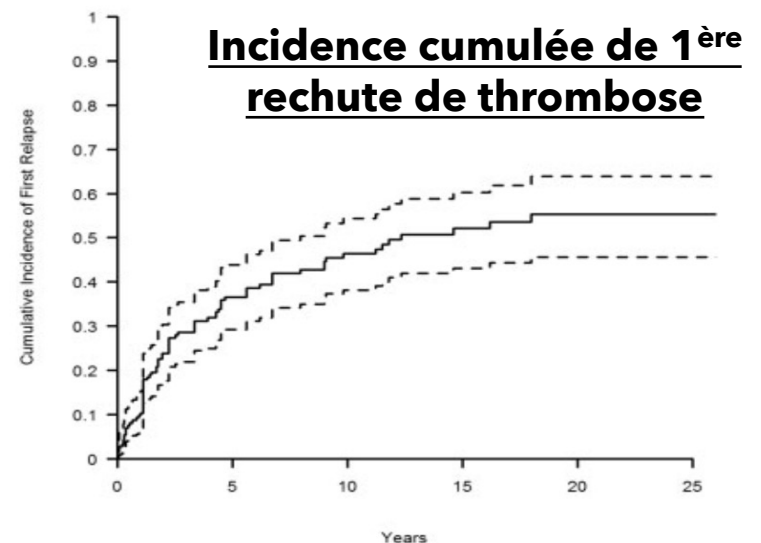
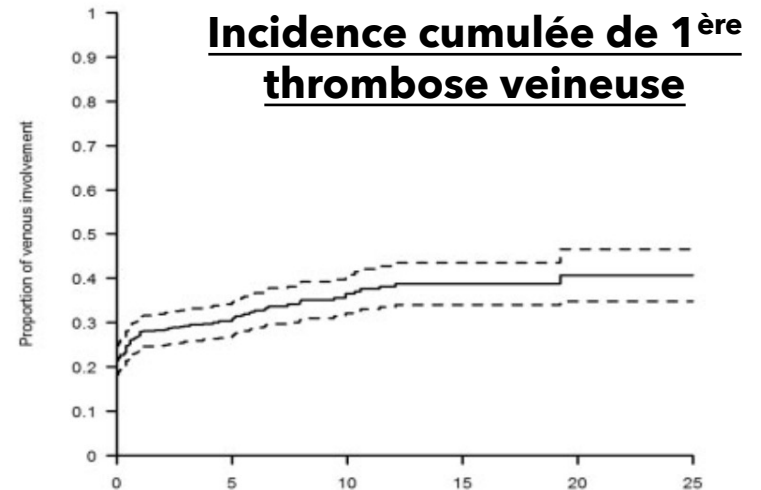
Thromboses caves inférieure/supérieure

Syndrome de Budd-Chiari

Thrombophlébite cérébrale

Embolie pulmonaire (rare)

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



Atteinte vasculaire artérielle

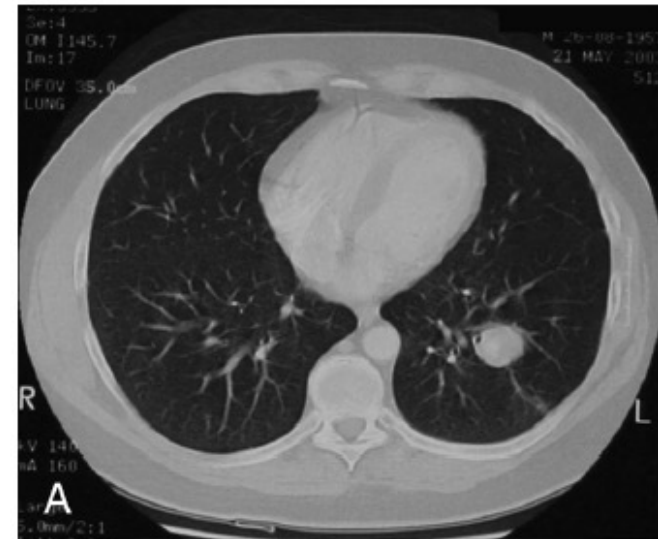
Fréquence : 12,3 % (9-25%)

Atteinte inaugurale : 7,8 %

Manifestations	%
Anévrismes (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



Anévrysmes pulmonaires

Topographie des lésions

Atteinte des lobes inférieurs

+++

Association des anévrysmes pulmonaires

Atteinte veineuse 77%

Thrombus intra-cardiaque 33%



Evolution des anévrysmes

Disparition des anévrysmes dans 68%

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

Pseudo-maladie de Behçet et SMD avec trisomie 8

Characteristics	MDS/MPN-related Behçet's-like syndrome <i>n</i> = 11
Age, years (median [IQR])	75 (65–87)*
Females (<i>n</i> , %)	6/11 (55)
IPSS-R risk categories	
Low	3/9 (33)
Intermediate	1/9 (11)
High	4/9 (44)
Very high	1/9 (11)
NA	2/11 (18)
Non-European (<i>n</i> , %)	4/11 (36)
Age at diagnosis, years (median [IQR])	72 (53–78)*
Oral aphtosis (<i>n</i> , %)	10/11 (90)
Genital aphtosis (<i>n</i> , %)	4/11 (30)*
Erythema nodosa (<i>n</i> , %)	1/9 (11)
Pseudofolliculitis (<i>n</i> , %)	1/9 (11)*
Pathergy (<i>n</i> , %)	0/4
Arthralgia (<i>n</i> , %)	5/10 (50)
Central neurologic impairment (<i>n</i> , %)	0
Peripheral neurologic impairment (<i>n</i> , %)	0
Uveitis (<i>n</i> , %)	0*
Arterial thrombosis (<i>n</i> , %)	0
Superficial venous thrombosis (<i>n</i> , %)	0
Deep venous thrombosis (<i>n</i> , %)	1/10 (10)
Gastrointestinal endoscopic abnormalities (<i>n</i> , %)	6/10 (60)*
Death (<i>n</i> , %)	7/10 (70)

