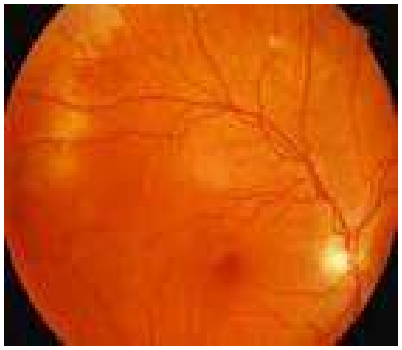
Maladie de Behçet

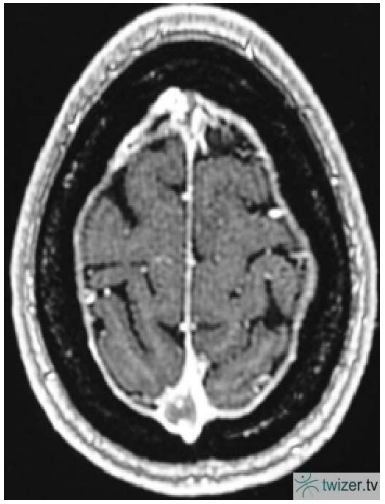
David SAADOUN MD PhD
Département Médecine Interne & Immunologie Clinique
Centre national de référence Maladies Autoimmunes Systémiques rares
Centre national de référence Maladies Autoinflammatoires et Amylose
Hôpital Pitié Salpétrière, Paris, France.
www.maladiesautoimmunes.com

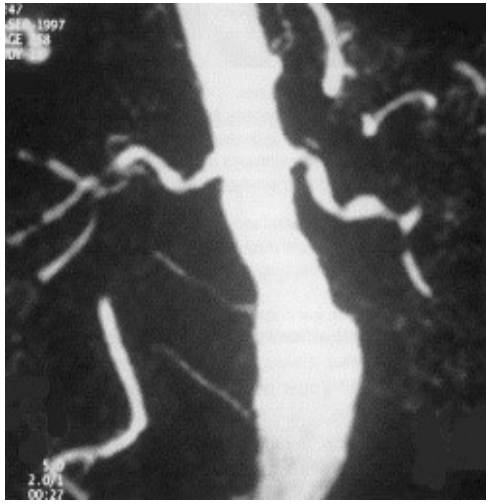
Strasbourg 26 Novembre 2021

Behçet's Syndrome

- Vascularite systémique
- Affecte qualité de vie++
- Morbidité>>Mortalité
- Variabilité clinique et géographique

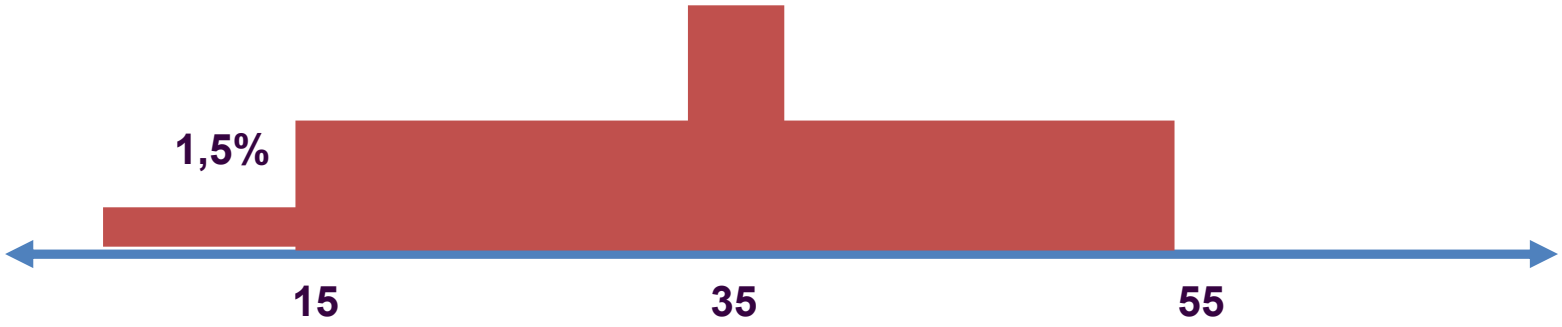






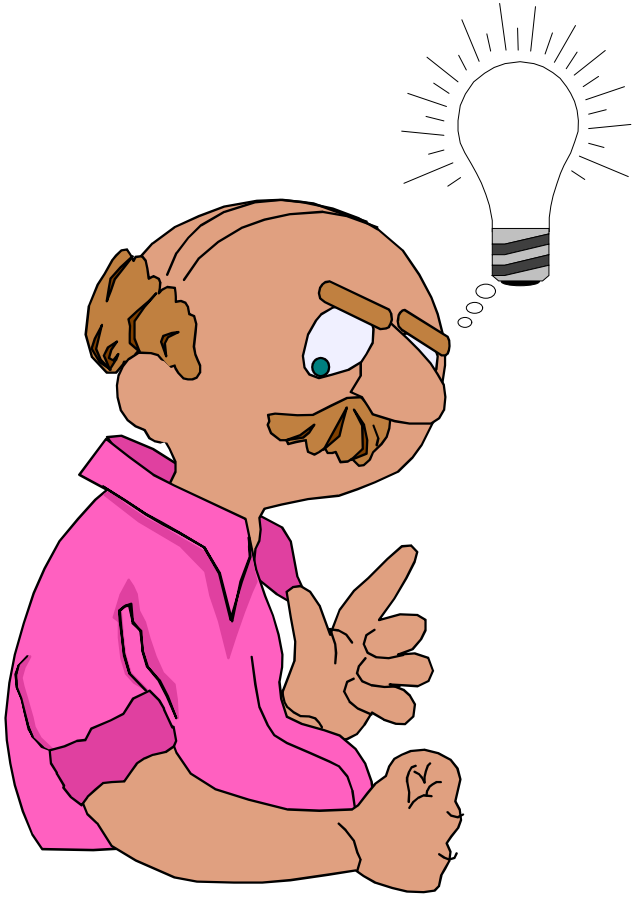
L’approche diagnostique

Epidémiologie



Sexe ratio M/F = 1

- Affection ubiquitaire (prédominance Asie, moyen orient, afrique du nord)
- Formes familiales<5%
- B7 pédiatrique: âge de début 10-14 ans, critères classification B7 peu sensibles



LA BIOLOGIE

~~NFS~~
~~VS~~
~~HÉMOSTASE~~
~~HLA B5~~
~~ANTICARDIOLIPINE~~
~~ANCA~~
~~ASCA~~

Année de publication	International Study Group	International criteria for Behçet's disease
	1990	2013
Eléments de classification		
Aphtose buccale (AB)	Obligatoire	2 points
Aphtose génitale (AG)	Facultatif	2 points
Atteinte oculaire	Facultatif	2 points
Atteinte cutanée	Facultatif	1 point
Test pathergique positif	Facultatif	1 point
Arthrite/arthralgie		
Atteinte vasculaire		1 point
Thrombophlébite		
Atteinte cardiovasculaire		
Atteinte neurologique		1 point
Atteinte digestive		
Orchi-épididymite		
Critères BD si	AB et au moins 2 items facultatifs	Au moins 4 points

TABLEAU 2. FRÉQUENCE DES PRINCIPALES ATTEINTES DE LA MALADIE DE BEHÇET

Principales atteintes	Fréquence (%)
Aphtes buccaux	98
Aphtes génitaux	70
Manifestations cutanées	70
Pseudofolliculite	53
Test pathergique	47
Érythème noueux	32
Atteinte oculaire	55
Vascularite rétinienne	35
Manifestations articulaires	51
Manifestations neurologiques centrales	30
Manifestations vasculaires	30
Thrombose veineuse profonde	30
Atteinte artérielle	10
Thrombose veineuse superficielle	30
Atteinte gastro-intestinale	5
Épididymite	5
Manifestations cardiaques	5

Question:

1. Dois je attendre d’être certain du diagnostique de B7 (obtention des critères de classification du B7) pour débuter un traitement ?

Quand retenir le diagnostic en l'absence d'aphtes?

A part les Aphtes?

Lésions cutanées	prévalence
Aphtose buccale	97-100%
Aphtose génitale	50-85%
Erythème noueux	50%
Eruption papulo-pustuleuse	30-96%
Thrombophlébite superficielle	10%
Dermatoses neutrophiliques	<4%
Lésions induites: Test Pathergique	Variables <5-69%

Quand demander un test génétique et/ou un NGS autoinflammatoire?

Place de la génétique

Une cause génétique doit être suspectée devant :

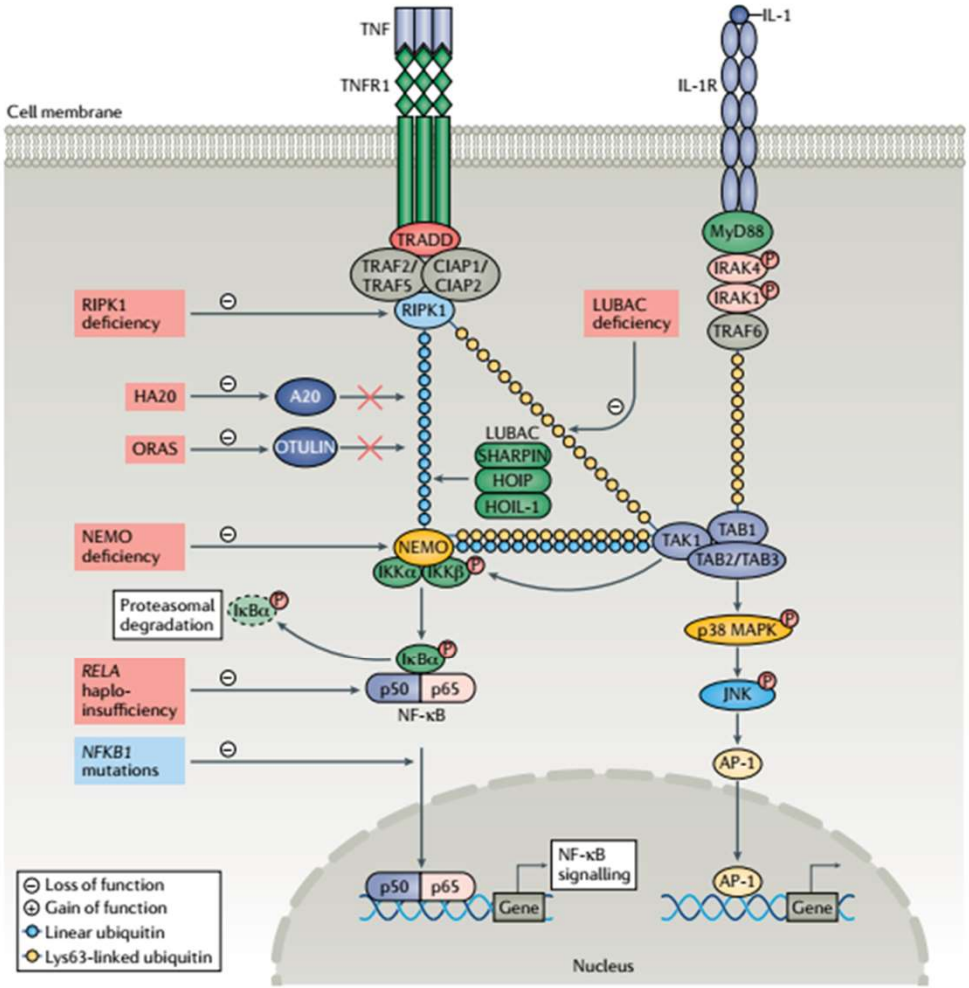
- un début précoce
- des antécédents familiaux
- une fièvre récurrente inexpliquée associée à une CRP élevée
- des symptômes digestifs au premier plan
- une dysmorphie
- une myélodysplasie.

Trisomie 8/MDS; déficit MVK; HA20

Intérêt du NGS (2014-2019) 631 tests/338 tests avec données cliniques/41 (12%) diag génétique et 1 HA20

PNDS Behçet; Boleto G et al ARD 2021

NFkB-pathies



Disease	Gene	Protein	Inheritance	Main symptoms or signs	Main therapy
NF-κB dysregulation					
HA20	*TNFAIP3*	A20	AD[a]	Oral, gastrointestinal and genital ulcers, arthralgia	Colchicine, systemic glucocorticoids, IL-1 blockade, IL-6 blockade, TNF blockade
RELA haploin-sufficiency	*RELA*	REL-associated protein (also known as p65)	AD	Abdominal pain, mucocutaneous ulceration, vomiting, leukocytosis	TNF blockade

Savic et al Nat Rev Rheum 2020

Table 4 Clinical and laboratory features that are helpful to differentiate between A20 haploinsufficiency (HA20) and Behçet disease.

Features	HA20	Behçet disease[9 13 16–19]
Disease onset	Mostly early childhood	Early adulthood
Inheritance	Autosomal dominant	Complex inheritance pattern with familial aggregation in up to 20% of cases
Fever	Recurrent	Usually absent
Ulcers	May heal with scarring	Usually no scarring of oral ulcers
Eyes	Severe ocular disease ► Anterior uveitis ► Retinal vasculitis and choroiditis with necrotising inflammation	► Posterior or panuveitis ► Recurrent superficial retinal infiltrates resolving within days without chorioretinal scarring ► Peripheral retinal occlusive periphlebitis
Gastrointestinal	(Bloody) diarrhoea	Isolated abdominal pain*
Musculoskeletal	Mostly polyarthritis	Usually oligoarthritis
Erythrocyte sedimentation rate/C reactive protein	Elevated, especially during disease relapses	Often normal
Autoantibodies Autoimmune features	Low titre, fluctuating presence Systemic lupus erythematosus-like disease and other autoimmune features possible	Usually absent

*Gastrointestinal involvement in Behçet disease is usually mild and consists essentially of abdominal pain or discomfort except for patients from Japan and Korea.

Facteurs pronostiques

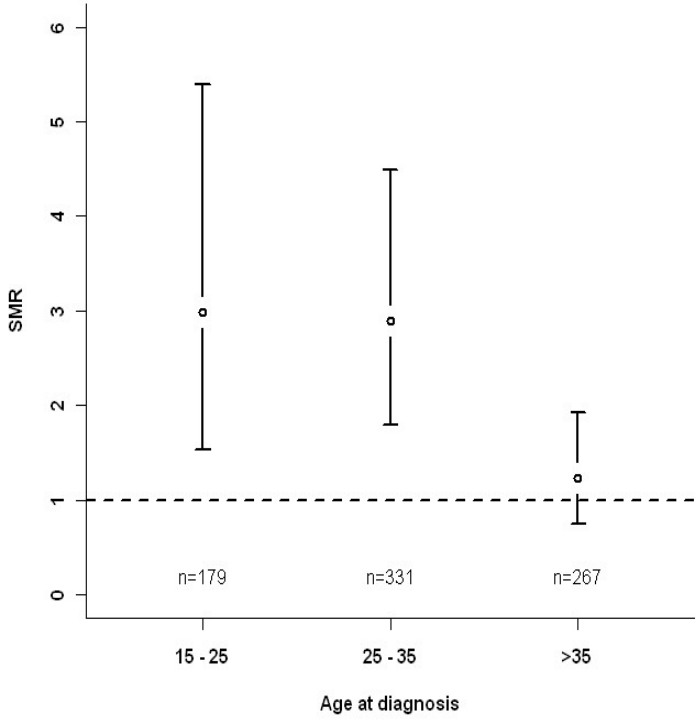
Question: Parmi le(s) éléments suivants lequel(lesquels) est (sont) un (des) élément(s) pronostique(s)?

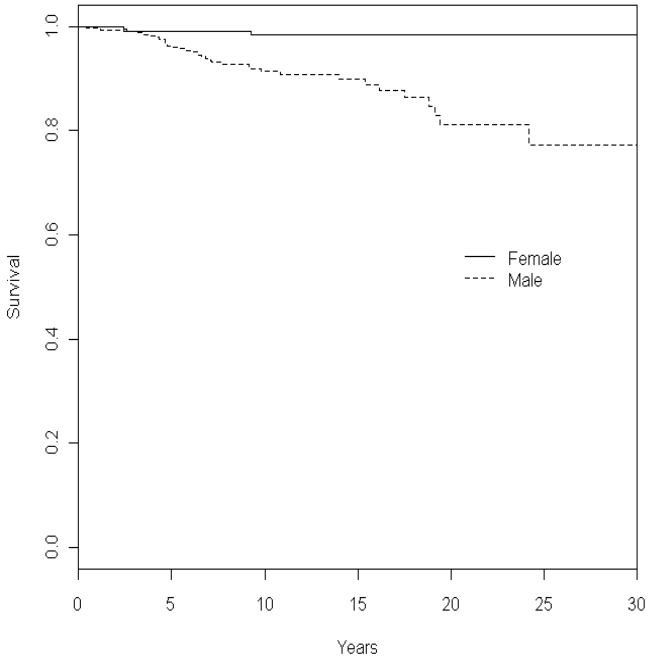
1. Sexe masculin
2. Age <35 ans
3. Observance thérapeutique
4. Fréquence des poussées
5. Atteinte vasculaire

Yazici ARD 1983; Saadoun Arthritis 2010

Mortalité et Behçet

Index de Mortalité Standardisé





Saadoun et al Arthritis 2010

Mortalité et Behçet

Saadoun et al. **41 deaths / 44% vascular** n=817		*Kural-Seyahi E et al.* **42 deaths / 41% vascular** n=387
3 cases	**Pulmonary arteries aneurisms**	**9 cases**
4 cases	**Budd chiari syndrom**	**3 cases**
4 cases	**Aortic aneurisms**	**1 cases**
4 cases	**Vena cava/ pulmonary thrombosis**	**4 cases**