Forme avec T8

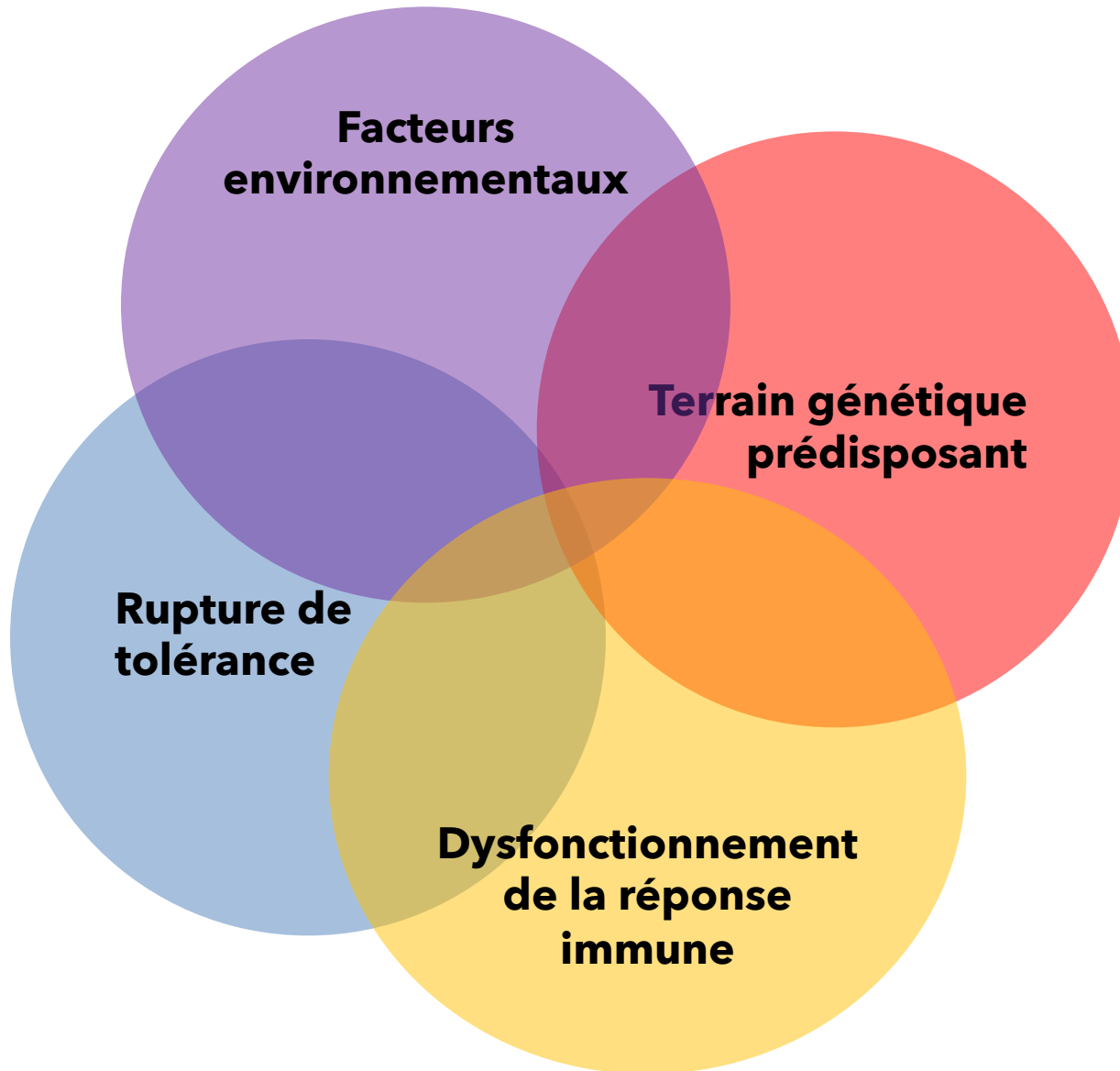
Plus âgés

Plus d'atteinte digestive

Peu d'atteinte cutanée

PAS d'uvéite +++

Physiopathologie



Gènes de susceptibilité - Japon

Nearest gene	Risk allele	Population	N		Risk allele frequency		<i>P</i> ^b	OR for risk allele (95% CI)
			Cases	Controls	Cases	Controls		
<i>IL23R-IL12RB2</i>	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)
<i>IL10</i>	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)
<i>IL10</i>	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*)

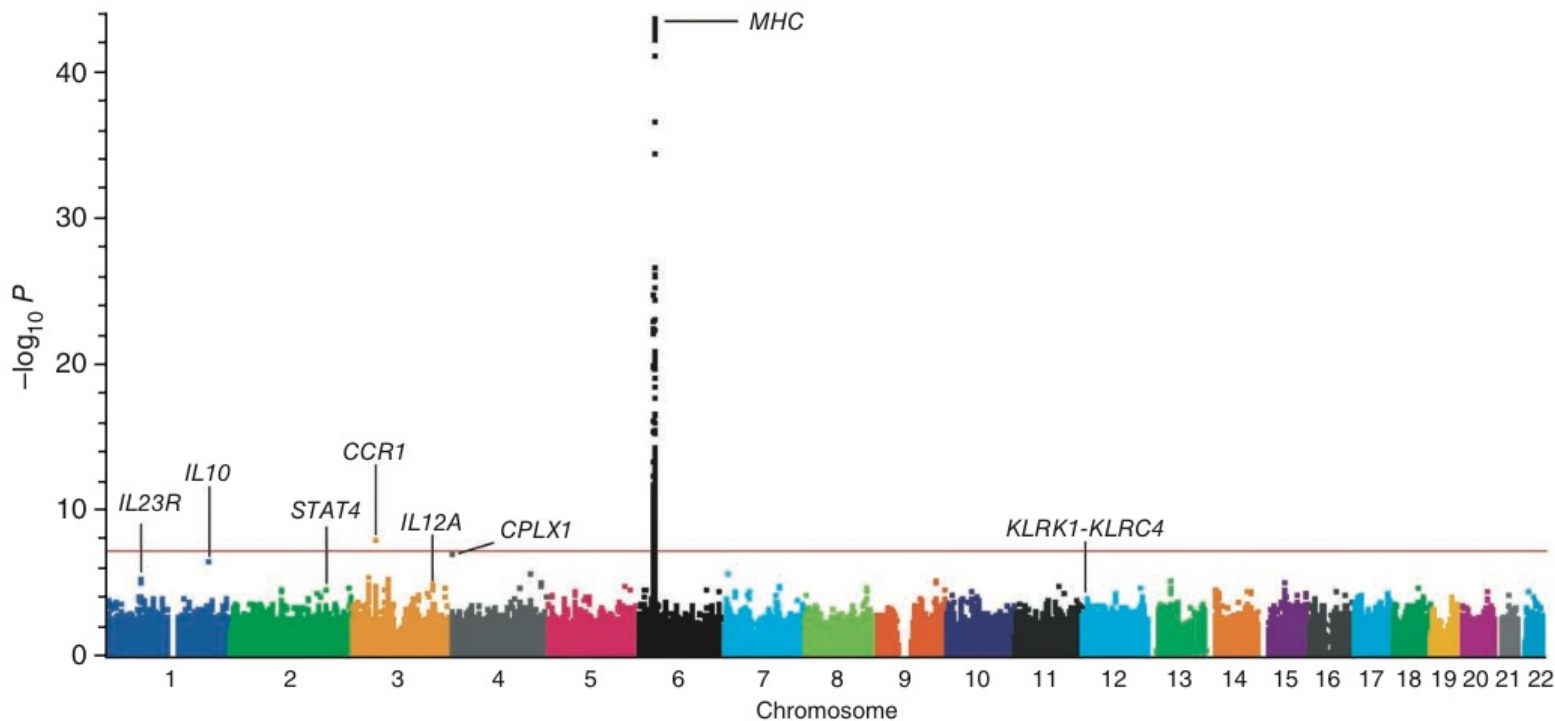
Méta-analyse de cohortes Turques et Coréennes retrouvant une association significative avec les mêmes gènes (*IL23R-IL12RB2*, *IL10*), mais au niveau de SNP différents

Gènes de susceptibilité - Turquie

Sample collection	<i>n</i> cases	<i>n</i> controls	Allele frequency cases	Allele frequency controls	χ^2	χ^2 <i>P</i> value	OR	95% CI
rs1518111 (<i>IL10</i>) A/G								
Discovery, Turkish	1,161	1,221	0.38	0.30	31.62	1.88×10^{-8a}	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	29.48	5.89×10^{-8}	1.68	1.35–1.98
CMH Meta-analysis	2,374	2,600			75.56	3.54×10^{-18a}	1.45 ^b	1.34–1.58
rs924080 (<i>IL23R-IL12RB2</i>) 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^{-9a}	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*

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

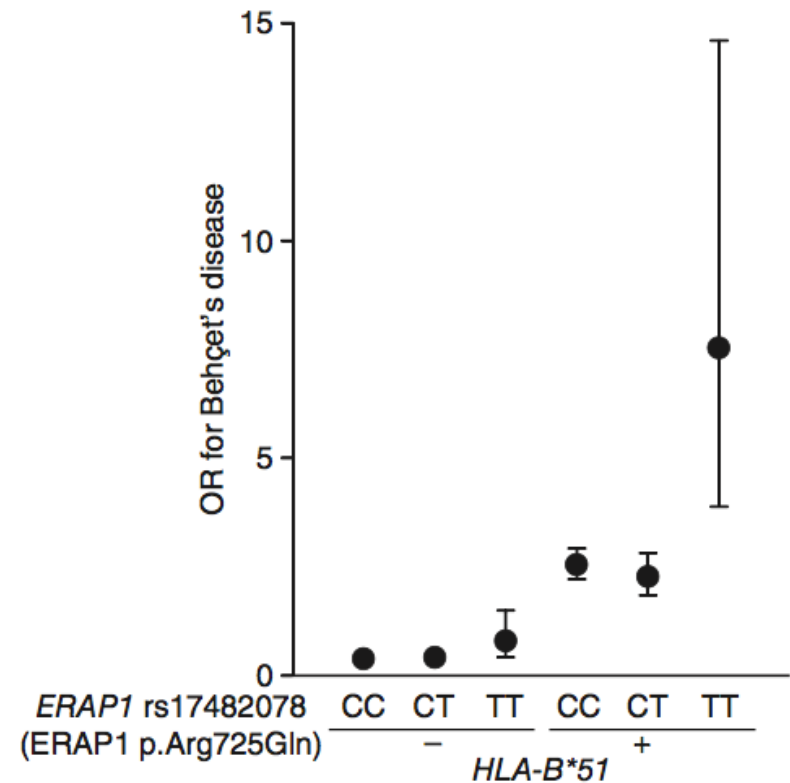
Interaction entre *HLA-B*51* et *ERAP1*

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*)