Arthritis Rheum 2010

Clin Exp Rheumatol 2008 /Medicine 2003

Morbidité et Behçet

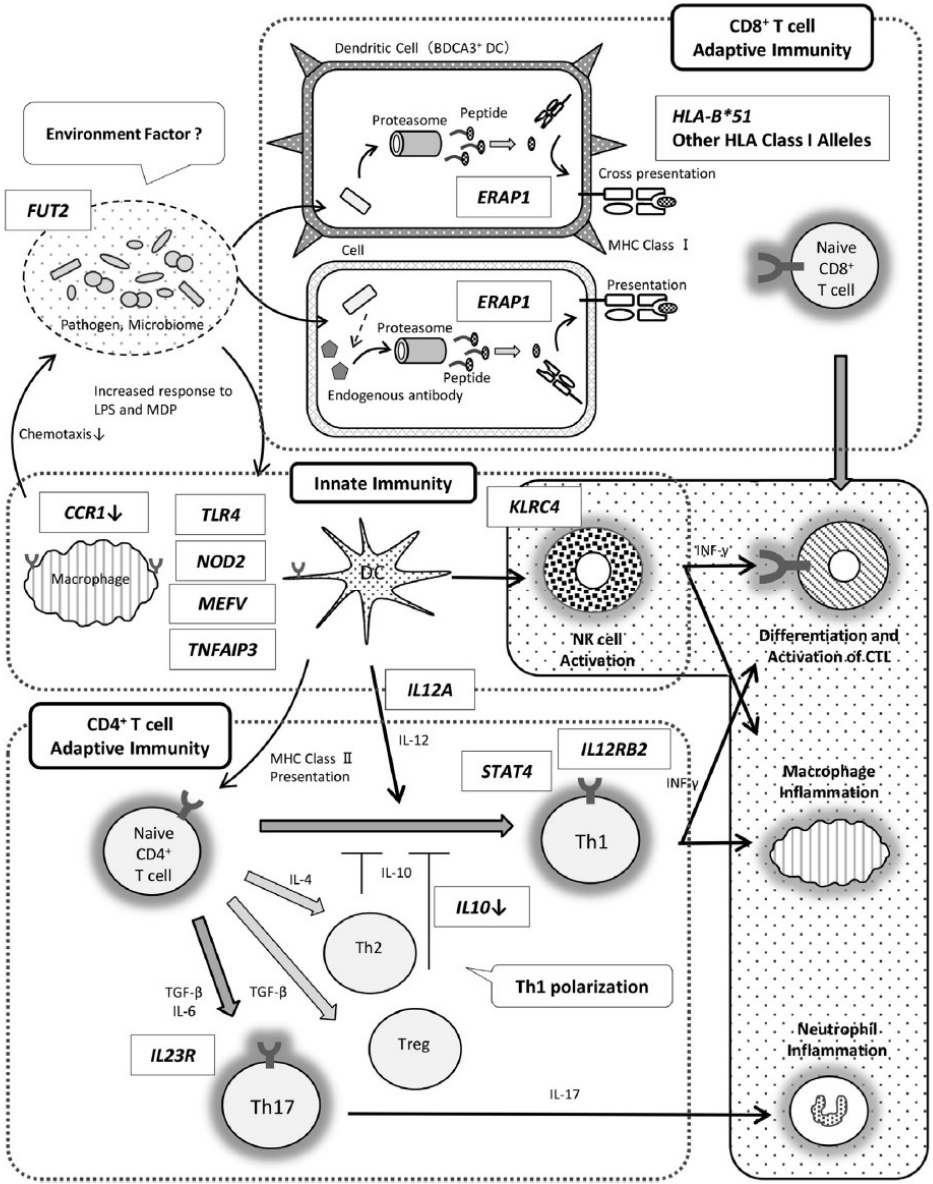
- **Risk of low vision at 5 and 10 y (M/F) : 21% / 10% - 30% / 17%**

Tugal-Tutkun et al. Am J Ophthalmol 2004

- **25% de dépendance (Rankin≥3)**

Noel et al . Long term outcome of neuro Behçet's. Arthritis & Rheum 2014

Les cibles thérapeutiques



Immunogénétique du Behçet

J Autoimmun 2015

Partage des gènes de susceptibilité du Behçet/MAI

	BD	IBD	CD	UC	Pso	As
MHC Class I	+	+	+		+	+
STAT4	+	+	+			
IL12A	+					
TNFAIP3	+	+		+	+	
IL23R-IL12RB2	+	+	+	+	+	+
IL10	+	+	+	+		
ERAP1	+	+	+		+	+
FUT2	+	+	+			
CCR1-CCR3	+					
KLRC4	+					
MEFV	+					

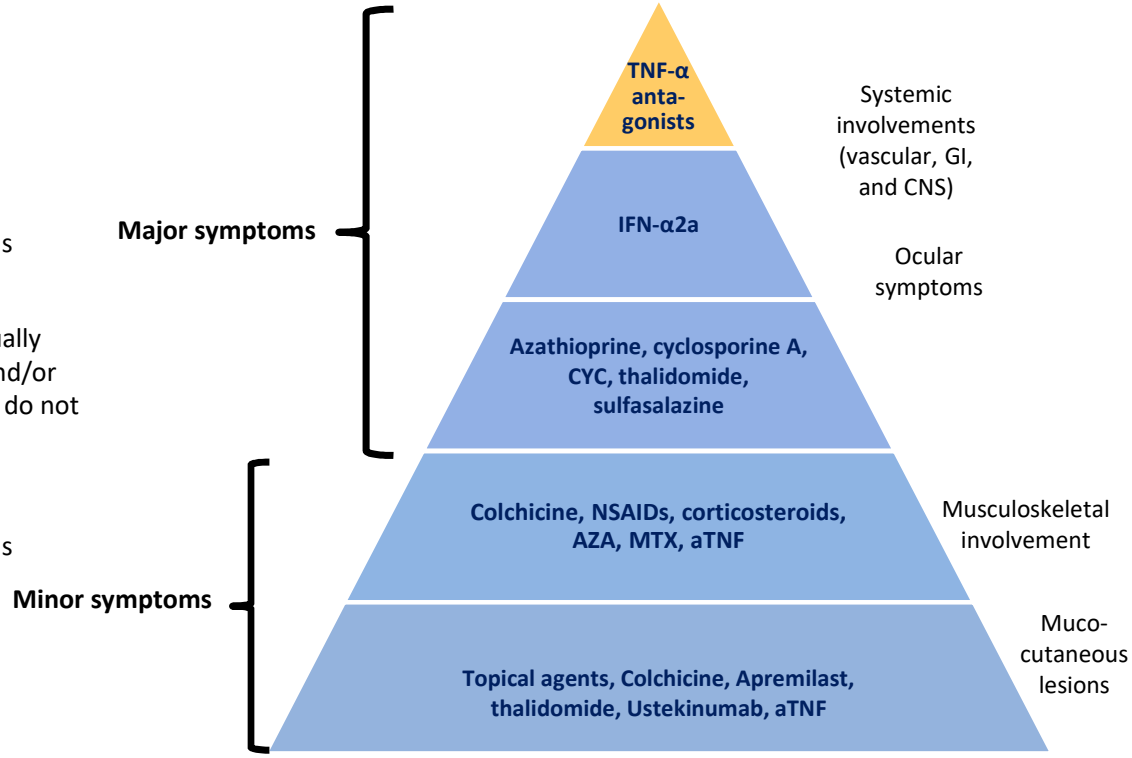
J Autoimmun 2015

Prise en charge thérapeutique

Clinical algorithm in behçet's disease

- **Colchicine**
- **Corticosteroids**
- **Immunosuppressants**
  - Used for all "major" manifestations
  - Lack of RCTs
  - Limited by adverse effects and usually reserved for people with severe and/or refractory organ involvement who do not respond to other treatments
- **Biologics**
  - Used for all "major" manifestations
  - Lack of RCTs
- **"Approved drugs"**
  - Apremilast (refractory oral ulcers)
  - Adalimumab (intestinal Behçet's disease) *
  - Infliximab (ocular, CNS, GI, and vascular) *

*approved in Japan



CNS=central nervous system; GI=gastrointestinal; NSAIDs=non-steroidal anti-inflammatory drugs; RCTs=randomized controlled trials; TNF=tumor necrosis factor.

1. Cho SB, et al. *Yonsei Med J.* 2012:53:35-42. 2. Dalvi SM, et al. *Drugs*. 2012;72:2223-2241.

Les formes peu sévères (cutanéo-articulaires)

Mr M 39 ans

- *Aphtose bipolaire récidivante (≥3 poussées/mois)*
- *Arthralgies et PF*

Quel(s) traitement(s) proposez vous?

1. ***Colchicine 1-2mg/d***
2. ***Symptomatic local therapy***
3. ***Prednisone 40mg/d***
4. ***AZA (2mg/kg/d)***
5. ***IFNa sc***

Quel(s) traitement(s) proposez vous?

1. ***Colchicine 1 à 2mg/d***
2. ***Symptomatic local therapy***
3. ***Prednisone 40mg/d***
4. ***AZA (2mg/kg/d)***
5. ***IFNα sc***

Traitements locaux des aphtes douloureux

Propriétés	Nom	Molécules	Dose	Dose max	Précautions	Durée	Action
Traitements locaux							
1ère intention	ULCAR 1g ® suspension buvable en sachets	Sucralfate	5mlx4/j (2 sachets dans 1 verre d'eau, en gargarisme 4 fois par jour (après les repas) puis recracher, ou directement sur les lésions)	4x/j	> 14 ans	5j	Action topique protectrice
2ème intention (si aphtose sévère) Corticoïdes ou AINS	Betneval 0,1mg buccal®	bétaméthasone	Sucer lentement les comprimés, sans les croquer ni les avaler, jusqu'au délitement complet.	5-10/j	> 6 ans. Bains de bouche. Ne pas avaler	quelques jours	Anti-inflammatoire
	Dermoval®	clobétasol propionate	application ponctuelle sur la muqueuse buccale		> 6 ans. Ne pas avaler	quelques jours	Anti-inflammatoire
	Solupred® effervescent	Prednisolone	Adulte 60mg enfant 15mg dans 250ml d'EPPI	3-4x/j	> 6 ans. Bains de bouche. Ne pas avaler	quelques jours	Anti-inflammatoire
	Aspegic	acide acétylsalicylique	1g	1 sachet dans 1/2 verre d'eau	> 6 ans. Bains de bouche ne pas avaler	quelques jours	Anti-inflammatoire

Protocole National de Diagnostic et de Soins Behçet

Traitements locaux des aphtes douloureux

Propriétés	Nom	Molécules	Dose	Dose max	Précautions	Durée	Action
Antispetiques locaux (éviter ceux avec alcool)							
	Paroex®	Chlorexidine 0,12 % + eau purifiée	15ml pur 2-3x/j		> 6 ans. Garder en bouche 1minute puis recracher. Ne pas boire ni manger 30minutes après pour que le principe actif agisse	5j	Antiseptique
Hygiène buccale							
Bains de bouche au bicarbonate	Solucare®	Bicarbonate de sodium 1,4 % solution	3x/j après chaque repas	3/j	> 6 ans. Bains de bouche et/ou nettoyage de la langue et cavité buccale avec un bâtonnet mousse.	5j	
	Bicârome®	Bicarbonate de sodium 1,4 % cp	1cp dans 60ml d'eau x 3/j après chaque repas	3/j	> 6 ans. Bains de bouche et/ou nettoyage de la langue et cavité buccale avec un bâtonnet mousse.	5j	
	Bicarbonate de Sodium Officinal® Poudre 250g	Bicarbonate de sodium 1,4 % poudre	1 c à café dans 1/2 verre d'eau x 3/j après chaque repas	3/j	> 6 ans. Bains de bouche et/ou nettoyage de la langue et cavité buccale avec un bâtonnet mousse.	5j	
Détartrage/an et éviter: bains de buche à base d'alcool, Stick à lèvre avec glycérine qui assèchent, Bâtonnets citronnés ou solution contenant du citron, Médicaments écrasés, gélules ouvertes déposées directement dans la bouche, Aliments aphtogènes: épices, sodas, vinaigre, citron, alcool							

Protocole National de Diagnostic et de Soins Behçet

Mr M 39 ans Aphtose buccale et Arthralgies récidivantes sous Colchicine 2mg/j et traitement local.

Quel(s) traitement(s) proposez vous?

1. **Colchicine 4mg/j**
2. **Prednisone 40mg/j PO**
3. **Thalidomide 50-100mg/j**
4. **Apremilast 30mg x2/j**
5. **Anti-IL1**

Ms M 39 ans Aphtose buccale et Arthralgies récidivantes sous Colchicine 2mg/j and traitement local.

Quel(s) traitement(s) pouvez vous lui proposer?

1. ***Colchicine 4mg/j***
2. ***Prednisone 40mg/j PO***
3. ***Thalidomide 50-100mg/j***
4. ***Apremilast* 30mg x 2/j***
5. ***Anti-IL1***

*AMM européenne, indication dans le traitement de patients adultes atteints d'ulcères buccaux associés à la maladie de Behçet (MB) qui sont éligibles à un traitement systémique, non remboursée (demande d'admission en cours)

Hamuryudan et al Annal Intern Med 1998

Thalidomide in the treatment of mucocutaneous lesions of the Behçet's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Outcome	Placebo Group (n = 32)	100-mg Thalidomide Group (n = 32)	300-mg Thalidomide Group (n = 31)	P Value†
	← n (%) →			
Sustained absence of any oral or genital ulceration				
At visits and between visits	0 (0) [0–10.9]	2 (6.3) [0.8–20.8]	5 (16.1) [5.5–33.7]	0.031
At visits only	0 (0) [0–10.9]	10 (31) [16.1–50]	9 (29) [14.2–48]	0.001

- ***Persistent efficacy under Thalidomide therapy but early relapses after stopping***
- ***No significant difference in efficacy with Thalidomide 100 or 300mg/d***
- ***Polyneuropathy (n=4 patients, of whom 3 with Thali 300mg/jd and 1 with Thali 100mg/d)***

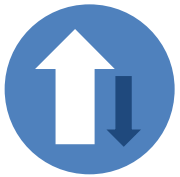
Apremilast mechanism of action: summary

Apremilast is a selective inhibitor of PDE4[1]

- Inhibits all PDE4 subtypes (A, B, C and D)
- Does not inhibit other PDEs, kinases, or other known receptors or enzymes
- Does not bind to cereblon, the target of thalidomide

Regulates cellular signalling[1–4]

- Elevates intracellular cAMP
- Activates PKA, resulting in phosphorylation and activation of CREB/ATF-1 transcription factors
- Inhibits NF-κB-driven transcription
- Regulates cytokine expression, inhibiting TNF-α, IL-23 and IL-17, and increasing expression of anti-inflammatory mediators such as IL-10



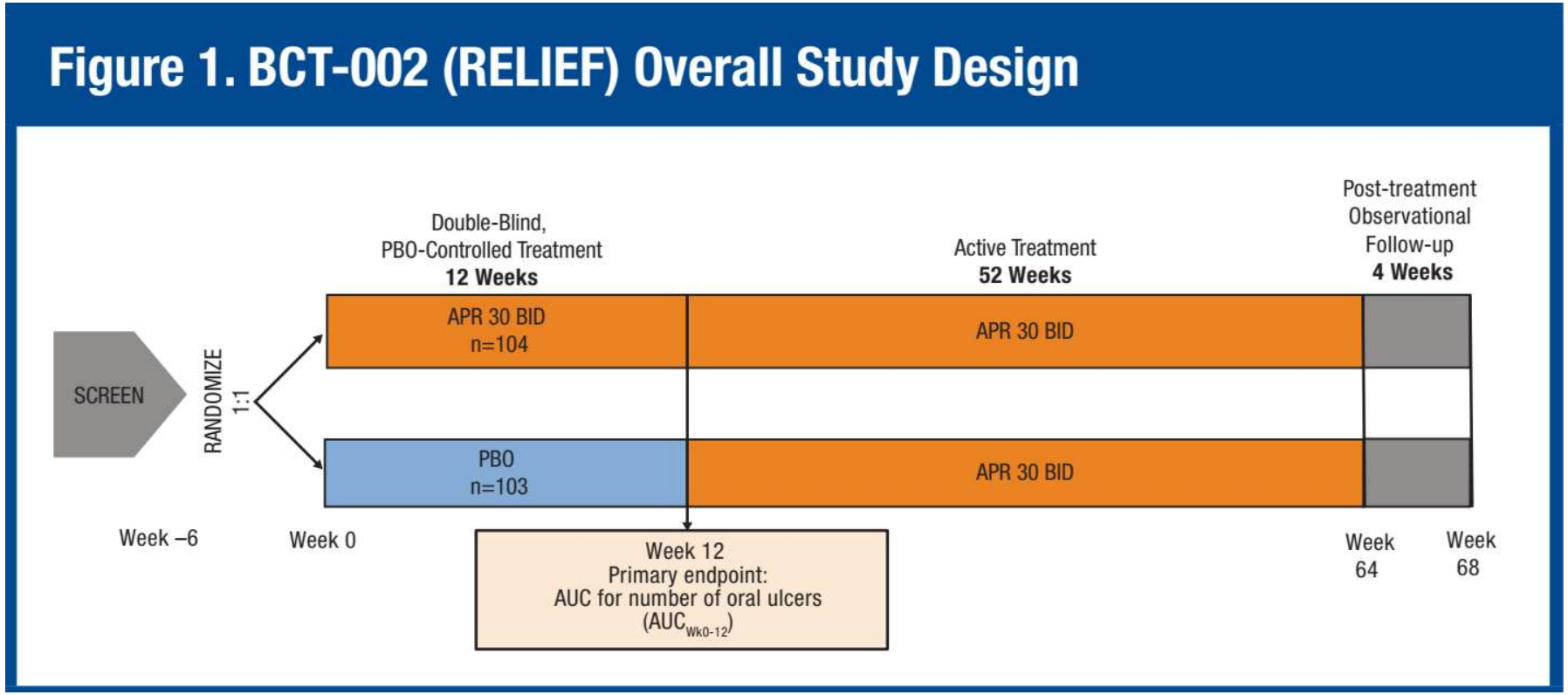
Greater effects on innate than adaptive immunity[3]

- Inhibits Toll-like receptor activation in monocytes , dendritic cells and neutrophils
- Does not affect B-/T-cell expansion or immunoglobulin production

1. Schafer PH, et al. Cellular Signalling 2014;26:2016–2029; 2. Heystek H, et al. Int Immunol 2003;15:827–835; 3. Schafer P, et al. Brit J Pharm 2010;159:842–855; 4. Garcet S, et al. Presented at: the Society for Investigative Dermatology 2016 Annual Meeting. Poster 235.

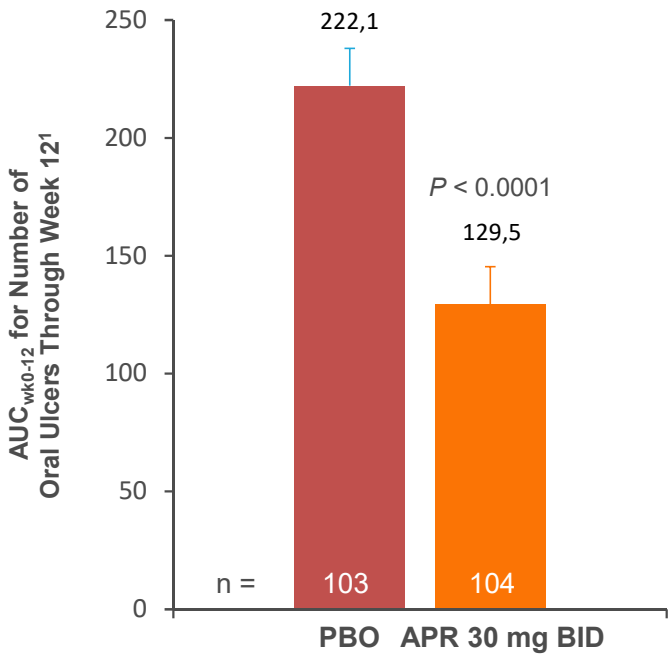
ATF, activating transcription factor; CREB, cAMP response element binding protein; NF-κB, nuclear factor kappa beta; PKA, protein kinase A; TNF, tumour necrosis factor; PDE, phosphodiesterase.