Haplo-insuffisance de A20

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

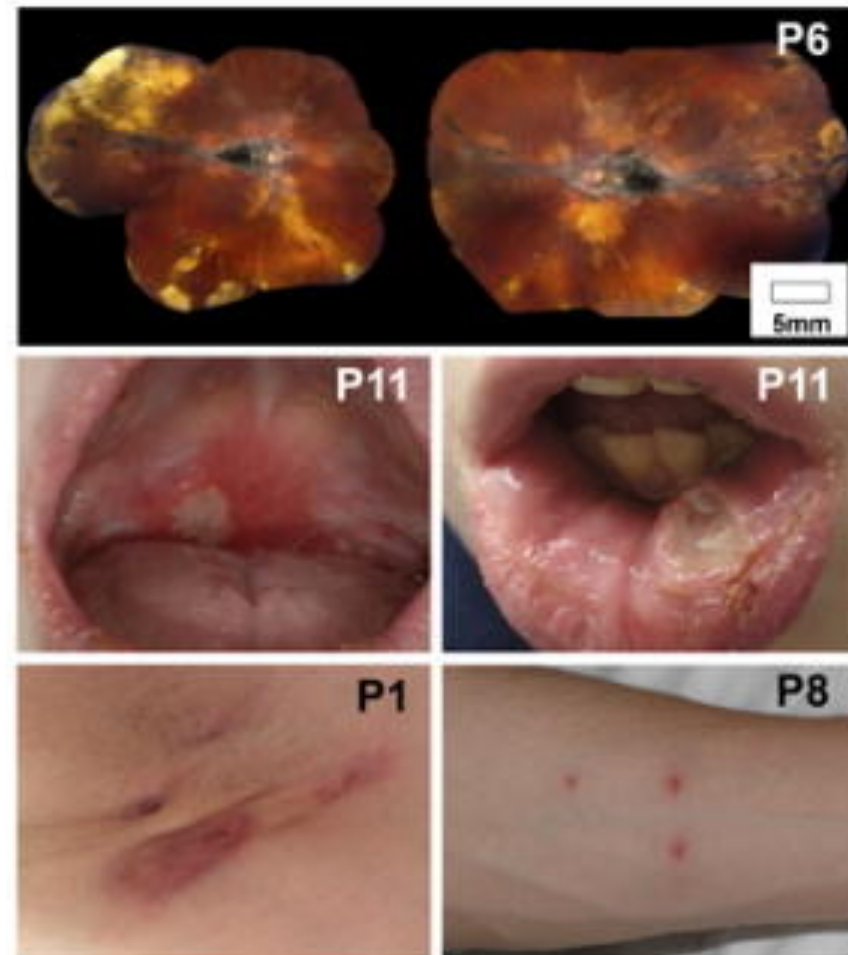
**Ulcérations buccales et
génitales**

Inflammation oculaire

Lésions cutanées

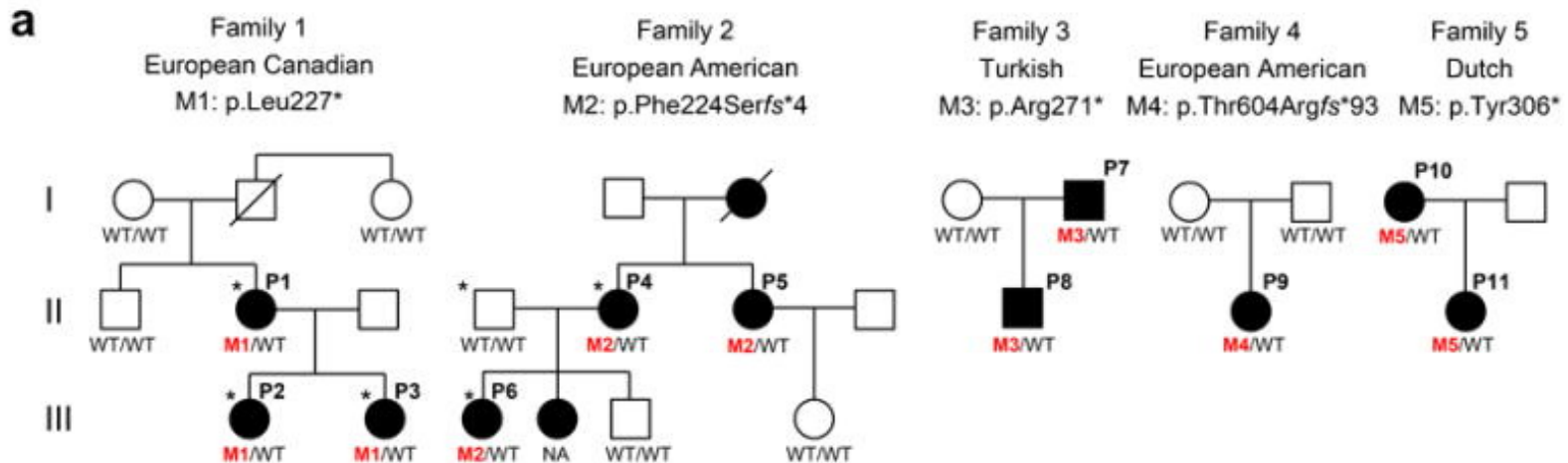
Arthrites

Colite



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*

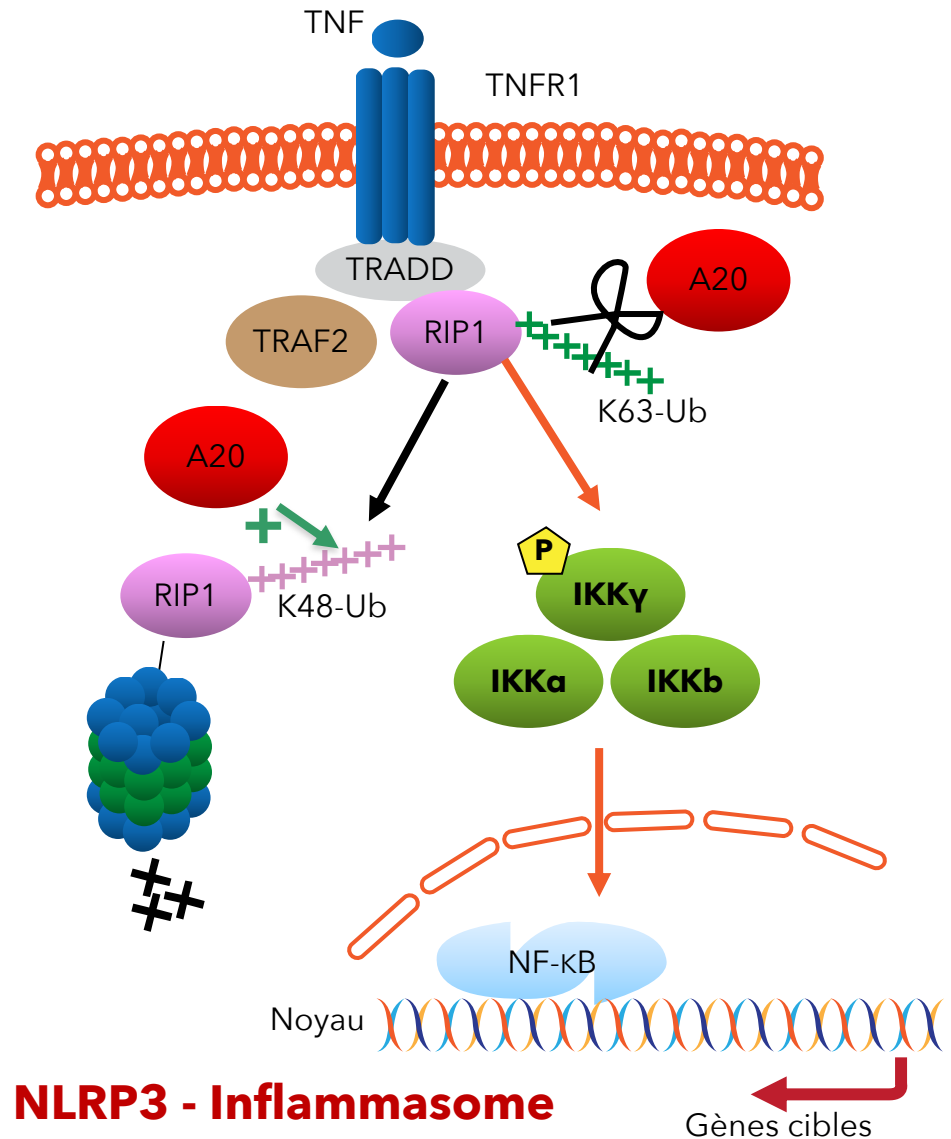
Identification de 4 autres mutations de *TNFAIP3* par séquençage ciblé de 918 sujets ayant une maladie de Behçet (formes familiales)

Fonction de A20

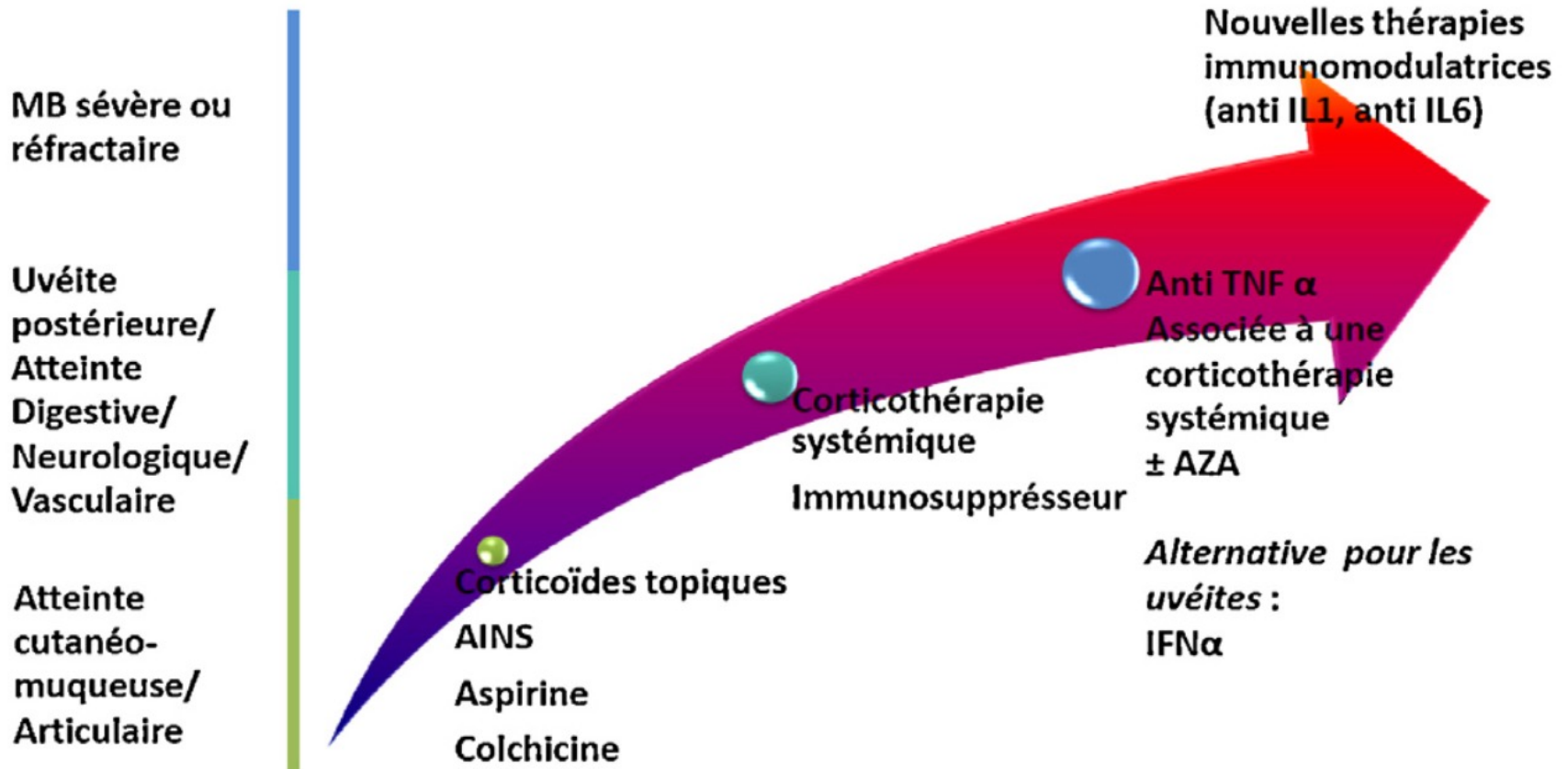
A20 inhibe l'activation de la voie NF- κ B

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-1 β



Stratégies thérapeutiques



Atteinte cutanéomuqueuse

Aphtes rares et peu gênants

Stéroïdes locaux

Suspension de sucralfate

Aptose récidivante

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

Aptose résistante à la colchicine

Corticothérapie courte durée (15 mg/j)

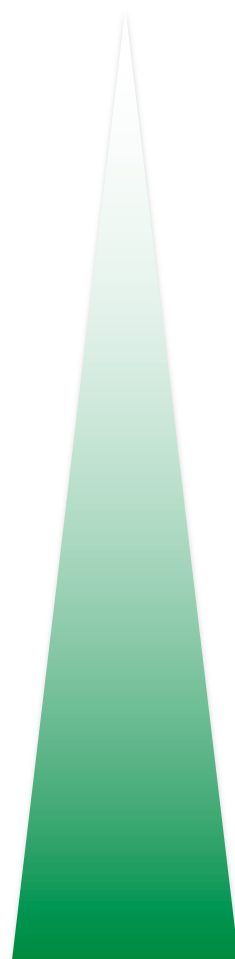
Apremilast (30 mg x 2/j)

Thalidomide (50-100 mg/j)

Azathioprine

Interferon- α

Anti-TNF- α en dernier recours



Apremilast au cours de l'aphtose

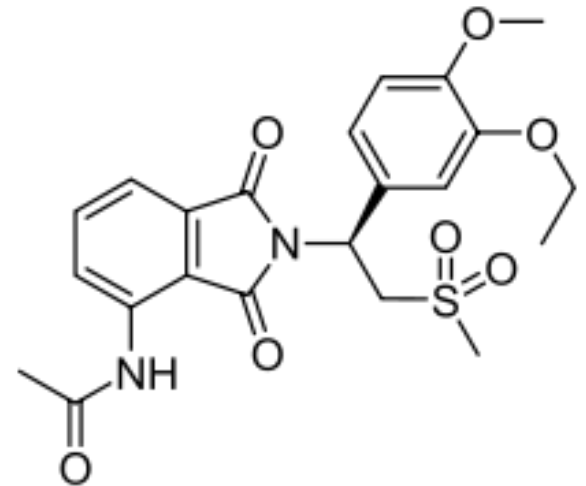
Inhibiteur de PDE4

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)