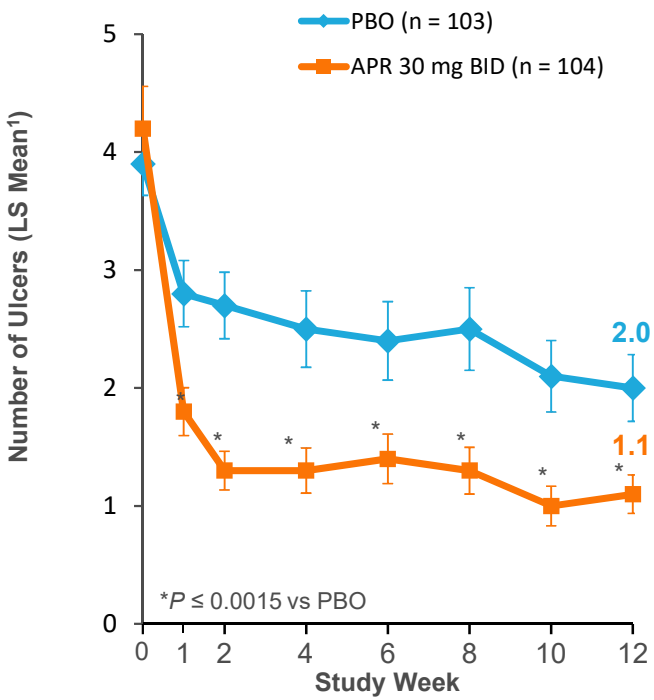
Apremilast et maladie de Behçet



Hatemi et al.NEJM 2019

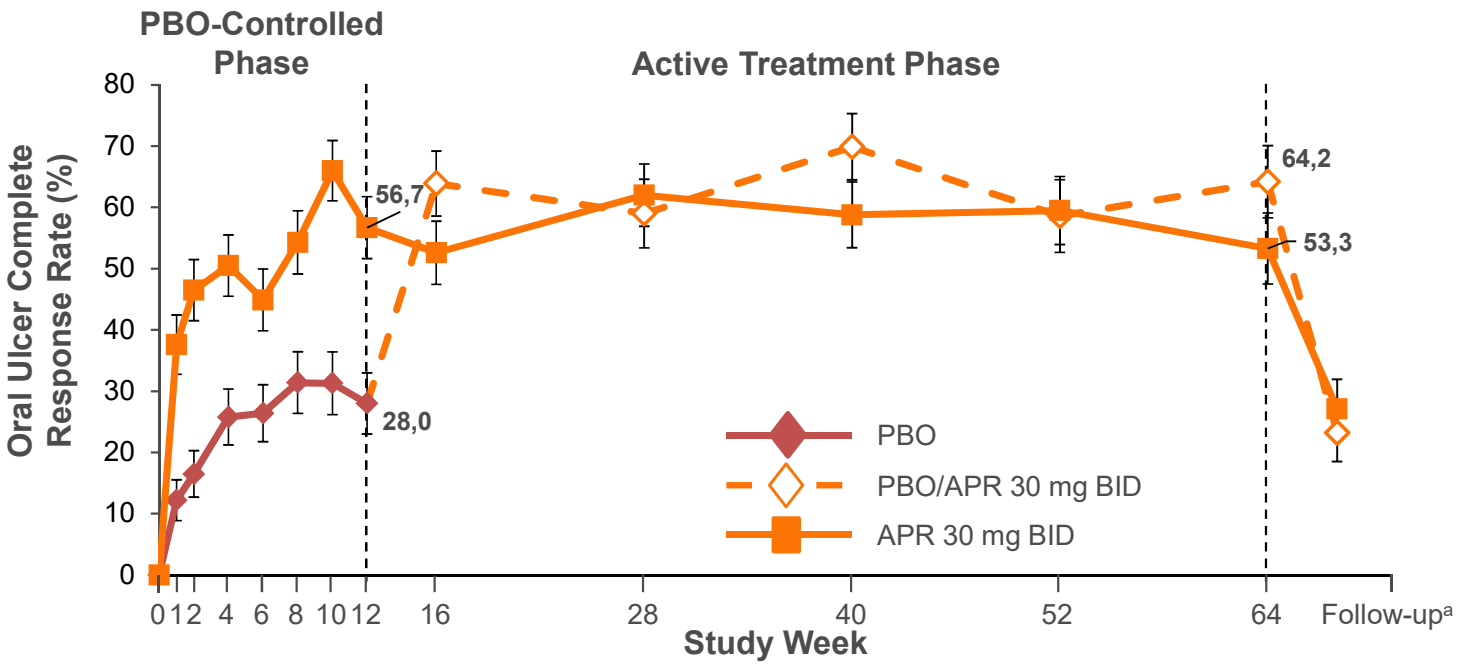
Apremilast et maladie de Behçet





*Nominal *P* value. ITT population; error bars represent standard error. Multiple imputation used for imputing missing data.
APR = apremilast; AUC = area under the curve; BID = twice daily; ITT = intention to treat; LS = least squares; PBO = placebo.
Hatemi G, et al. *N Engl J Med*. 2019;381:1918-1928

Complete Response of Oral Ulcers Over 64 Weeks



Week	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Follow-up[a]
PBO, n	103	98	97	93	91	86	83	82						
PBO/APR 30 mg BID, n									83	78	73	70	67	82
APR 30 mg BID, n	104	101	101	101	98	94	94	97	95	92	85	79	75	85

[a]Patients entered a 4-week post-treatment observational follow-up phase following discontinuation of APR at or before week 64. Error bars represent standard error. ITT population; data as observed.

APR = apremilast; BID = twice daily; ITT = intention to treat; PBO = placebo.

Deeks ED. *Drugs* 2020,80 (2):180-188

Apremilast et maladie de Behçet

Table 3. Treatment-Emergent Adverse Events in ≥5% of Patients

	PBO-Controlled Period*				APR-Exposure Period†			
	PBO (Weeks 0 to 12) n=103		APR 30 BID (Weeks 0 to 12) n=104		PBO/APR 30 BID (Weeks 12 to 68) n=83		APR/APR 30 BID (Weeks 0 to 68) n=104	
Adverse Event	n (%)	EAIR/ 100 pt-yr	n (%)	EAIR/ 100 pt-yr	n (%)	EAIR/ 100 pt-yr	n (%)	EAIR/ 100 pt-yr
Diarrhea	21 (20.4)	115.4	43 (41.3)	297.1	24 (28.9)	44.5	50 (48.1)	82.0
Nausea	11 (10.7)	56.5	20 (19.2)	102.4	12 (14.5)	17.9	24 (23.1)	28.4
Headache	11 (10.7)	55.6	15 (14.4)	72.2	15 (18.1)	23.6	23 (22.1)	26.2
URTI	5 (4.9)	24.6	12 (11.5)	55.0	7 (8.4)	10.2	19 (18.3)	20.1
Upper abdominal pain	2 (1.9)	9.6	9 (8.7)	41.6	7 (8.4)	10.4	13 (12.5)	13.3
Vomiting	2 (1.9)	9.6	9 (8.7)	41.7	5 (6.0)	7.1	9 (8.7)	9.1
Back pain	6 (5.8)	30.1	8 (7.7)	36.2	6 (7.2)	8.7	10 (9.6)	10.2
Viral URTI	5 (4.9)	24.0	7 (6.7)	31.6	8 (9.6)	11.3	12 (11.5)	12.3
Insomnia	2 (1.9)	9.7	1 (1.0)	4.4	7 (8.4)	10.2	5 (4.8)	4.8
Abdominal pain	3 (2.9)	14.6	4 (3.8)	17.9	6 (7.2)	8.9	6 (5.8)	5.8

Hatemi et al. NEJM 2019

Inocuité Apremilast: Registre Français (n=50)

23 arrêts (46%) de traitements :

- Effets secondaires = **15 (30%)**
  - Arrêt à 7 jours du début = 6 (12%)
- Échec du traitement = **8 (16%)**

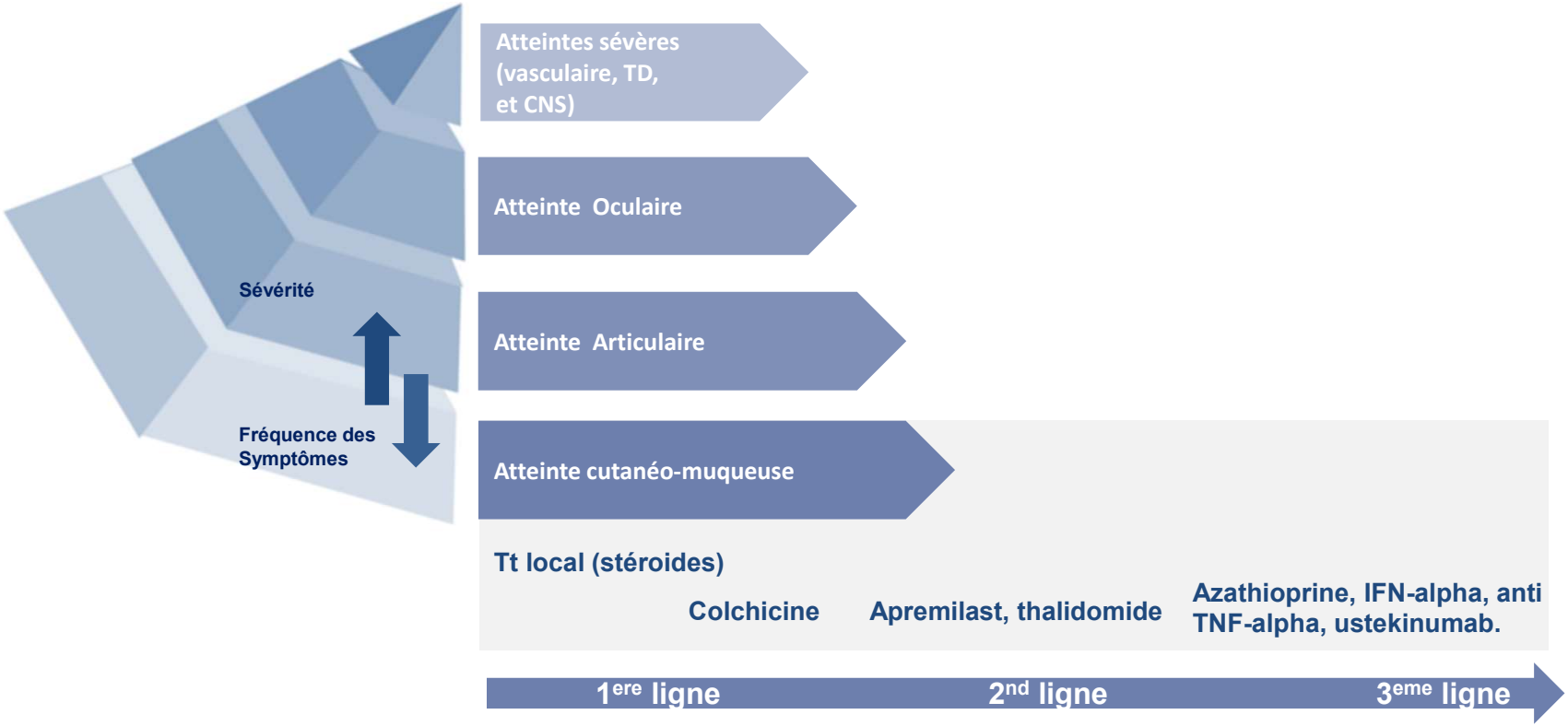
Principaux EI conduisant à l'arrêt	n (%)
Troubles gastro-intestinaux	10 (67)
Maux de têtes	9 (60)
Troubles du sommeil	3 (20)

Vieira M et al Front Immunology 2021

Gestion effets secondaires Apremilast: Points clés

1. Prise en charge précoce (délai survenue EI= 1 à 4 semaines)
2. Ralentisseur transit (tiorfan…), règles diététiques
3. Anti émétique
4. Antalgiques si céphalées
5. Baisse dose de 50% (30mg/j)

Protocole National de Diagnostic et de Soins Behçet



Quel(s) traitement(s) alternatif(s) pouvez vous lui proposer?

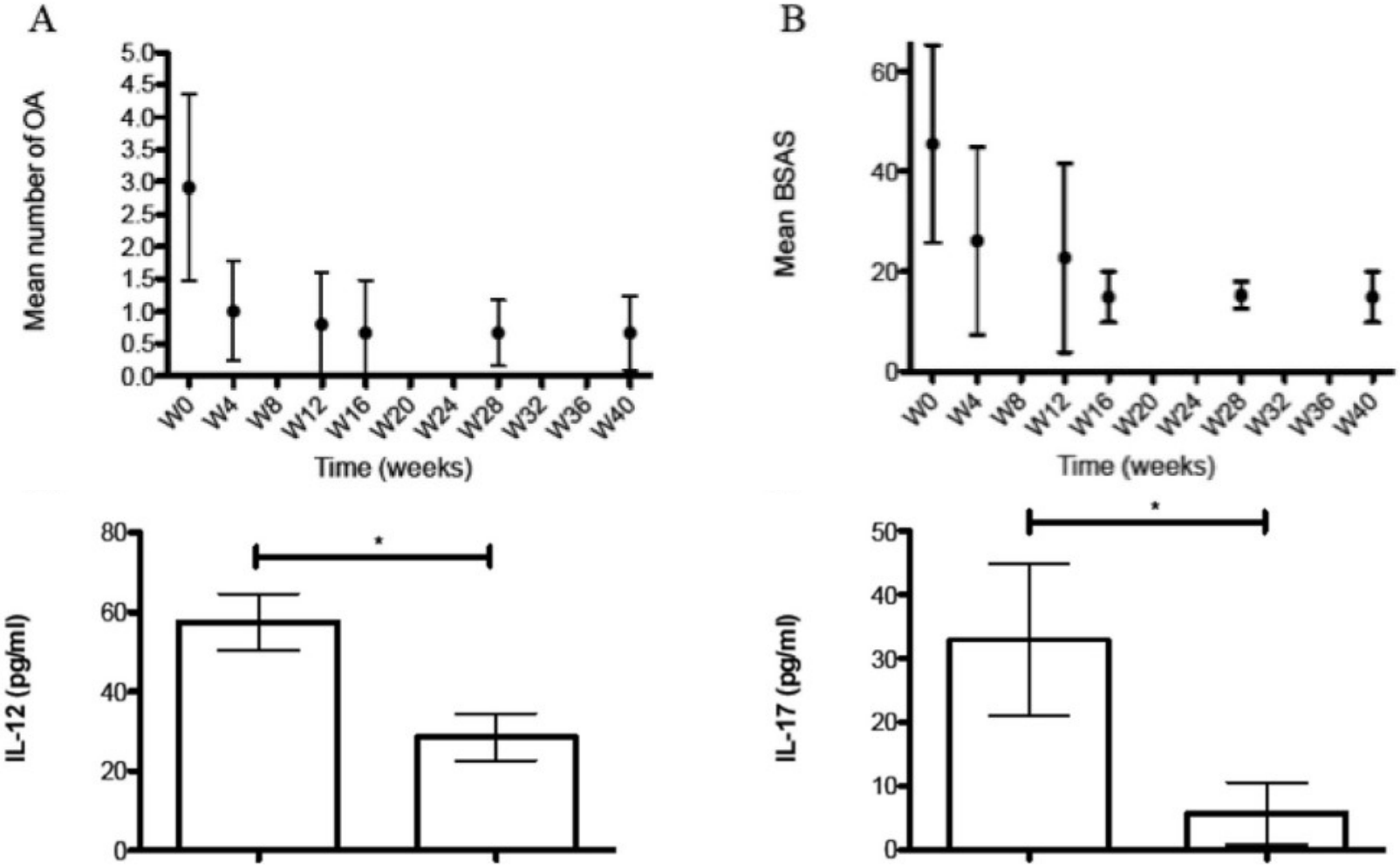
1. ***Anti-TNFa***
2. ***Ustekinumab***
3. ***Jak-inhibiteurs***
4. ***Anti-IL1***
5. ***Anti-CD20***

Quel(s) traitement(s) alternatif(s) pouvez vous lui proposer si il reste actif?

1. ***Anti-TNFa***
2. ***Ustekinumab***
3. ***Jak-inhibiteurs***
4. ***Anti-IL1***
5. ***Anti-CD20***

Ustekinumab et Behçet

30 patients AB réfractaire; Stelara Sc 90mg S0, S4 puis S8-12



A Mirouse et al Arthritis 2019

Long- term effectiveness and safety of secukinumab for treatment of refractory mucosal and articular Behçet's phenotype: a multicentre study

Table 2 Effectiveness of secukinumab in the mucosal and articular phenotype

	Baseline	Month 3	P value*	Month 6	P value*	Month 12	P value*	Month 18	P value*	Month 24	P value*
Number of observations	15	15		15		13		10		8	
Overall response	–	10 (66.7)		13 (86.7)		10 (76.9)		9 (90.0)		8 (100.0)	
Complete response	–	4 (26.7)		7 (46.7)		7 (53.9)		5 (50.0)		7 (87.5)	
Partial response	–	6 (40.0)		6 (40.0)		3 (23.1)		4 (40.0)		1 (12.5)	
No response	–	5 (33.3)		2 (13.3)		3 (23.1)		1 (10.0)		0	
Control of the mucosal and articular involvements											
Number of oral ulcers in the last 28 days Median (IQR)	2 (2–3)	1 (0–1)	0.006†	0 (0–1)	<0.001†	0 (0–0)	0.002†	0.5 (0–1)	0.005†	0 (0–0)	0.012†
Mean±SD	2.4±1.4	0.9±1.2		0.3±0.6		0.4±0.9		0.5±0.5		0.1±0.4	
DAS28 Median (IQR)	3.9 (2.9–4.2)	2.6 (2.2–3.1)	0.005†	2.5 (2.0–2.9)	<0.001†	2.6 (1.9–3.4)	0.011†	2.2 (2–2.3)	0.005†	2.1 (1.6–2.4)	0.012†
Mean±SD	3.8±0.8	2.9±0.9		2.4±0.6		2.6±0.8		2.2±0.7		2.0±0.6	
Relapse	–	–		1 (6.7)		3 (25.1)		4 (40.0)		0 (0)	

*Wilcoxon signed-rank test as compared with the baseline value.
†Statistically significant at $p<0.05$.
DAS28, Disease Activity Score.