**Approbation par la FDA en 07/2019
et par l'EMA en 03/2020**

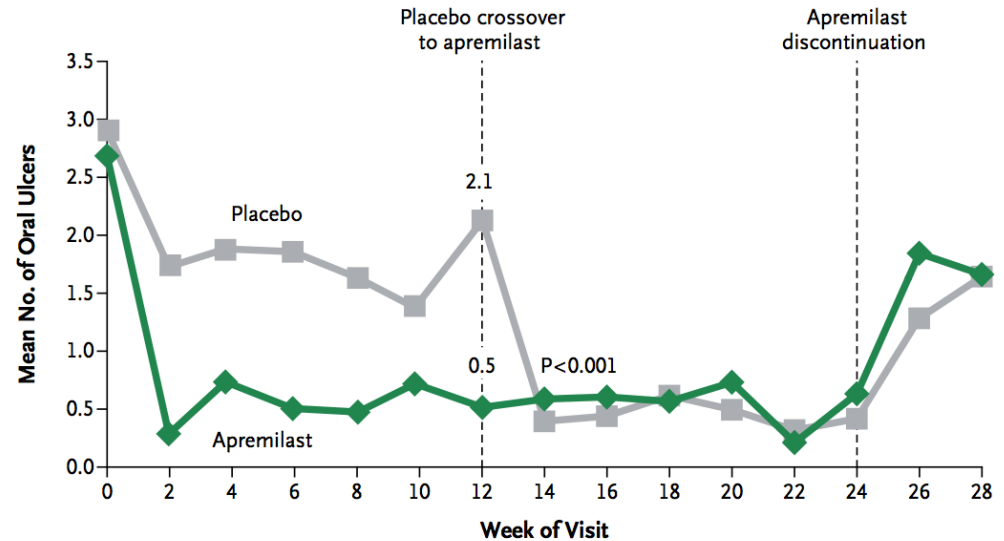


Apremilast au cours de l'aphtose

Etude de phase 2 : 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



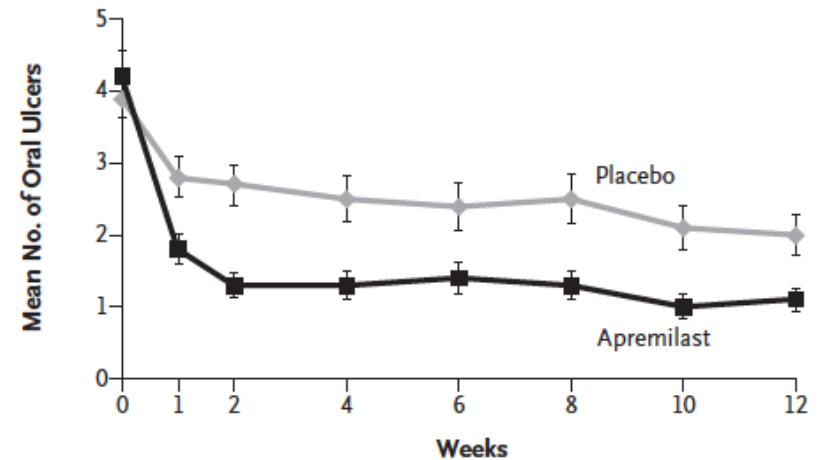
Diminution du nombre d'aphtes buccaux à S12 avec l'apremilast (0.5 ± 1.0 vs. 2.1 ± 2.6 , $P < 0.001$)

Diminution de la douleur liée aux aphtes à S12 avec l'apremilast (-44.7 ± 24.3 mm vs. -16.0 ± 32.5 mm, $P < 0.001$)

Apremilast au cours de l'aphtose

Etude de phase 3 : efficacité sur atteinte muqueuse

Characteristic	Placebo Group (N = 103)	Apremilast Group (N = 104)
Age — yr	40.6±12.7	39.4±12.1
Female sex — no. (%)	63 (61)	64 (62)
Geographic region — no. (%)		
Asia	29 (28)	32 (31)
Europe	27 (26)	25 (24)
North America	11 (11)	14 (13)
Other†	36 (35)	33 (32)
Duration of Behçet's syndrome — yr	6.9±8.0	6.7±7.4
No. of oral ulcers	3.9±2.7	4.2±3.7
Oral ulcer pain‡	60.8±26.9	61.2±27.6
Behçet's Disease Current Activity Index score§	3.6±1.7	3.7±1.6
Behçet's Syndrome Activity Scale score¶	44.3±16.9	42.8±16.2
Behçet's Disease Quality of Life score	11.2±8.2	10.2±8.2
Previous medications — no. (%)**		
Immunosuppressive agent	14 (14)	14 (13)
Colchicine	57 (55)	52 (50)
Glucocorticoid	15 (15)	17 (16)
Topical glucocorticoid	16 (16)	13 (12)
Biologic agent	3 (3)	2 (2)



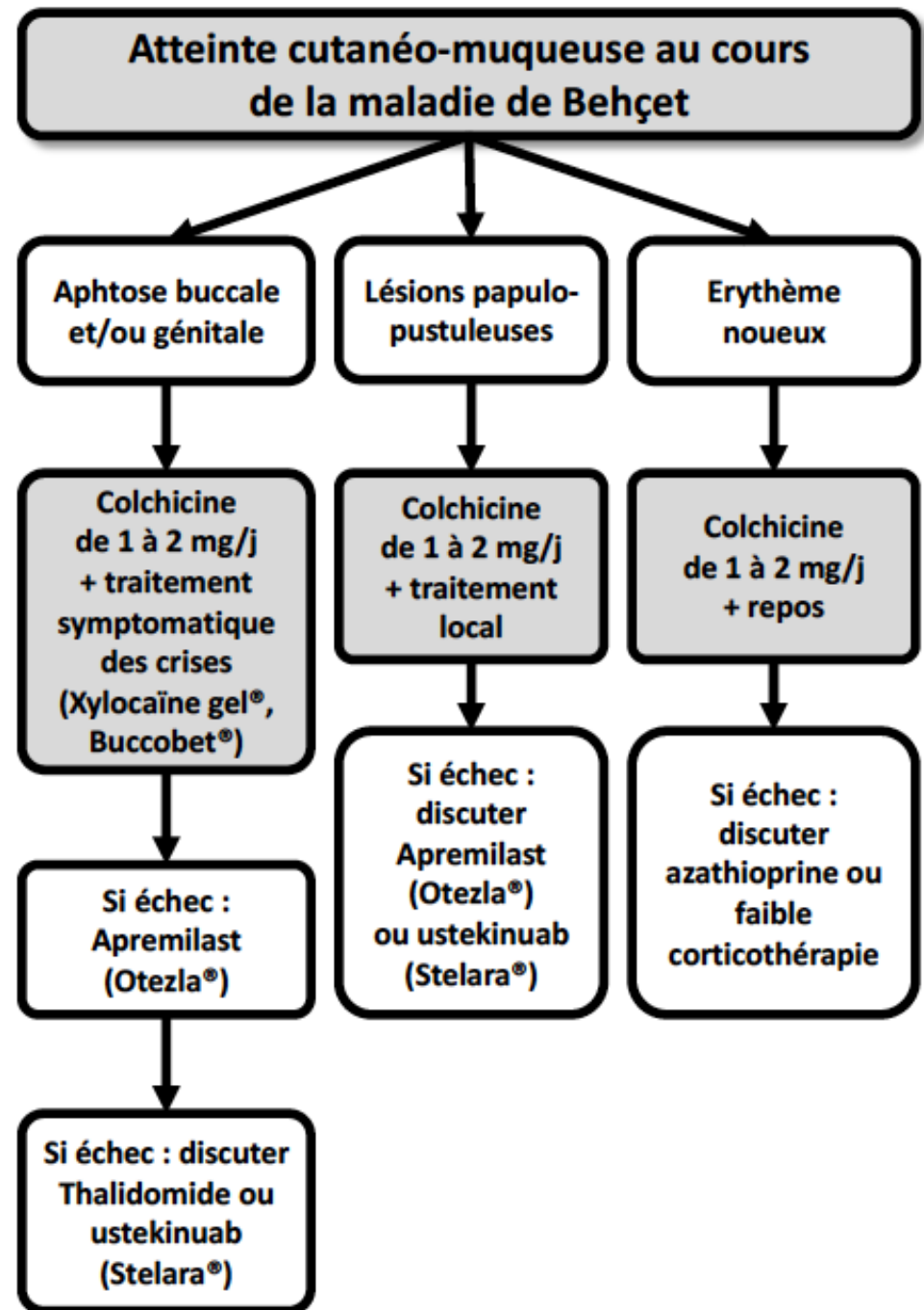
Diminution de l'AUC du nombre d'aphtes buccaux à S12 avec l'apremilast (129.5 vs. 221.1, $P < 0.001$)