Fagni F, *et al*. *Ann Rheum Dis* 2020;**79**:1098–1104. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217108

A pilot study of tofacitinib for refractory Behçet's syndrome

Table 1 Clinical characteristics and therapeutic interventions

Case	Gender/age (years)	Clinical features and complications	Previous treatment	Background treatment	Follow-up (months)	Outcome
1	M/37	O, S, V (AA, stenosis/occlusion of multiple arteries).	CS, AZA, CTX, LEF, COL, TCZ	CS, AZA, CTX, LEF, COL, CTX	19	Improved
2	M/42	O, G, S, V (AA, stenosis of multiple arteries).	CS, THD, CSA, AZA, CTX	CS, THD, CSA, AZA, CTX	5	Improved
3	F/29	O, V (stenosis/occlusion of multiple arteries, PE).	CS, MMF, CTX, LEF, COL	CS, MMF, CTX, LEF, COL	4	Improved
4	F/42	O, G, S, V (ARD, AR, PVL).	CS, CTX	CS, CTX	19	Improved
5	M/64	O, G, V (ARD, AA, AR, coronary sinus aneurysm, perforation, PH).	CS, CTX, LEF	CS, LEF	6	Improved
6	M/42	O, G, polyarthritis.	CS, LEF, THD, SASP	SASP, LEF, THD	21	Improved
7*	M/30	O, S, GI, scleritis, polyarthritis.	CS, SASP, MTX, AZA, LEF, THD, COL, GOL	CS, SASP, MTX, AZA, COL, THD	7	Improved
8	M/73	O, G, GI ulcers (ileum, ileocecal junction, cecum, colon).	CS, CTX, THD, SASP, TAC	CS, CTX, SASP	8	Improved
9	F/59	O, GI ulcers (oesophagus, ileocecal junction, colon).	CS, MMF, TGP, THD, SASP, CTX	CS, CTX, SASP, THD	9	Unchanged
10	M/48	O, G, GI ulcers (ileocecal, colon, fistula formation).	CS, TAC, CTX, SASP, COL, IFX	CS, TAC, SASP, CTX, COL	7	Unchanged
11	F/22	O, G, GI ulcers (ileocecal, colon, perforation, fistula formation).	CS, CSA, SASP, MTX, IFX	CS, SASP, THD, MTX	21	Unchanged
12	F/37	O, G, MDS, GI ulcers (ileocecal, colon).	CS, CTX, 5-ASA, COL, TAC, THD, ADA, GOL	CS, TAC, THD, COL	5	Unchanged
13	F/23	O, G, GI ulcers (ileocecal, GI bleed, perforation, fistula formation).	CS, CTX, AZA, THD, IFX	CS, CTX, AZA, THD	9	Worsened

*At enrolment, the patient had refractory polyarthritis, while gastrointestinal (GI) involvement and scleritis were in remission.
AA, aortic aneurysm; ADA, Adalimumab; AR, aortic valve regurgitation; ARD, aortic root dilation; AZA, azathioprine; COL, colchicine; CS, corticosteroids; CSA, ciclosporin; CTX, cyclophosphamide; G, genital ulcer; GOL, golimumab; IFX, infliximab; LEF, leflunomide; MDS, myelodysplastic syndrome; MDS, myelodysplastic syndrome; MMF, mycophenolate mofetil; MTX, methotrexate; O, oral ulcer; PE, pulmonary embolism; PH, pulmonary hypertension; PVL, postoperative paravalvular leakage; S, skin; SASP, salazosulfapyridine; TAC, tacrolimus; TCZ, tocilizumab; THD, thalidomide; V, vascular.

Les pièges à éviter

Me R 42 ans

- *B7 devant Aphtose bipolaire , PF, oligoarthrite*
- *Ulcérations génitales récidivantes et réfractaires (apremilast, ustekinumab,..)*

Que proposez vous?

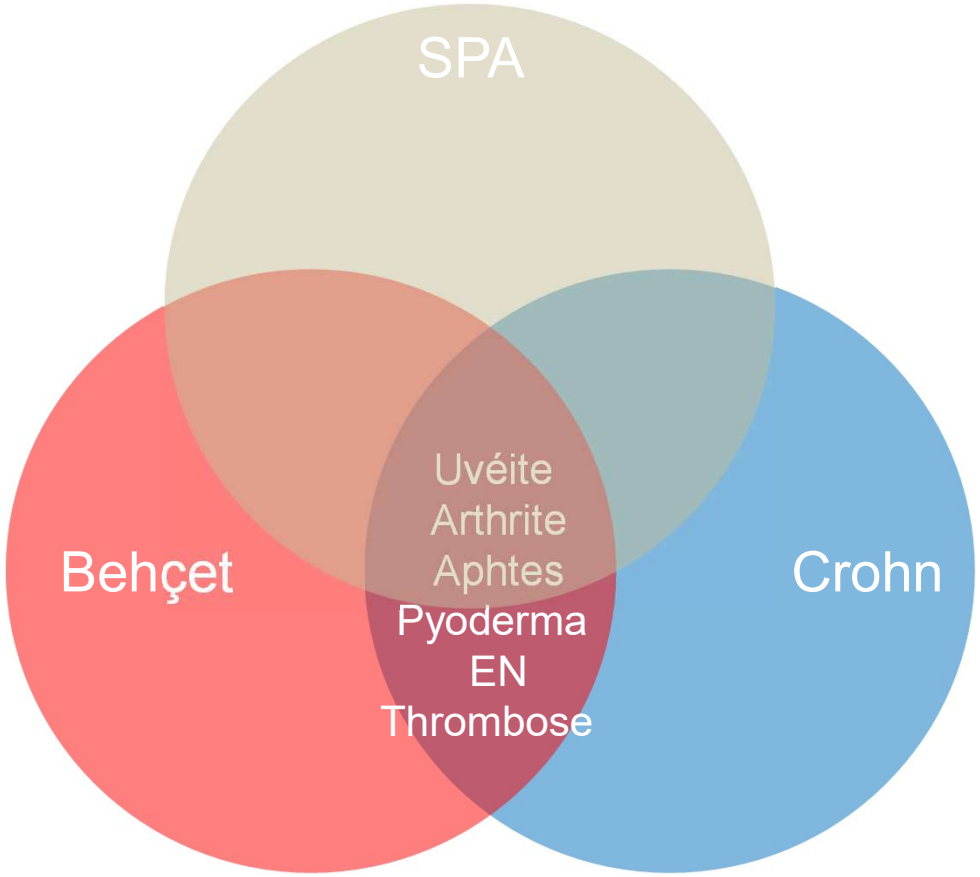
1. *aTNFa*
2. *Corticothérapie systémique*
3. *IFNa*
4. *Surveillance*
5. *Biopsie*

Mr A 31 ans ulcérations buccales
Persistantes sous colchicine…..

Que proposez vous?

Les formes frontières

Manifestations cliniques communes



	Behçet	SPA
Atteinte articulaire:		
Oligoarthrites	+	+
Grosses Articulations	+	+
Mains-Pieds	-	+
Axiale	-	+
Erosive	-	+
Dactilyte	-	+
Entésopathies	-	+
Extra-articulaire :		
HLA	B51	B27
Aphtose buccale	+	+
Aphtose génitale	+	-
Uvéite	**Panuvéite**	Antérieure

	Entéro-Behçet	Crohn
	Pas de granulome	
Atteinte extra-intestinale:		
Ulcération génitale (%)	60	5-15
Atteintes cutanées (%)	60	5-15
Atteinte vasculaire (%)	30	10
Atteinte neurologique(%)	20	0
Aspects endoscopiques :		
Distribution des ulcérations	Focale	Segmentaires
Nbr ulcérations	<5	>5
Lésion Aphtoïde	11%	75%
Fistule, sténose, abcès	Rare (5%)	20-35%
Lésions Iléocoecales Lésions Coliques Lésions Périanales	50-95% 10-15% **1%**	40-80% 32-50% 10-15%

Lee SK. Endoscopy. 2009

Prise en charge d’une forme frontière

Bonjour Dr,
je voudrais vous présenter un dossier pour un accord pour de l'anti TNF

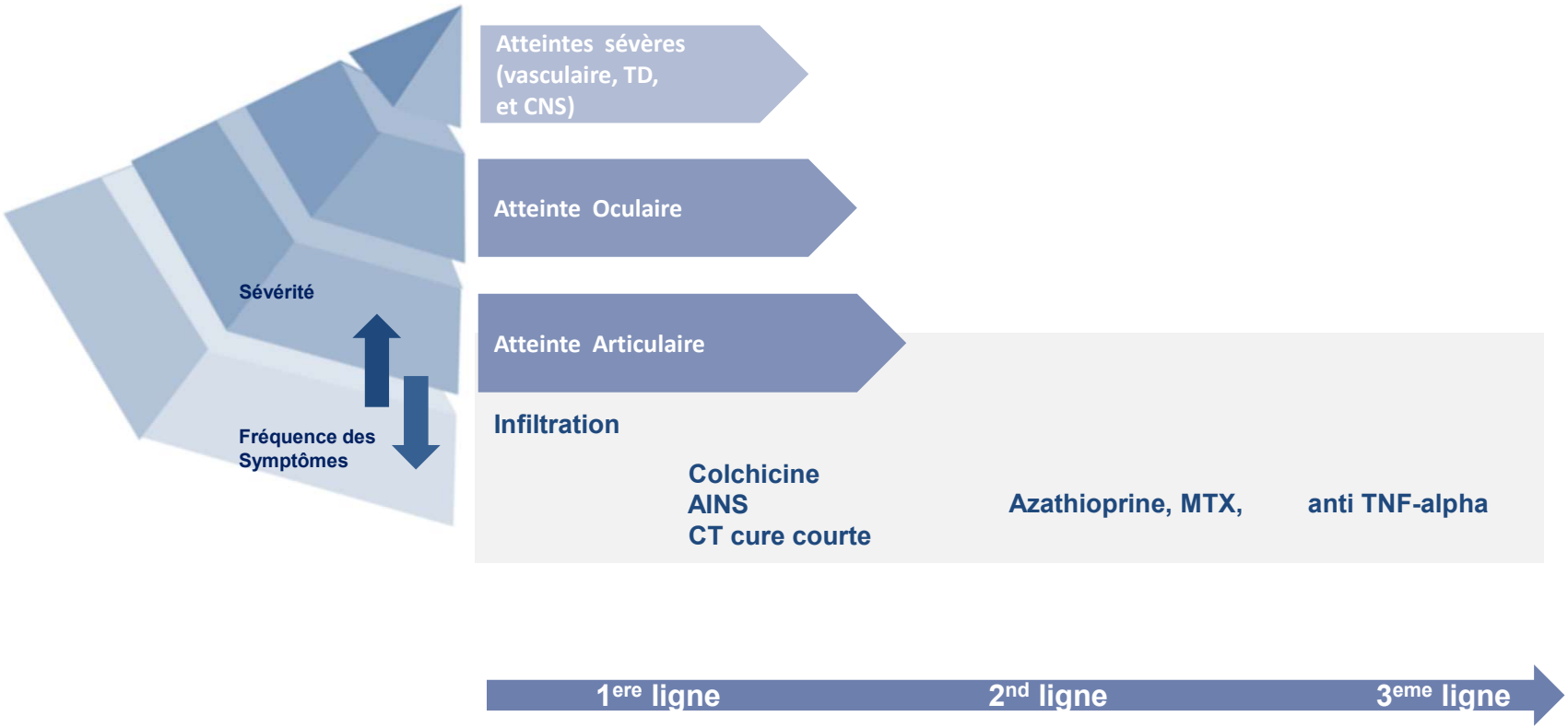
C'est une patiente de **30 ans d'origine guadeloupéenne** IDe dans mon hôpital qui présente depuis 4 ans un tableau fait de **troubles digestifs type diarrhée** sans glaires ou sang, une authentique **aphtose bifocale** .. elle a eu plusieurs endoscopie et un gastro a fini fin 2020 par lui faire une **vidéo capsule qui retrouve des érosions voire des ulcérations superficielles** qui pour lui ne cadrent pas avec un crohn.
A ce tableau s'ajoute un rhumatisme inflammatoire fait **de polyarthrite/ polyarthralgie des genoux et des chevilles et des douleurs des plantes des pieds pouvant faire enthésite ou aponévrosite plantaire**.
L'examen retrouve en plus qq lésions de pseudo folliculite au niveau du dos et je n'ai pas de phénomène pathergique.
En novembre, elle fait **une EP mais dans un contexte d'infection par le COVID**.

Au vue de ses éléments, il pourrait s'agir soit une **SPA périphérique avec une colite cryptogénétique bien que le gastro élimine la MICI ou bien une maladie de Behçet vu qu'elle présente assez de critères**.

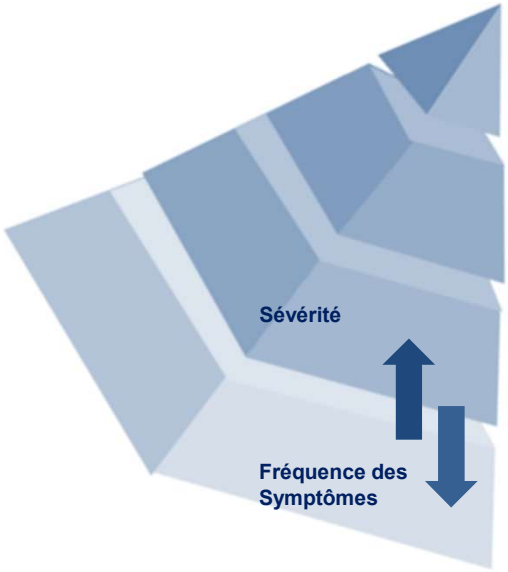
J'ai démarré de la colchicine mais l'idée étant de proposer un biologique par anti TNF pour maîtriser rhumatisme et atteinte digestive.

Retenez vous le diag de Behçet ?
Etes vous d'accord pour démarrer de l'infliximab ?

Protocole National de Diagnostic et de Soins Behçet



Protocole National de Diagnostic et de Soins Behçet



Atteintes sévères (TD)

Documenter l'atteinte digestive par endoscopie et/ou imagerie.
Eliminer des ulcérations induites par les AINS ou d'origine infectieuse.
Corticothérapie générale 0,5 mg/kg/j et Azathioprine ou 5-ASA ou thalidomide.
Dans les formes sévères, indication à un traitement par anti-TNF.

1ere ligne → 2nd ligne → 3eme ligne

Les formes graves

NEURO-BEHCET

•ANATOMO-PATHOLOGIE :

Vascularite cérébrale associant :

- lésions de méningo-encéphalite
- microthrombus
- zones de démyélinisation focale, de nécrose ou de gliose

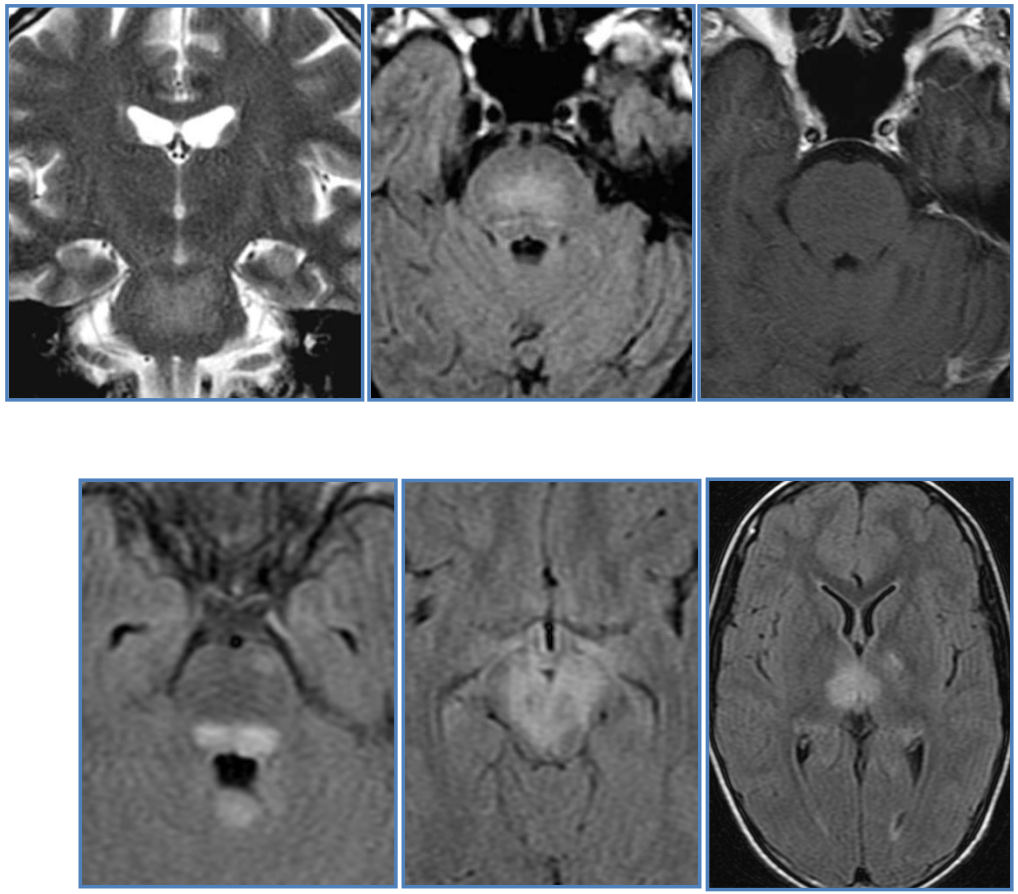
•PHYSIOPATHOLOGIE :

- vascularite systémique atteignant les réseaux artériels et veineux
- atteinte veineuse nettement prédominante dans le SNC
- tronc cérébral +++ : lié à la disposition du système veineux intra-axial ?

NEURO- BEHCET

HYPERSIGNAL T2
DU TRONC CEREBRAL

- Pont +++
- Lésions oedémateuses en hypersignal T2 + / - rehaussement
- Extension possible via les fibres de substance blanche jusqu'aux NGC (thalamus ++)

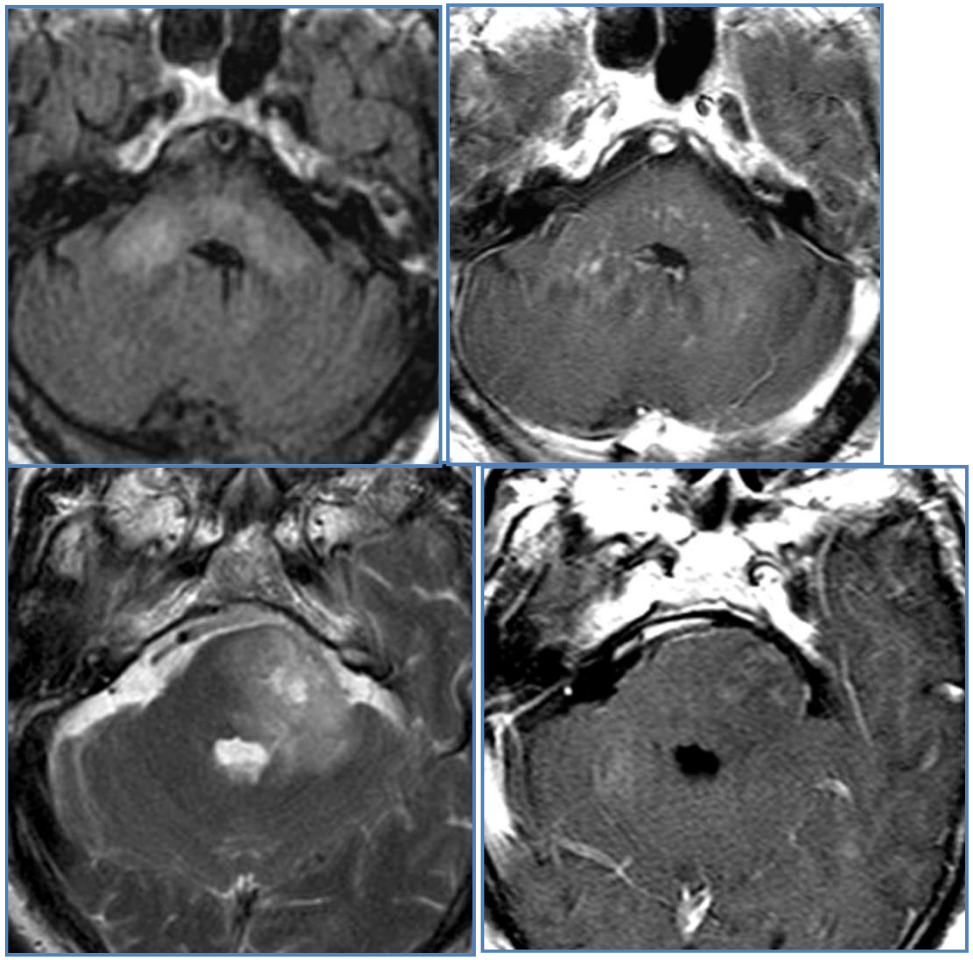


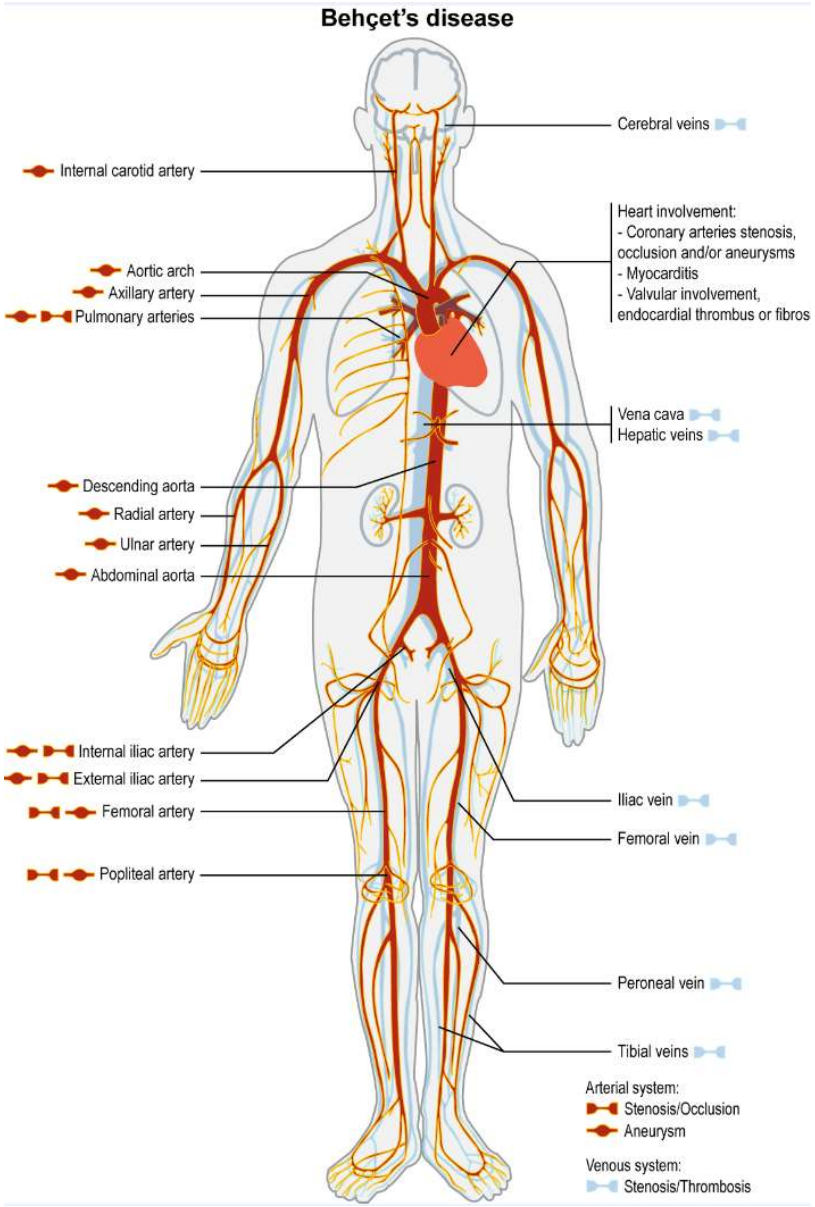
NEURO-BEHCET

REHAUSSEMENT INTRA-AXIAL MICRONODULAIRE NODULAIRE

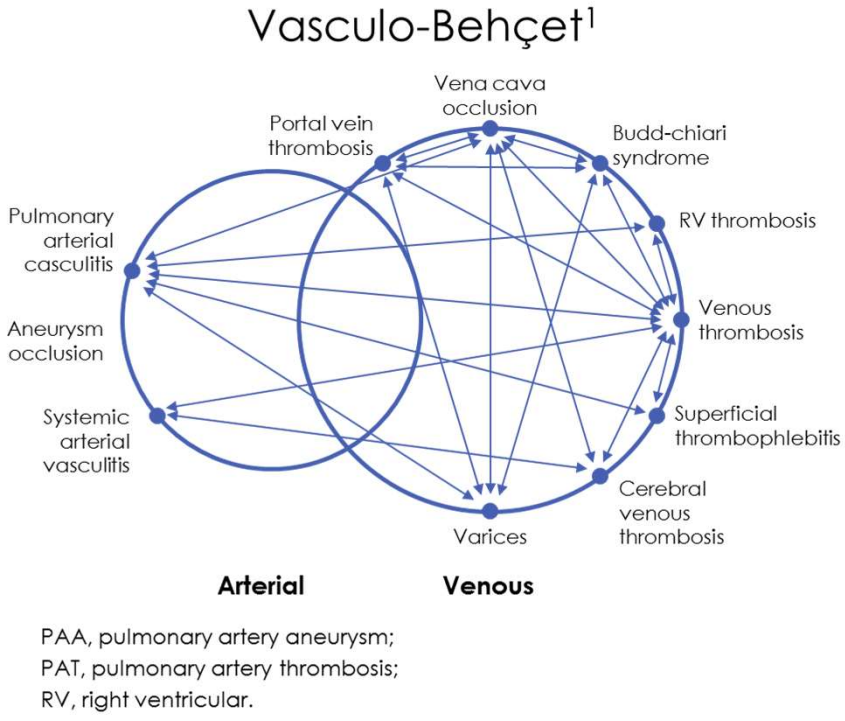
= Rupture de la BHE

- Tronc cérébral (pont+++)
- Lésions récentes, oedémateuses, en hypersignal T2
- +/- effet de masse





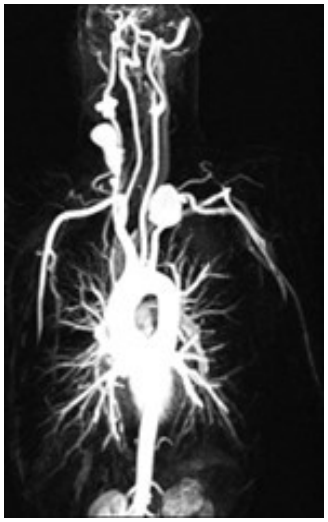
Vasculo-Behçet concept

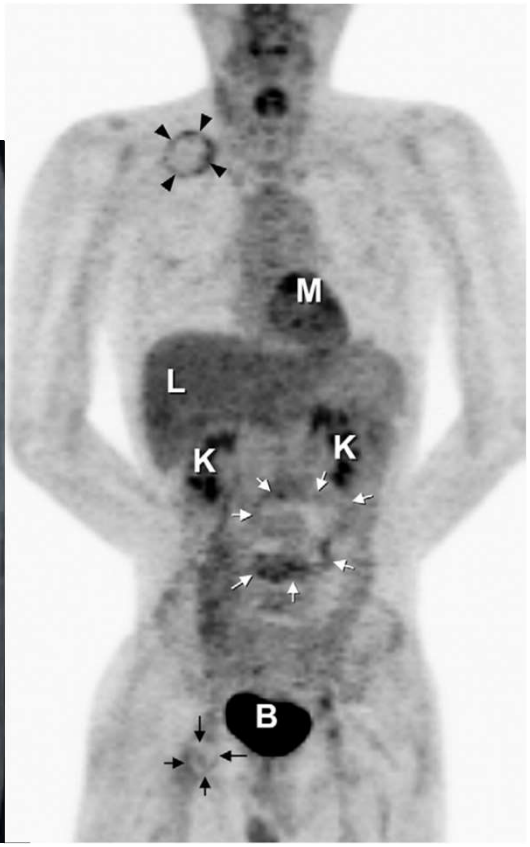


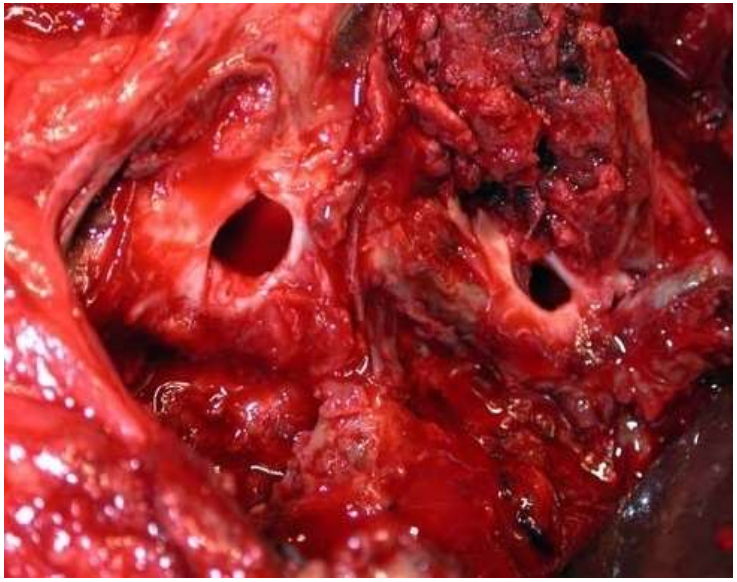
PAA, pulmonary artery aneurysm;
PAT, pulmonary artery thrombosis;
RV, right ventricular.

Saadoun et al Circulation 2021

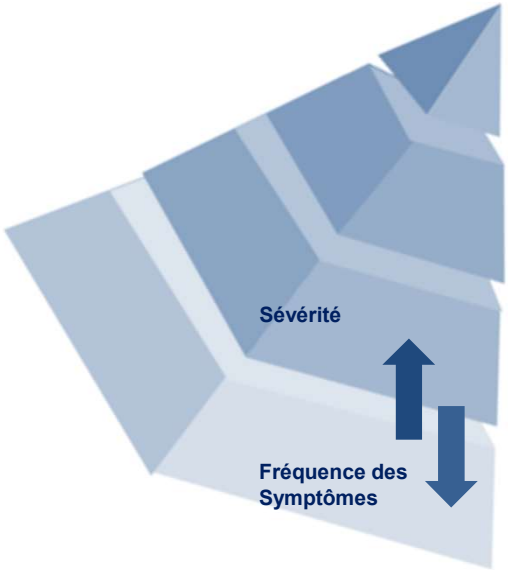
Quand évoquer un B7 artériel?







Protocole National de Diagnostic et de Soins Behçet



Atteintes sévères (Vasculaire)

- Thrombose veineuse aigue profonde:

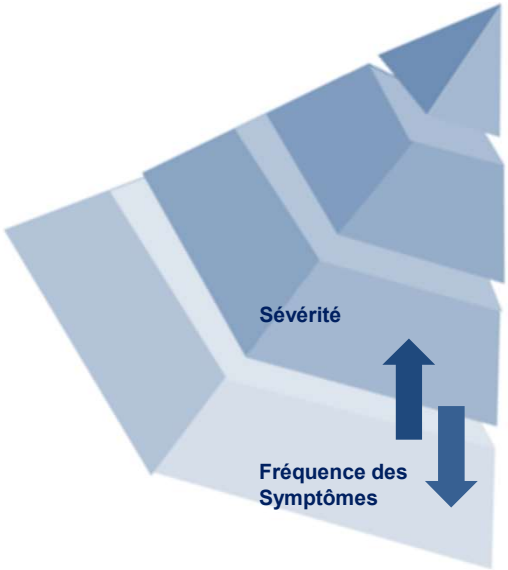
Formes sévères : (VCI, Budd-Chiari…): Corticothérapie générale 1 mg/kg/j per os + bolus, cyclophosphamide IV ou anti-TNFα), anticoagulation efficace prolongée

Formes non sévères (des extrémités ..): Corticothérapie générale 0,5 mg/kg/j per os et anticoagulation efficace (durée de 3 à 6 mois)

Formes récidivantes: Azathioprine ou anti-TNFα

1ere ligne → **2nd ligne** → **3eme ligne**

Protocole National de Diagnostic et de Soins Behçet



Atteintes sévères (Vasculaire)

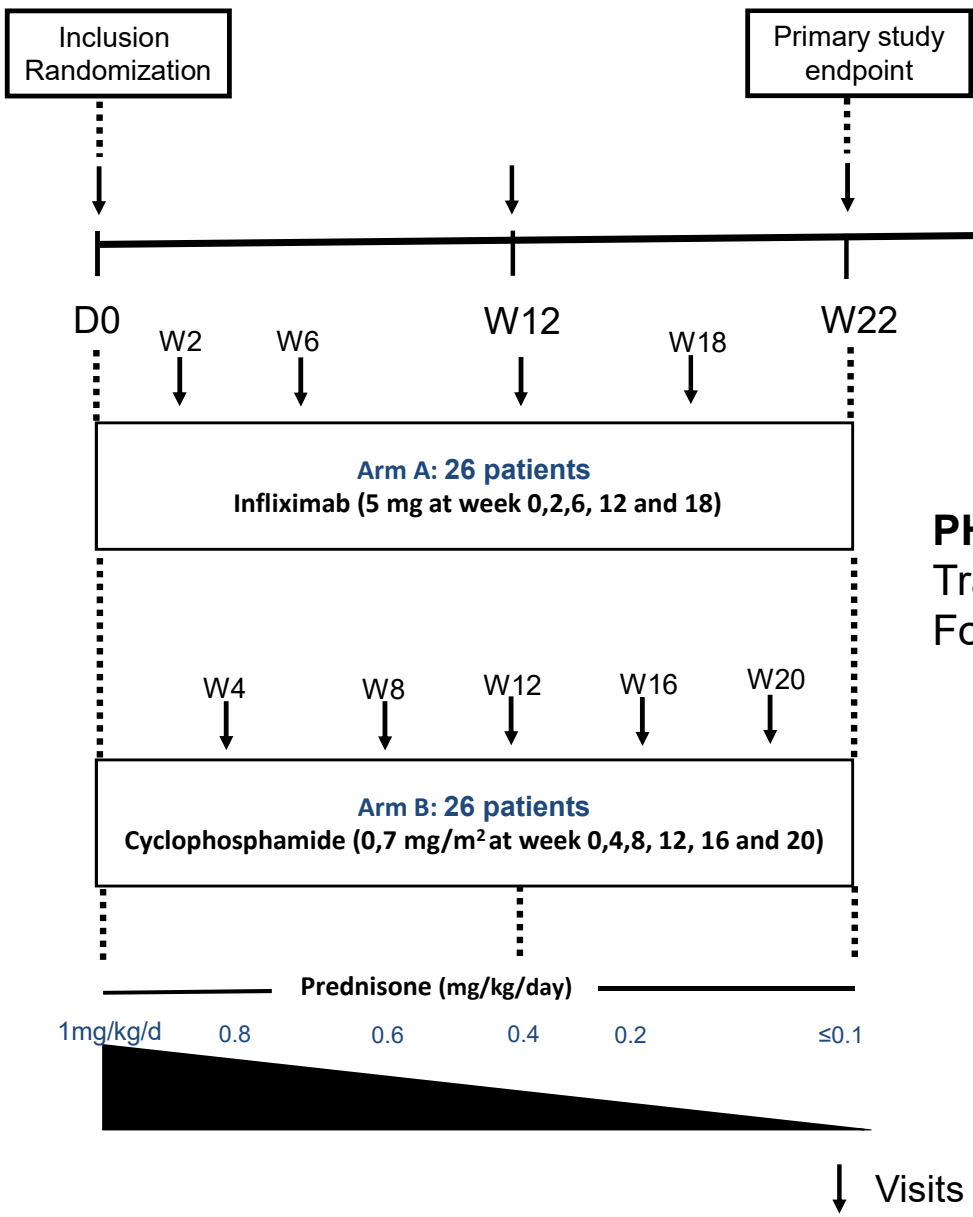
- Atteintes artérielles:
Prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires (arrêt du tabac…).

Formes sévères (anévrysmes AP, Aorte et/ou anévrysmes multiples...): Corticothérapie générale 1 mg/kg/j per os + bolus, Cyclophosphamide IV ou anti-TNFα.

Formes moins sévères (anévrysmes périphériques) : Corticothérapie générale 0,5 mg/kg/j et Azathioprine

Si symptomatique: chirurgie ou radiologie interventionnelle toujours entourée du traitement médical immunosuppresseur.

1ere ligne → **2nd ligne** → **3eme ligne**



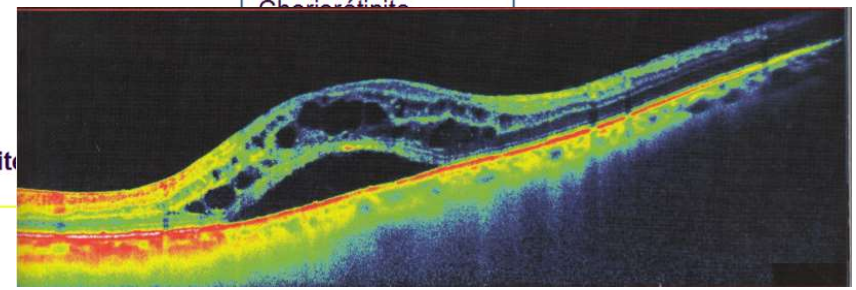
PHRC ITAC

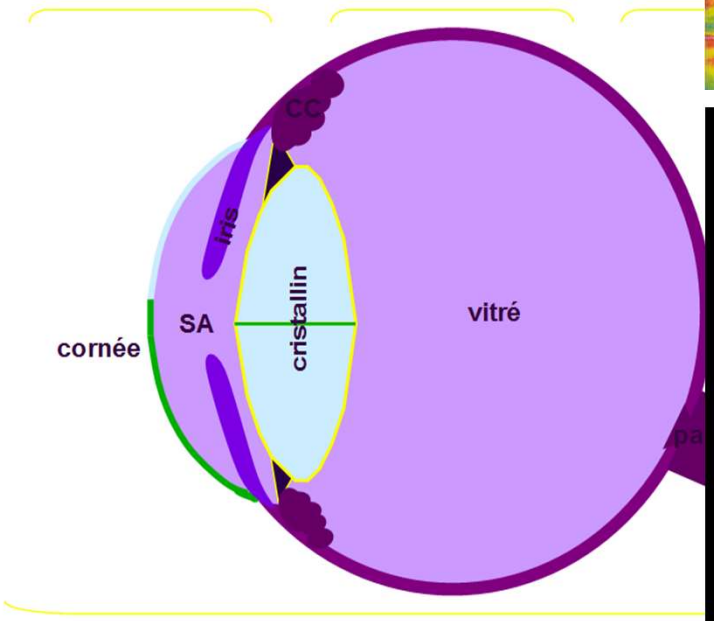
Traitement d'induction des Formes graves du Behçet