Diminution significative du BD-QoL avec l'apremilast

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)
	<i>number (percent)</i>			
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)

Traitement de l'aphtose



Traitement des uvéites

Uvéite antérieure

**Corticoïdes locaux
+ mydriatique**

Uvéite postérieure

± vascularite rétinienne

Corticothérapie

+ immunosuppresseur +++

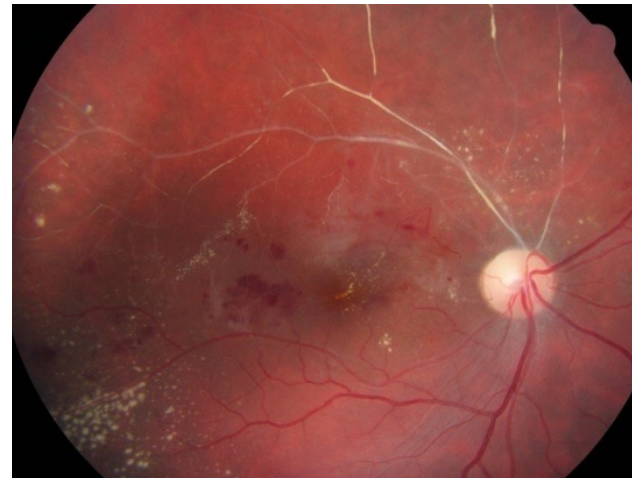
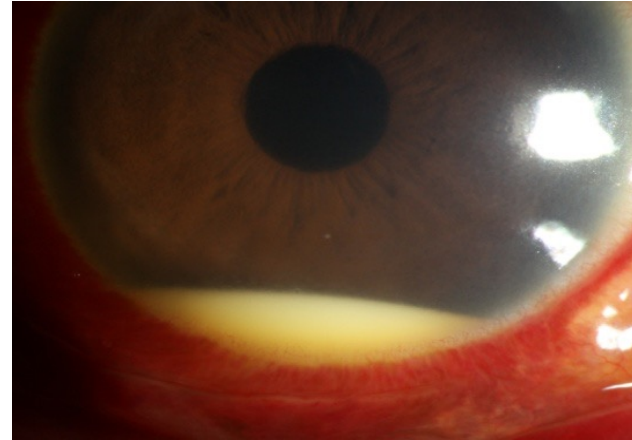
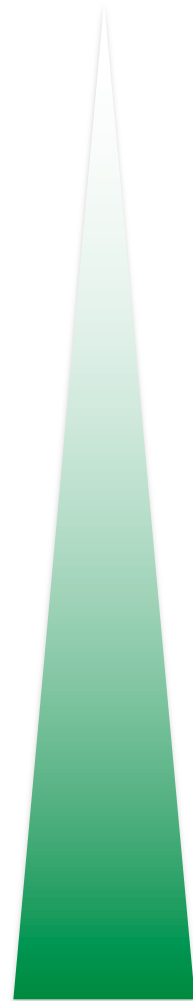
AZA (2,5 mg/kg/j)