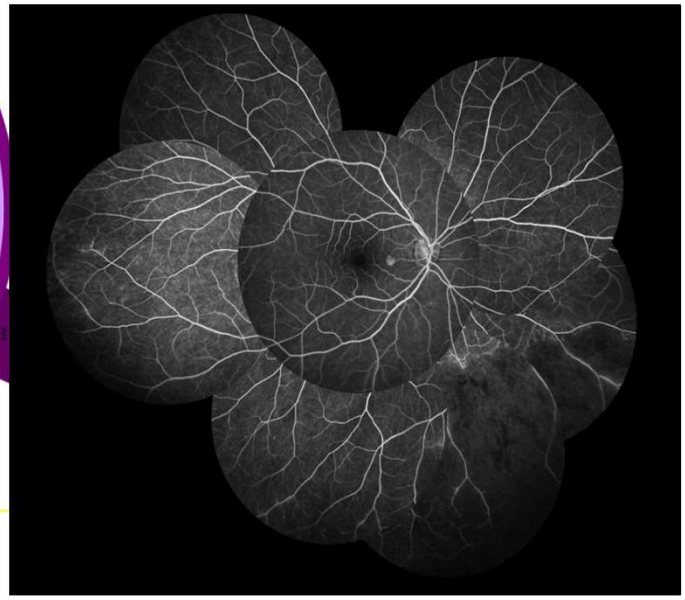
Œil et Behçet: une Uvéite grave

Segment antérieur
Iritis
Iridocyclite
Cyclite antérieure
Hypopion

Rétine-choroïde-Vx
Choroïdite focale
Multifocale ou diffuse







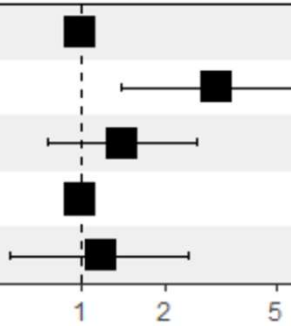
Segment antérieur,
Vitré, et rétine ou choroïde

Anti-TNF-α agents versus tocilizumab in the treatment of refractory macular edema: multicenter study from the French Uveitis Network

Déficience visuelle sévère : AV ≥ 1 LogMAR soit ≤ 1/10
32 % déficience visuelle sévère à 6 mois

Low visual acuity

Variable		N	Odds ratio		p
Uveitis etiology	Idiopathic	106		Reference	
	Behcet	37		3.05 (1.38, 6.81)	0.006
	Others	96		1.41 (0.77, 2.60)	0.270
Tocilizumab or anti-TNF	Anti TNF	196		Reference	
	Tocilizumab	43		1.18 (0.56, 2.42)	0.648



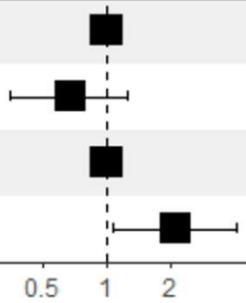
Analyse multivariée

Leclercq M, Maalouf G et al. Ophtalmology in press

Anti-TNF-α agents versus tocilizumab in the treatment of refractory macular edema: multicenter study from the French Uveitis Network

Responses of CME

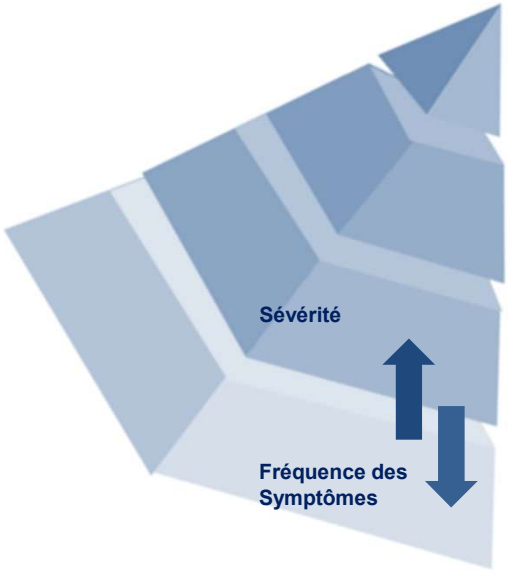
Variable		N	Odds ratio		p
Posterior uveitis	0	182		Reference	
	1	84		0.67 (0.35, 1.25)	0.22
Tocilizumab or anti-TNF	Anti TNF	216		Reference	
	Tocilizumab	50		2.10 (1.06, 4.06)	0.03



Analyse multivariée

Leclercq M, Maalouf G et al. Ophtalmology in press

Protocole National de Diagnostic et de Soins Behçet



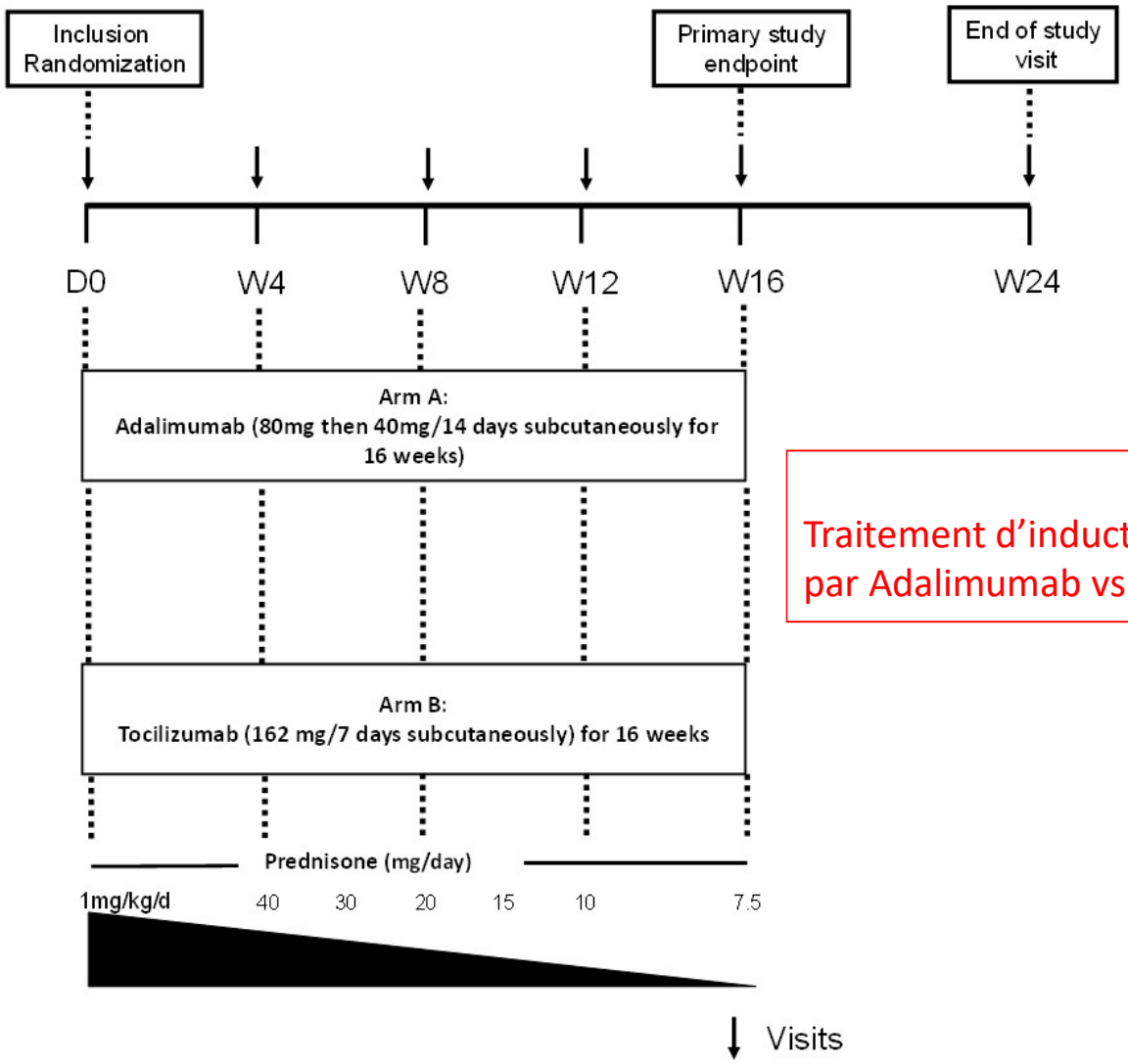
Atteintes sévères (vasculaire, TD, et CNS)

Atteinte Oculaire

Uvéite Antérieure isolée :
Collyres corticoïdes +/- cycloplégiques +/- hypotonisants
Hypopion : Corticoïdes oraux
Mauvais pronostic (homme jeune, forme récidivante): Azathioprine per os

Uvéite postérieure :
Corticothérapie générale : orale (selon la sévérité 0,5 à 1 mg/kg/j) +/- bolus (500 mg/j x 3j) + immunosuppresseurs
Formes peu sévères : Azathiorine (2mg/kg/j) ou Ciclosporine (3 mg/kg/j) per os
Formes sévères : anti-TNFα (infliximab IV, adalimumab SC) ou INFα (roferon 3 millions d'unité x 3/semaine sous cutané)

1ere ligne — 2nd ligne — 3eme ligne



PHRC N UVB

Traitement d'induction des Uvéites sévères du Behçet par Adalimumab vs Tocilizumab

Efficacité des Biothérapies et Immunomodulateurs dans la maladie de Behçet

	anti-TNFa mAb	anti-IL1	anti-IL6R	Apremilast	Anti- IL12/23	Anti-IL17	Tofacitinib	IFNa
Cutanéo-muqueuse	++			+++	++	+	+	
Articulations	++			+	+	±	+	
Uvéite	++	±	+			-		++
Neurologique	++		+					
Vasculaire	++							
Digestif	++							
HA20	+	+	+					

Points clés

► BS is a condition that typically runs a **relapsing and remitting course**, and the goal of treatment is to **promptly suppress inflammatory exacerbations** and **recurrences** to prevent irreversible organ damage.

► A **multidisciplinary** approach is necessary for optimal care.

►Treatment should be individualised according to age, gender, type and **severity of organ involvement** and **patients' preferences**.

► **Ocular, vascular, neurological** and **gastrointestinal involvement** may be associated with a poor prognosis.

►Disease manifestations **may improve over time** in many patients.

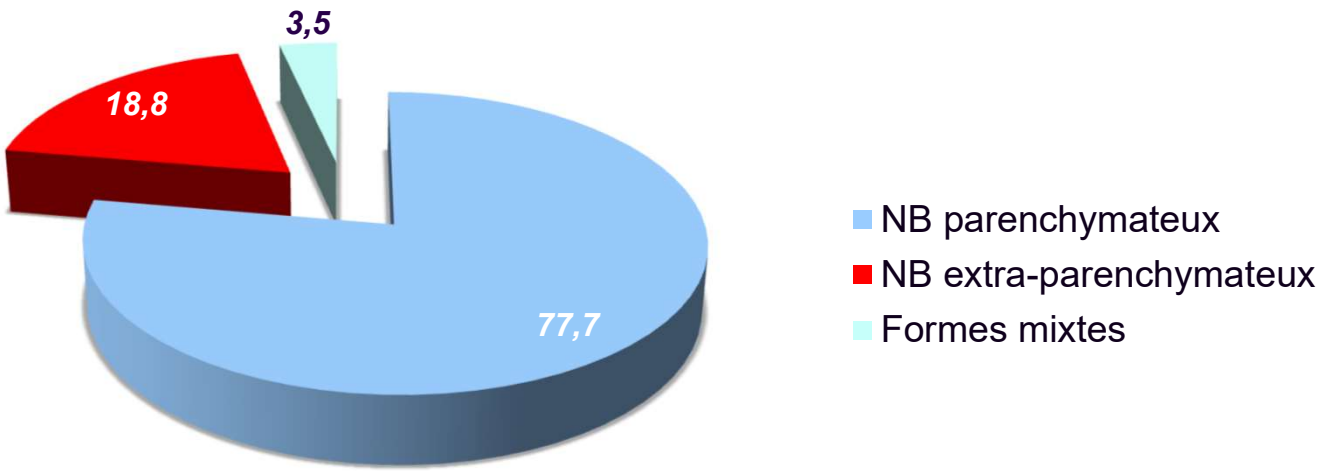
david.saadoun@aphp.fr

Adalimumab Optimization in Behcet's Syndrome Refractory Uveitis Once Obtained Remission

- 23 patients/42 affected eyes (15 men/8 women) had interval dose optimization
- **The average remission before optimization of the dose was 15.3 ± 9 months**.
- In 23 patients the interval dose of adalimumab was progressively increased to 3 weeks (n=6), 4 weeks (n=13), 5 weeks (n=1), 6 weeks (n=1) and 8 weeks (n=2).
- **It was possible to suspend ADA in 4 (17,4%) patients after 35.2 ± 9.3 months in remission**, not presenting a new outbreak after a mean of 20 ± 6.9 months following the suspension.

C. Fernández Díaz et al. Ann Rheum Dis 2016;75:396-397

Neuro-Behçet
30% des patients



Hommes: 50-83%
Age au diagnostic: 37 (30-46) ans
Durée d'évolution: 2.5-6.5 ans
Formes inaugurales: 3-33%

Noel Arthritis 2014
Al-Araji, Lancet Neurol 2009
Akman-Demir, Brain 1999

Neuro-Behçet

Autres
- Atteinte pseudotumorale
- NORB
- «Psycho-Behçet »
- HTIC
- Myosite focale

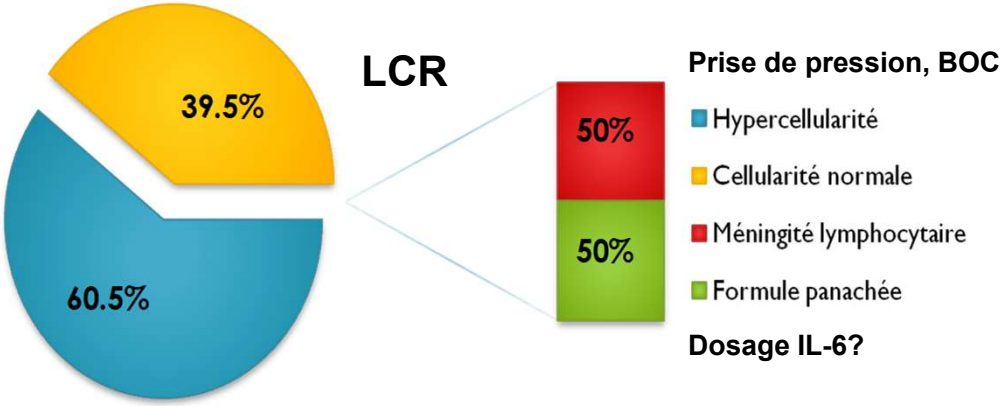
Atteinte parenchymateuse
- Tronc cérébral
- Medullaire
- Cerebrale/corticale
- Diffuse
- Asymptomatique

Méningite/méningoencéph

Atteinte extra-parenchymateuse
- Thromboses veineuses cérébrales
- Anevrysmes

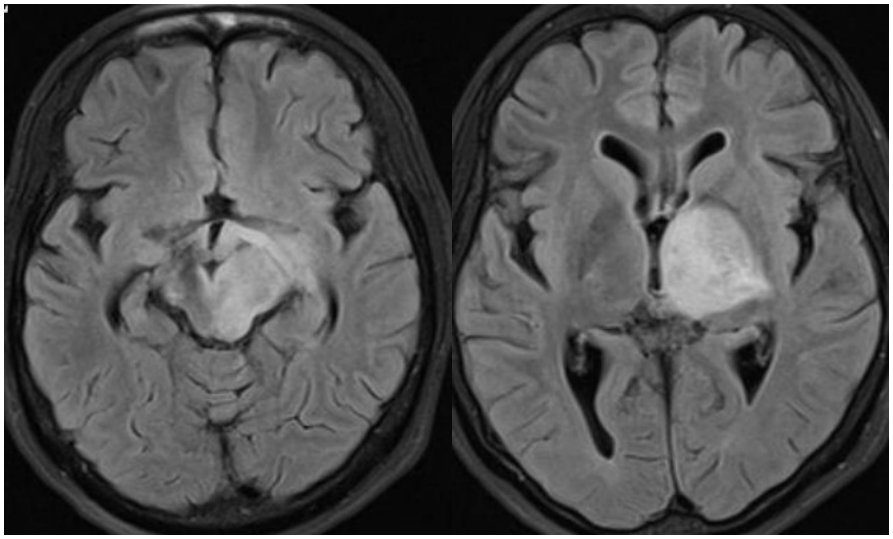
Taux de mortalité élevé (4-11%)/Dépendance (20%)

Formes aigües vs progressives



Al-Araji A et al. Lancet Neurol 2009;8:192-204
Akdal et al J Neurol Sci 2017
Noel et al Arthritis & Rheum 2014

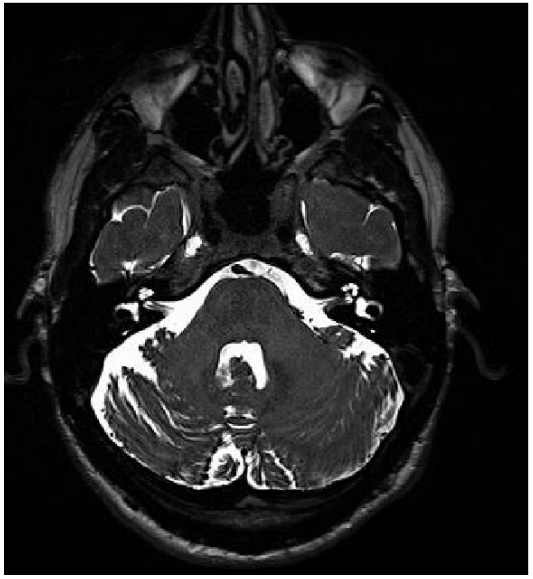
NEURO-BEHCET



•ANATOMO-PATHOLOGIE :

Vascularite cérébrale associant :

- lésions de méningo-encéphalite
- microthrombus
- zones de démyélinisation focale, de nécrose ou de gliose



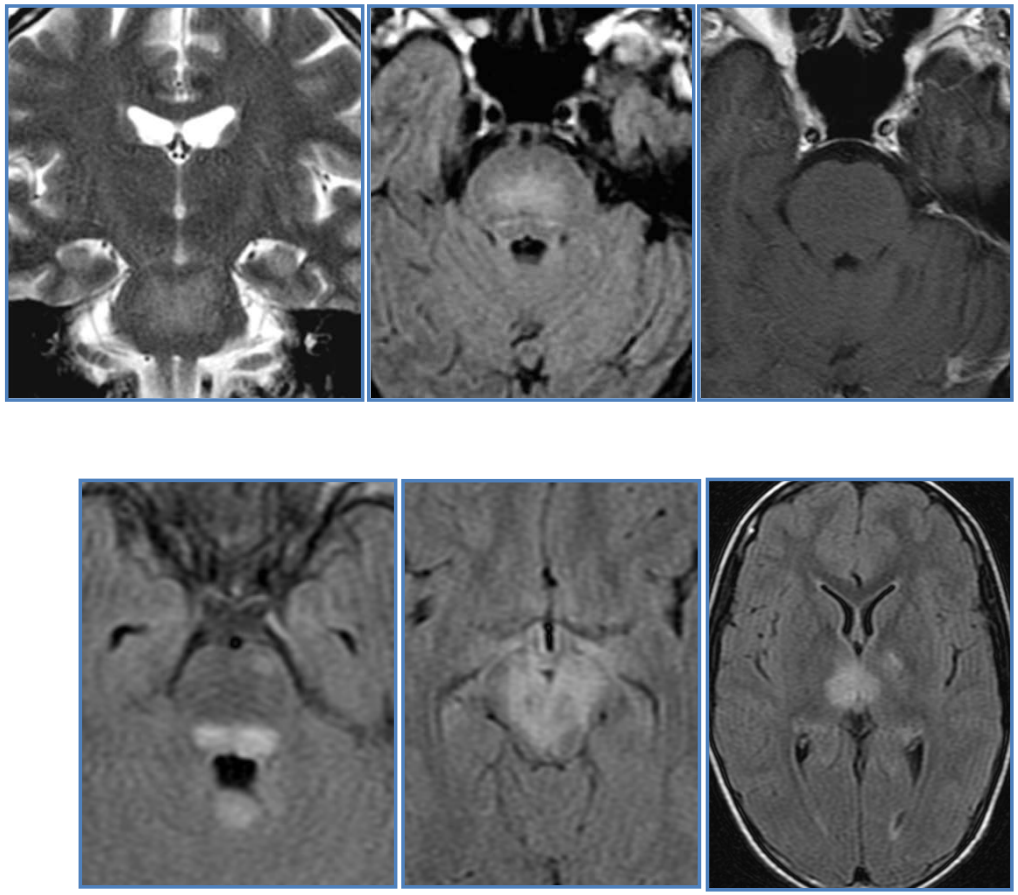
•PHYSIOPATHOLOGIE :

- vascularite systémique atteignant les réseaux artériels et veineux
- atteinte veineuse nettement prédominante dans le SNC
- tronc cérébral +++ : lié à la disposition du système veineux intra-axial ?

NEURO-BEHCET

HYPERSIGNAL T2
DU TRONC CEREBRAL

- Pont +++
- Lésions oedémateuses en hypersignal T2 + / - rehaussement
- Extension possible via les fibres de substance blanche jusqu'aux NGC (thalamus ++)

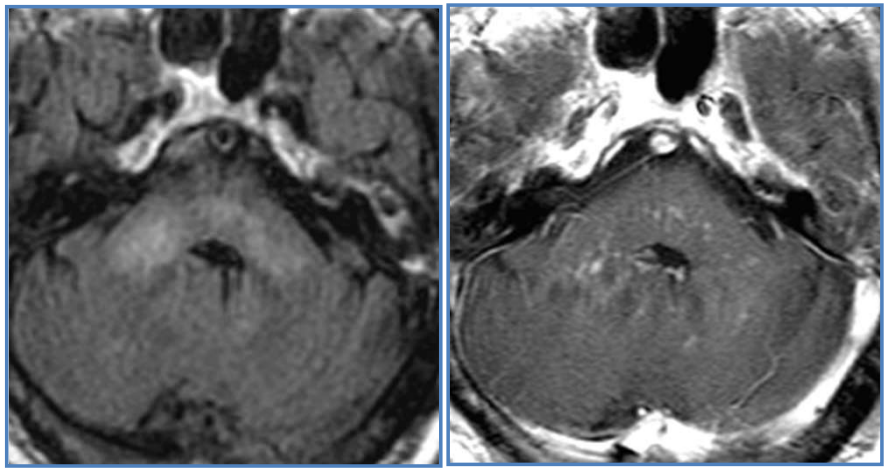


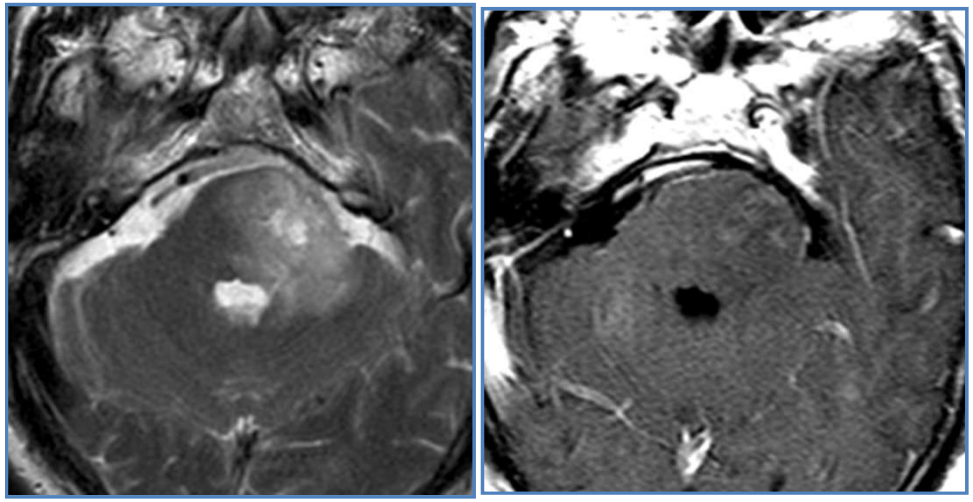
NEURO-BEHCET

REHAUSSEMENT INTRA-AXIAL MICRONODULAIRE NODULAIRE

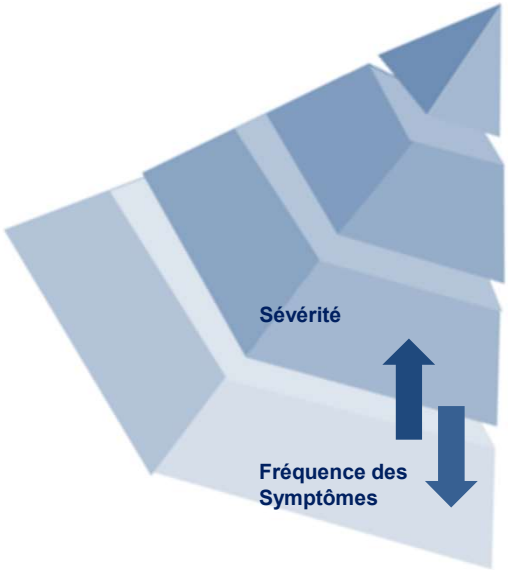
= Rupture de la BHE

- Tronc cérébral (pont+++)
- Lésions récentes, oedémateuses, en hypersignal T2
- +/- effet de masse





Protocole National de Diagnostic et de Soins Behçet



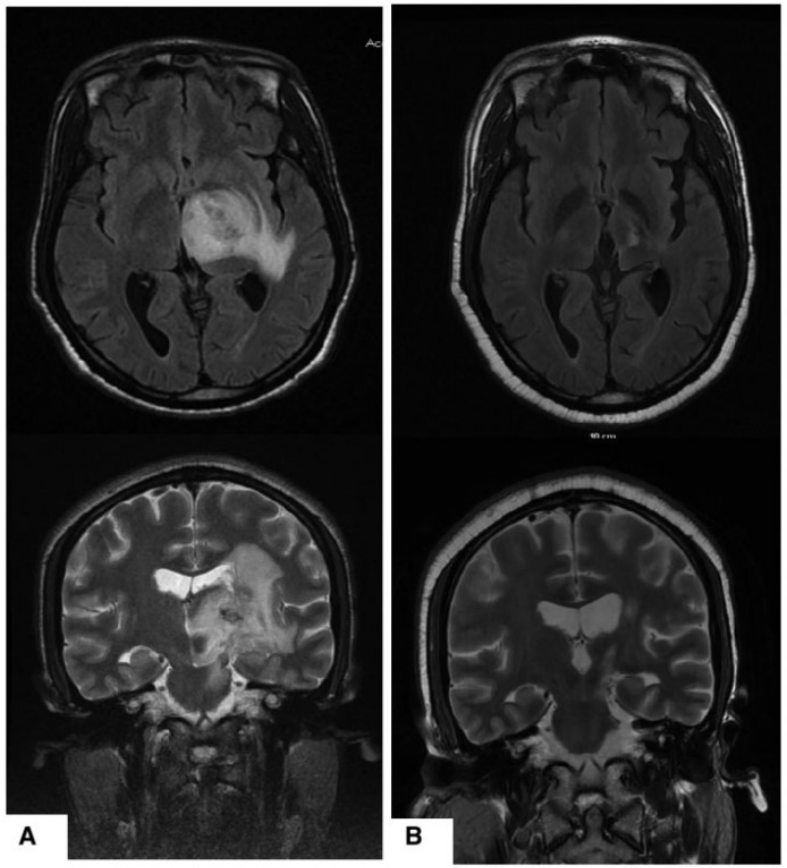
Atteintes sévères (CNS)

Parenchymateuse :
Corticothérapie générale 1mg/kg/j per os +/- bolus IV (500 mg/j x 3j)
Forme grave (score de Rankin ≥ 2) : Ciclophosphamide IV ou anti-TNFα,
Forme modérée (score de Rankin < 2) : Azathioprine ou Méthotrexate
Si méningite isolée : Corticothérapie générale seule en première intention

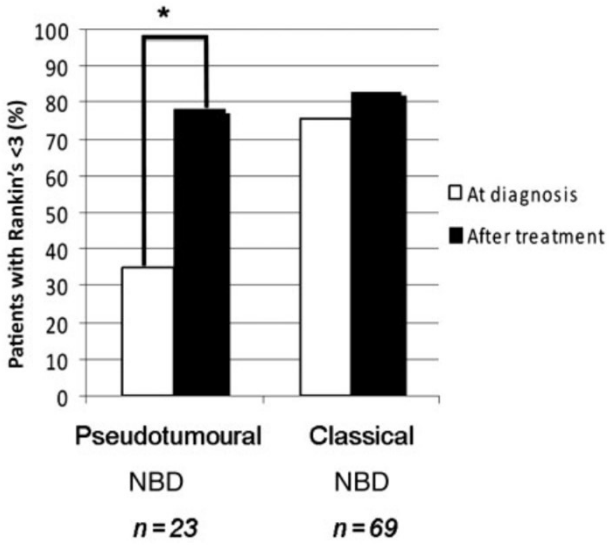
Extra-parenchymateuse (thrombophlébite cérébrale) :
Corticothérapie générale 1mg/kg/j per os +/- bolus IV/3j et anticoagulation efficace (durée de 12 à 18 mois)
Si rechute : Azathioprine

1ere ligne → 2nd ligne → 3eme ligne

Pseudotumoural presentation of neuro-Behçet's disease: case series and review of literature



Patient characteristics	Pseudotumoural NBD ($n = 23$)	Classical NBD ($n = 69$)	P
Neurological manifestations			
Headache n (%)	17 (73.9)	44 (63.8)	0.45
Pyramidal signs, n (%)	20 (87)	38 (55.1)	<0.01
Hemiparesis, n (%)	17 (73.9)	23 (33.3)	<0.01
Cerebellar syndrome, n (%)	3 (13)	11 (15.9)	1
Brainstem signs, n (%)	2 (8.7)	18 (26.1)	0.14
Sphincter disturbance, n (%)	3 (13)	4 (5.8)	0.36
Aseptic meningitis, n (%)	8/14 (57.1)	45/58 (77.6)	0.17
Morphological localization			
Capsulo-thalamic, n (%)	16 (69.6)	8 (11.6)	<0.01
Cortex, n (%)	3 (13.0)	9 (13.0)	1
Brainstem, n (%)	4 (17.4)	42 (60.9)	<0.01
Cerebellum, n (%)	3 (13.0)	4 (5.8)	0.36
Medulla,n (%)	0 (0)	6 (8.7)	0.33
Initial disability status			
Rankin's score ⩾3, n (%)	15 (65.2)	17 (24.7)	<0.01



Rheumatology 2012;51:1216–1225

Myélites

- **Myélite** rare
- Isolée 5-24% des séries

- **Myélite transverse multifocale +++**
- Régions cervicales et dorsales

- **Myélites longitudinales possibles**

- Réponse au traitement? (délai??)

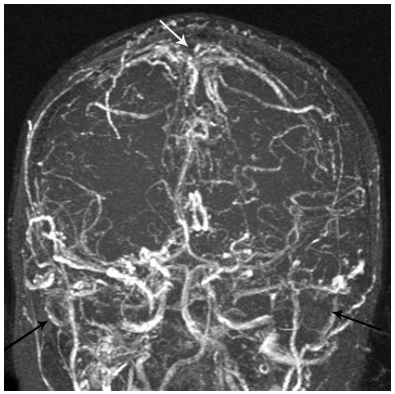
Table 1 Demographic characteristics

	Spinal involvement ($n = 24$)	Other parenchymal involvement ($n = 192$)	P
Male:Female	19:5 (3.8:1)	141:51 (2.7:1)	NS
Mean age at BD onset (years)	25 ± 8	27 ± 8	NS
Mean age at n-BD onset (years)	34 ± 12	34 ± 9	NS
Mean n-BD duration (months)	96 ± 94	60 ± 59	NS
Final disability status			
Independent	8 (36%)	113 (67%)	< 0.01*
Dependent	6 (28%)	41 (24%)	
Dead	8 (36%)	15 (9%)	

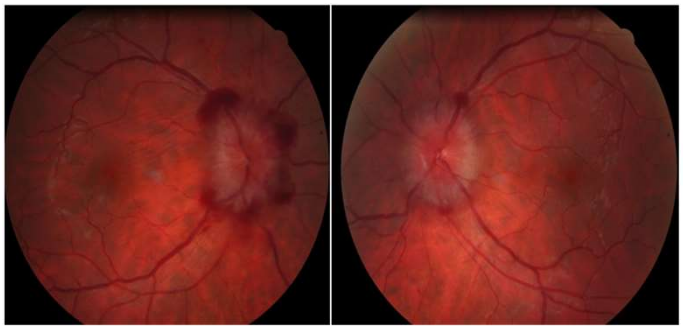
Yesilot N et al. *Eur J Neurol* 2007. 14:729:37

Neuro-Behçet Extra Parenchymateux: THROMBOPHLEBITE CEREBRALE

Toute céphalée fébrile au cours d'une MB doit faire éliminer une thrombophlébite cérébrale par un angio-scanner ou une angio-IRM, et réaliser une ponction lombaire.



Une thrombophlébite cérébrale justifie une recherche d'hypertension intra-crânienne. Une atrophie optique et une cécité peuvent survenir en cas d'hypertension intra-crânienne persistante négligée.



Saadoun D et al. *Arthritis Rheum* 2009;61:518-26

Siva et al. *J Neurol* 2001;248:95-103

Akman-Demir G et al. *Brain* 1999;122:2183-94

Autres atteintes

- **Neuro-psycho-Behçet**
  - Symptômatologie psychiatrique associée?
  - 10% des cas de NB
  - Indifférence/apathie
  - Euphorie/désinhibition
  - Psychose?
  - Souvent associée atteintes capsulo-thalamiques/IRM…

- **NORB**
  - 0.6-2% des situations
  - Interrogatoire rigoureux (!!! SEP et anti-TNF !!!)

- **HTIC sans TPC**

- **Myosites focales**
  - Douloureux, non déficitaire, EMG et CPK normaux, IRM++, Biopsie:vascularite

Céphalées isolées…

- **Symptôme neurologique le plus fréquent de la MB**

- **La plupart du temps**
  - Migraine commune
  - Céphalées de tension

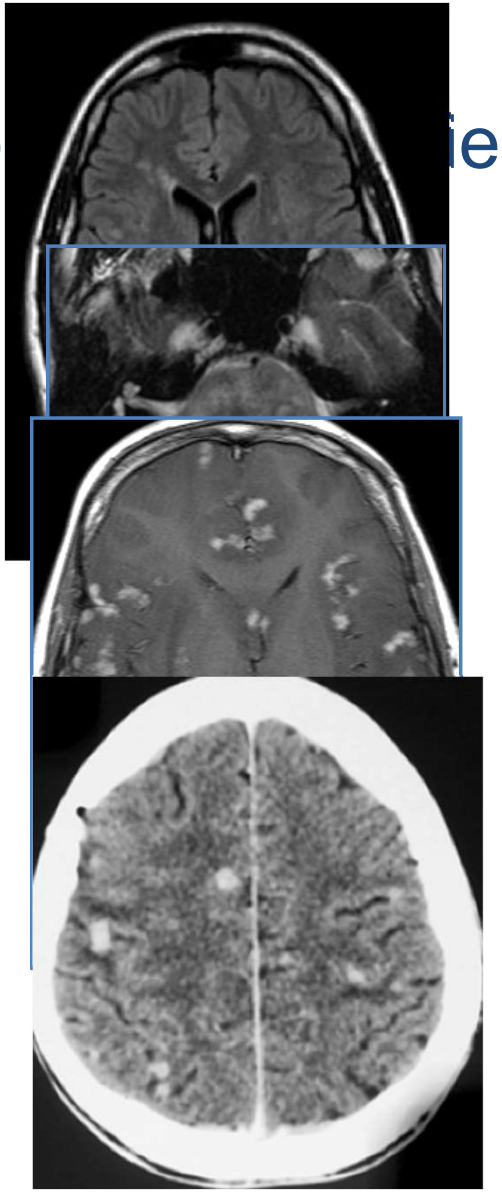
- Seules **10%** des céphalées chez un patient avec une MB sont liées à une atteinte neurologique
- En association avec d'autres signes neurologiques

- **Il n'est recommandé de faire des explorations « que »:**
  - En cas de premières et intenses céphalées
  - En cas de céphalées progressives, réfractaires ou invalidantes
  - En cas d'association à d'autres symptômes neurologiques

Al-Araji A et al. *Lancet Neurol* 2009;8:192-204
Kalra S et al. *J Neurol* 2014. 261:1662-76

Diagnostics différentiels

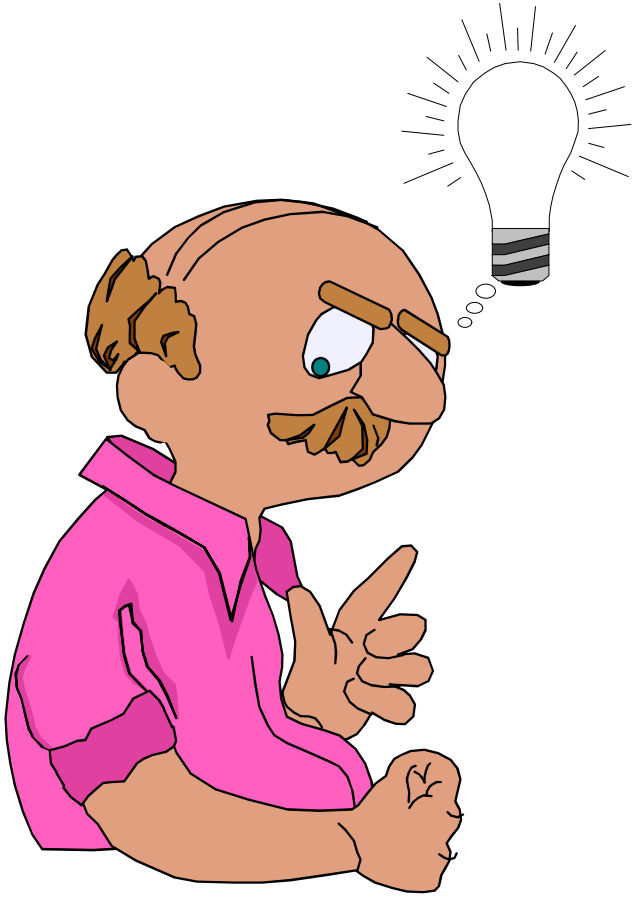
Diagno iels du NB



Sclérose en plaque	**Démyélinisation SB périventriculaire**
Histiocytose	**Signes systémiques, axe HH, pachyméningite**
Sarcoïdose	**Signes systémiques, axe HH, pachyméningite, myélite..**
Lésions infectieuses	**Contexte, PL**

Quelle place des traitements ciblés?