Anti-TNF- α

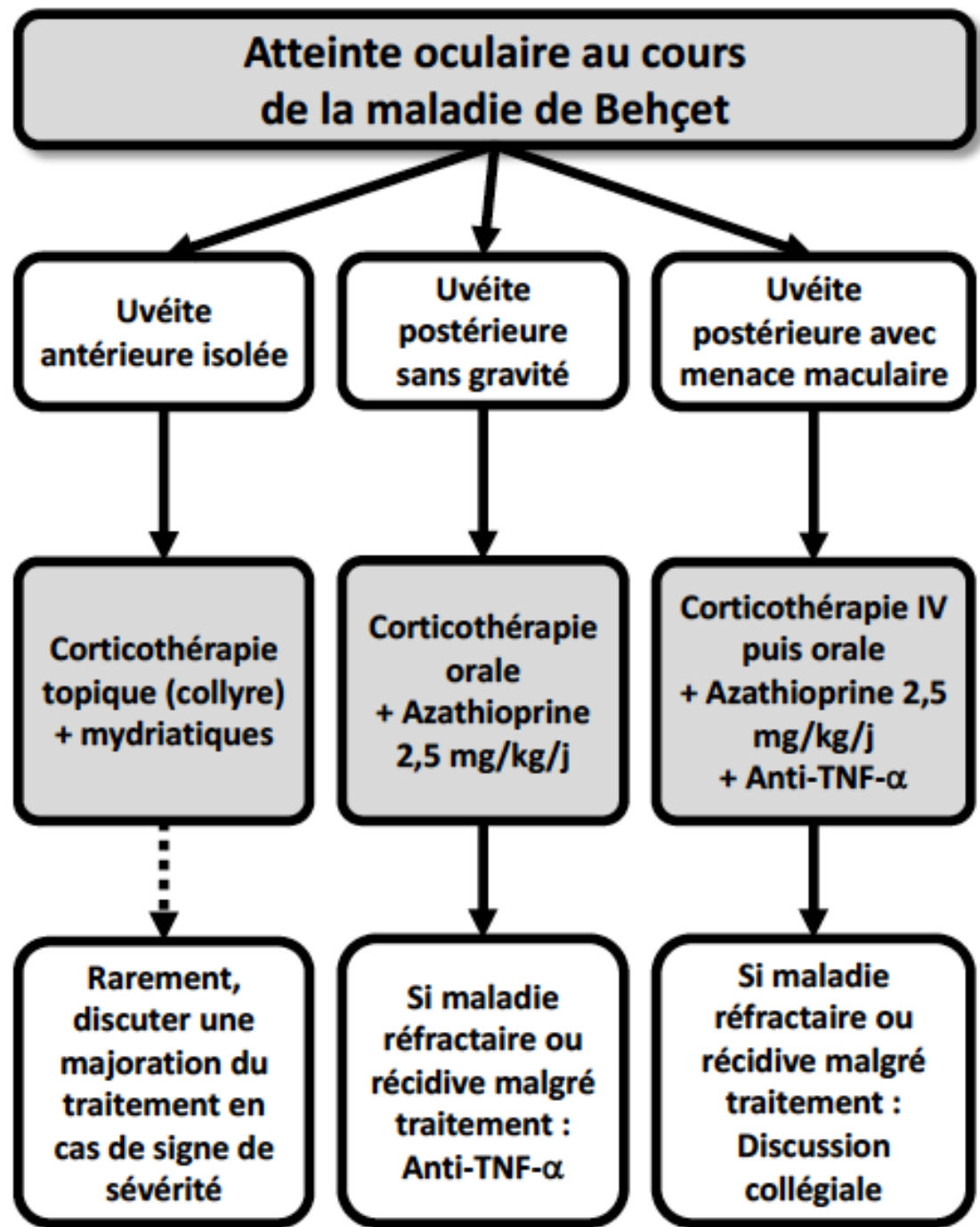
Ciclosporine (2-5 mg/kg/j)

Cyclophosphamide

Interferon- α



Traitement des uvéites



Atteinte neurologique centrale

Atteinte méningo-encéphalitique

Corticoïdes (bolus puis 1 mg/kg/j)

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

+ colchicine

+ anti-agrégant plaquettaire

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

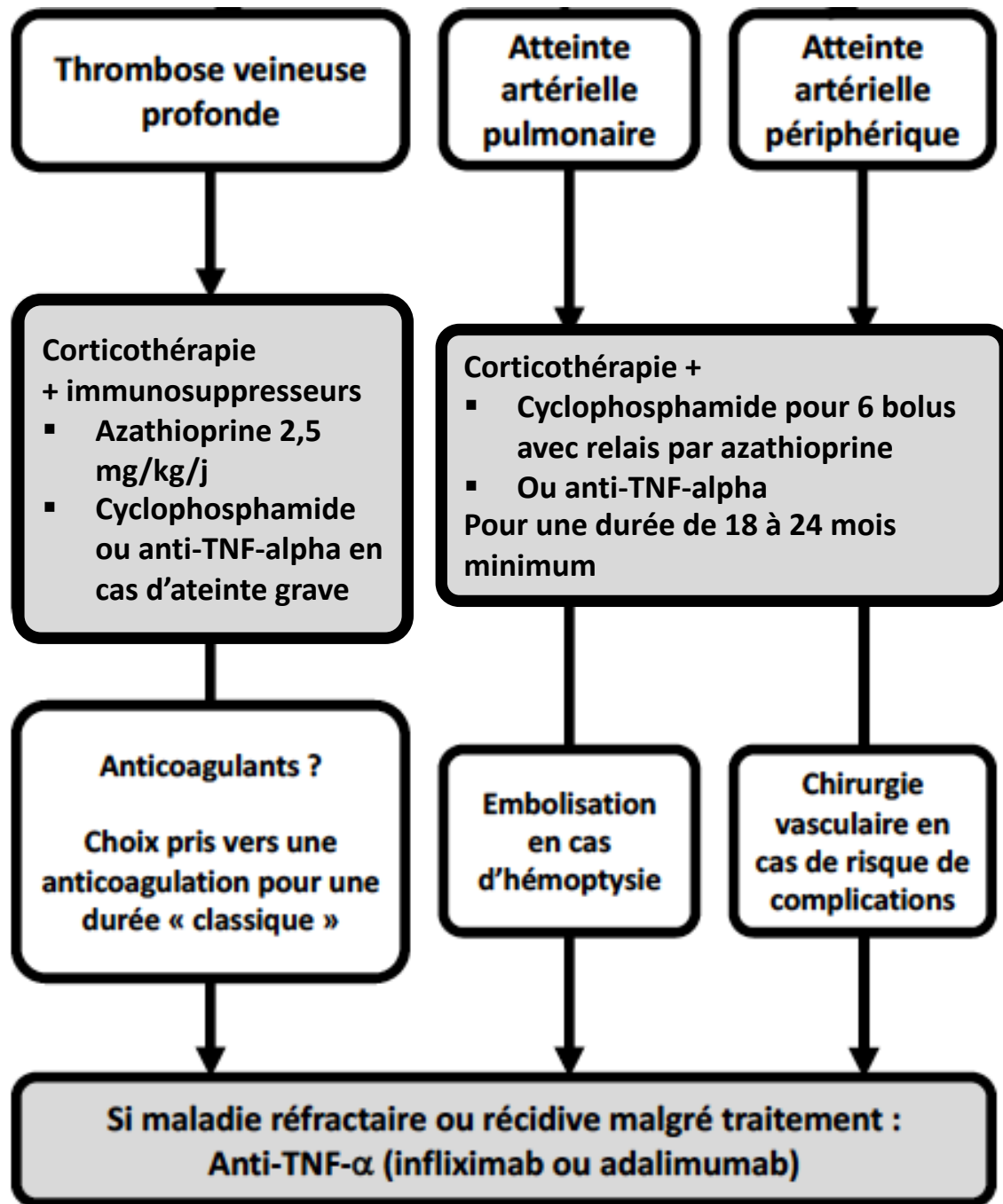
Pas de ciclosporine +++

Thrombophlébite cérébrale

Corticoïdes

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

Traitement de l'atteinte vasculaire



Conclusion

Critères diagnostiques et de classification de la maladie de Behçet

**Avancées sur la physiopathologie (gènes de susceptibilité +++, voies Th1/Th17, IL-12/IL-23):
innovations thérapeutiques**

Efficacité remarquable des anti-TNF- α

Attention à une CRP élevée au cours de la maladie de Behçet +++