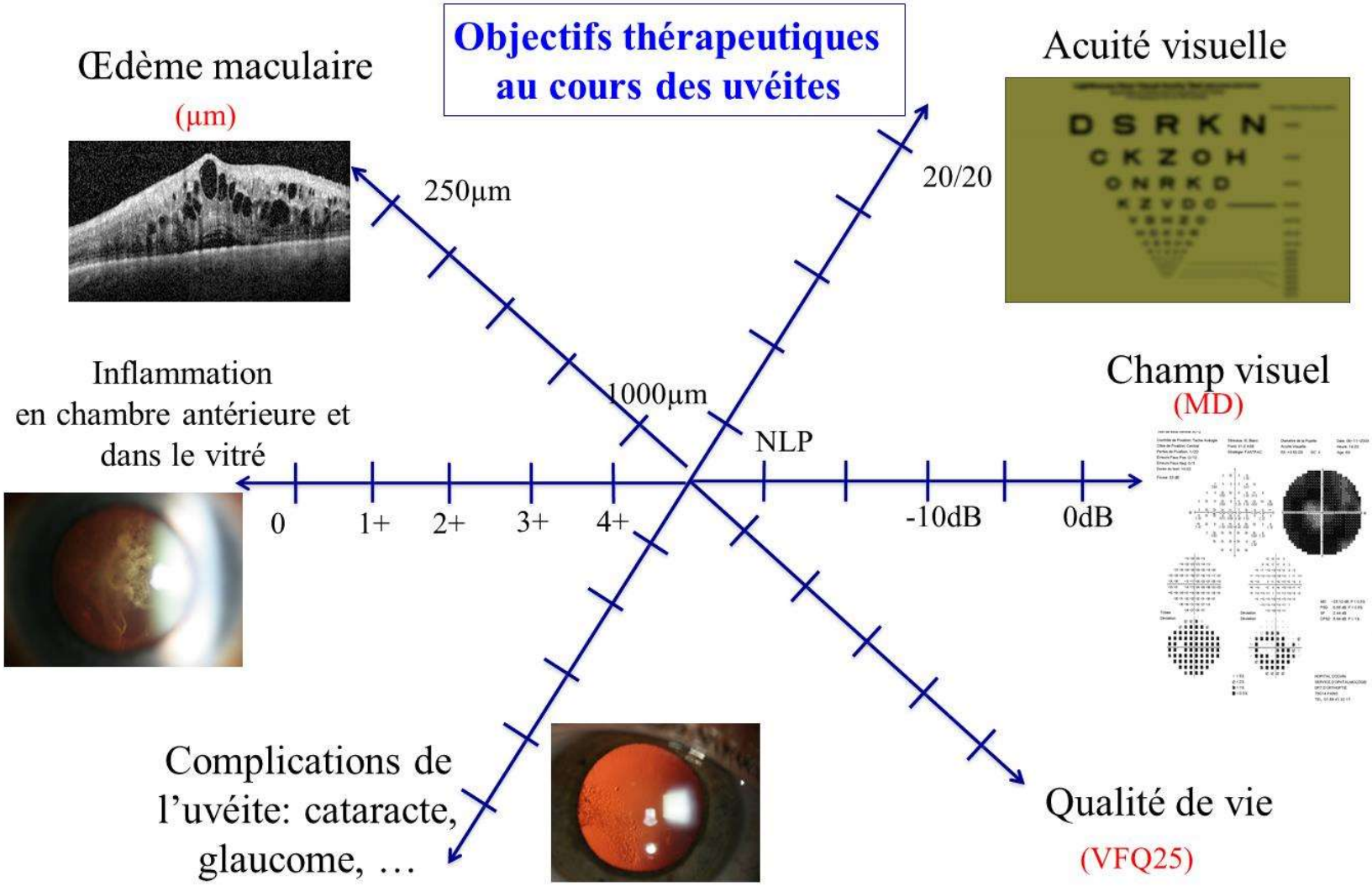
Qu’est ce qu’une maladie de Behçet active?



LA BIOLOGIE

~~NFS~~
~~VS~~
~~HÉMOSTASE~~
~~HLA B5~~
~~ANTICARDIOLIPINE~~
~~ANCA~~
~~ASCA~~

Objectifs thérapeutiques au cours des uvéites



Behçet et morbidité

- **Risk of low vision at 5 and 10 y (M/F) : 21% / 10% - 30% / 17%**

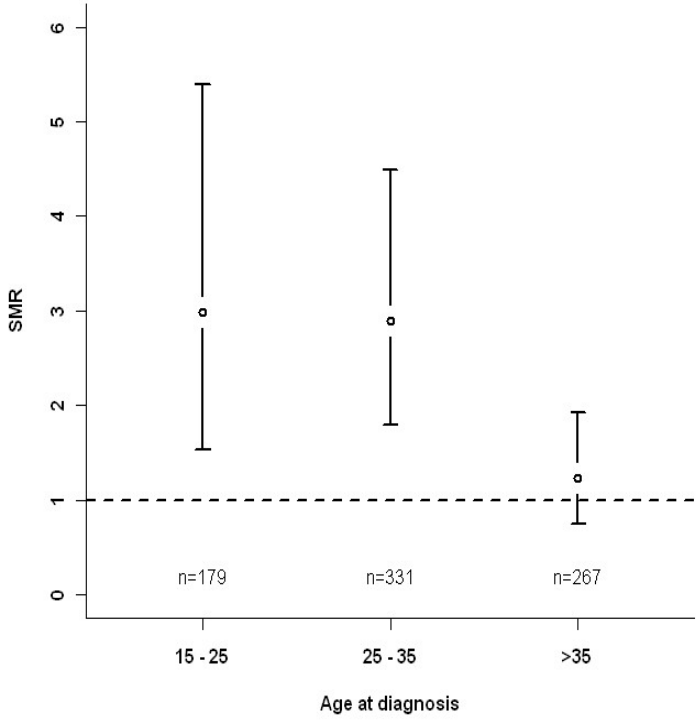
  Tugal-Tutkun et al. Am J Ophthalmol 2004

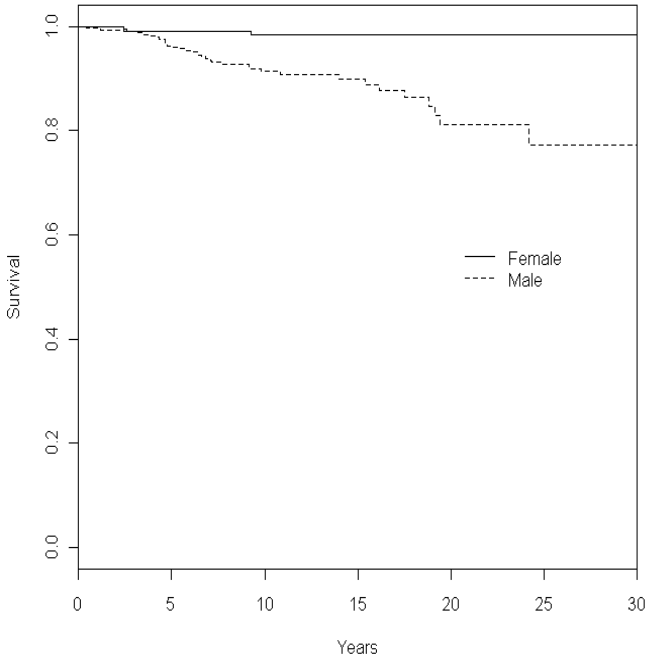
- **25% de dépendance (40% Rankin ≥3 au diag neuro B7)**

  Noel et al. Arthritis & Rheum 2014

Behçet et mortalité

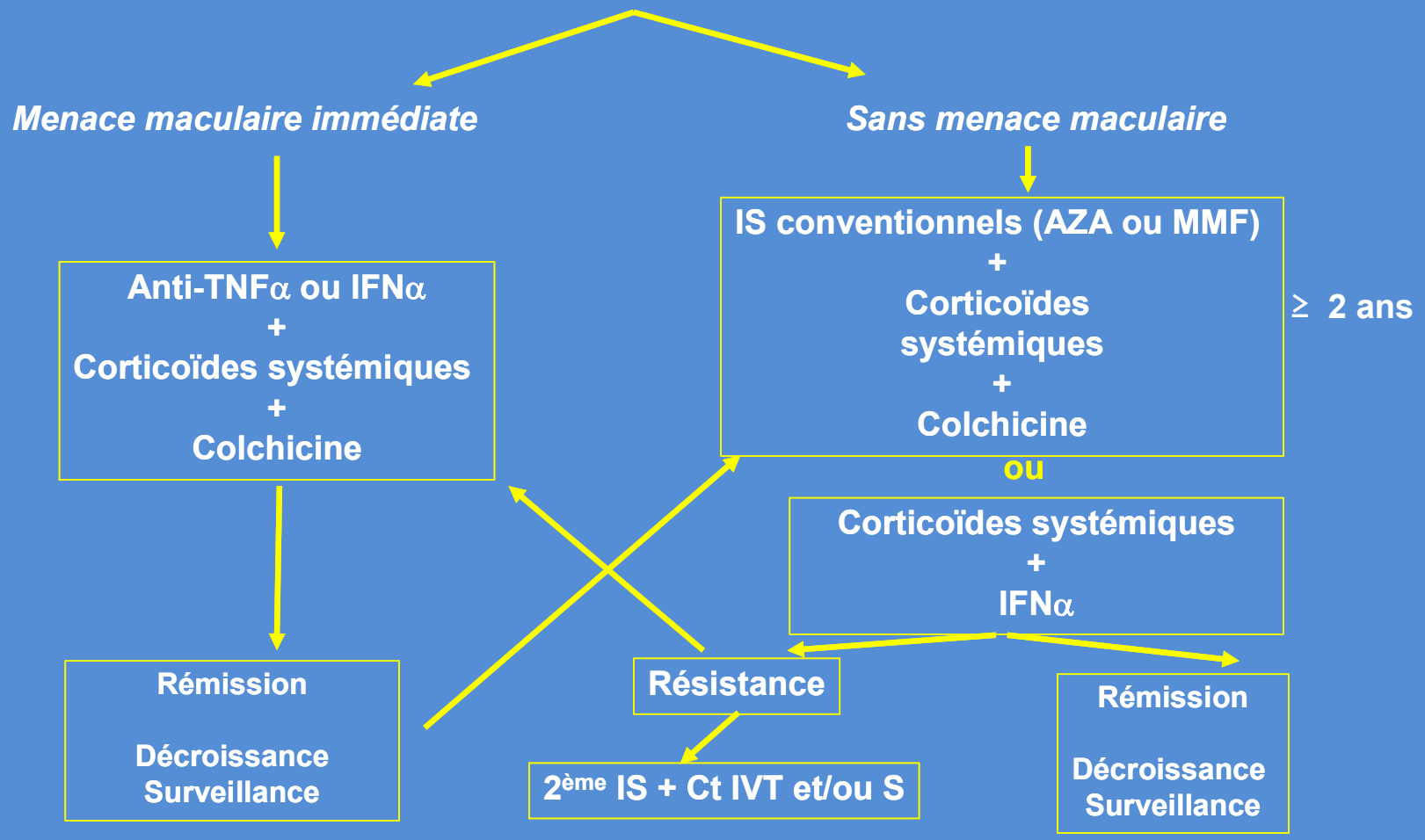
Index de Mortalité Standardisé





Saadoun et al Arthritis 2010

Maladie de Behçet avec uvéite postérieure



Maladie de Behçet
atteinte artérielle sévère
Aorte / a. pulmonaires

TRAITEMENT MEDICAL

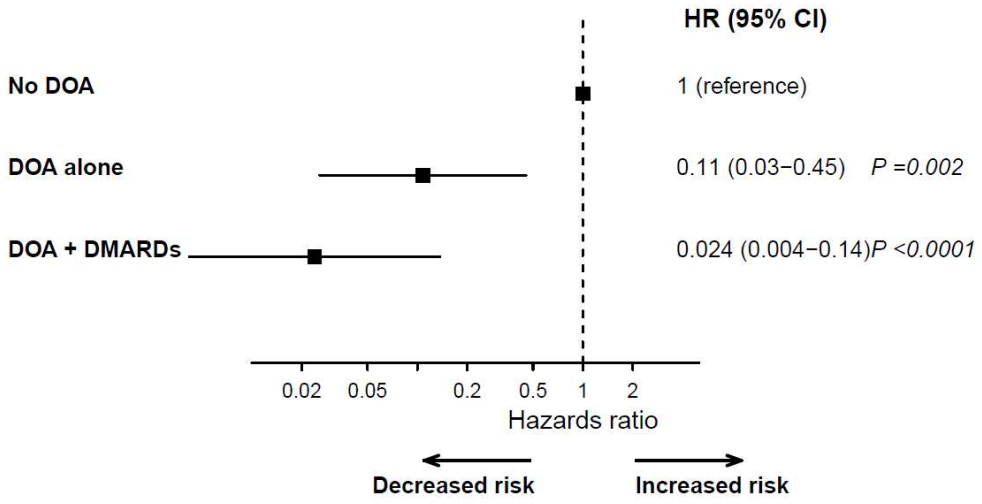
Corticoïdes IV
Immunosuppresseurs (bolus cyclophosphamide; relai azathioprine

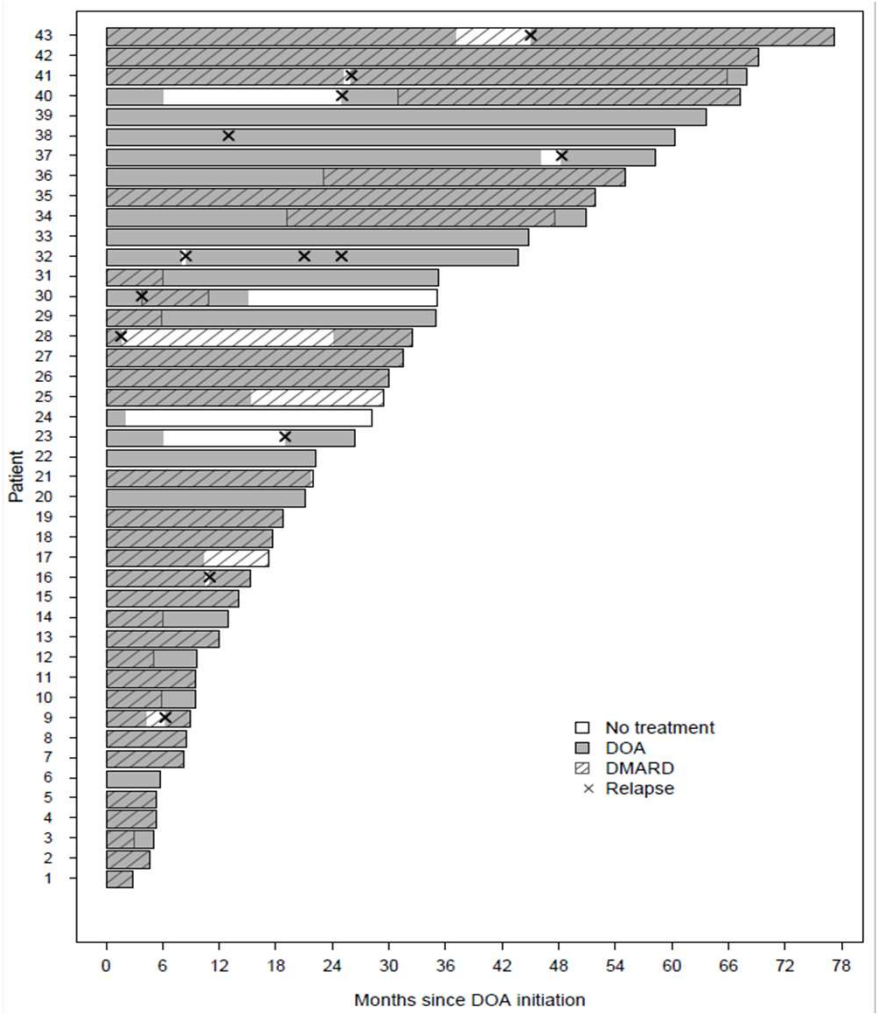
Place des anti-TNF….

TRAITEMENT VASCULAIRE SPÉCIFIQUE

Chirurgie
Embolisation

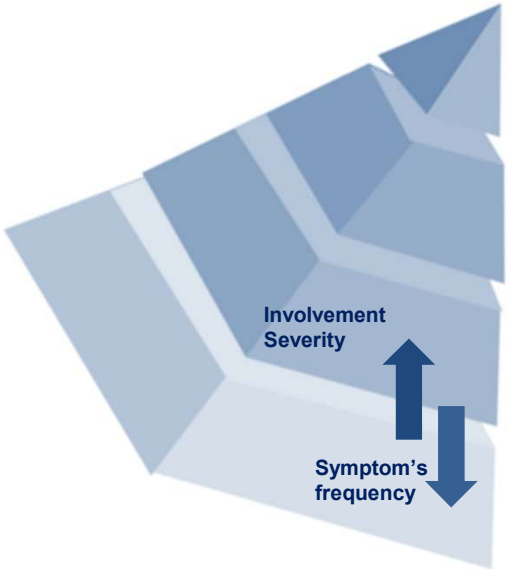
Thrombose /Behçet/Anticoagulation?





Vautier et al, Autoimmunity Reviews 2021

Recommendations for the management of Behçet's syndrome



Systemic involvements (vascular, GI, and CNS)

CNS Involvement

Acute attacks of parenchymal involvement should be treated with high-dose glucocorticoids followed by slow tapering, together with immunosuppressives such as azathioprine. Monoclonal anti-TNF antibodies should be considered in severe disease as first-line or in refractory patients.
The first episode of cerebral venous thrombosis should be treated with high-dose glucocorticoids followed by tapering. Anticoagulants may be added for a short duration. Screening is needed for vascular disease at an extracranial site.

major bleeding, embolisation should be preferred to open surgery.
Surgery or stenting should not be delayed if the patient is symptomatic.

Colchicine

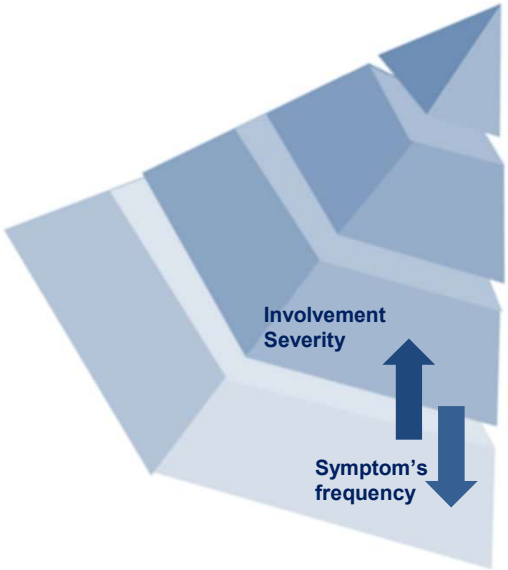
should be considered in selected cases.

1st line → **2nd line** → **3rd line** → **etc.**

PNDS maladie de Behçet 2020

GC, glucocorticoid; IFN, Interferon

Recommendations for the management of Behçet's syndrome



Systemic involvements (vascular)

CV involvement

Acute deep vein thrombosis : glucocorticoids and immunosuppressives such as azathioprine, cyclophosphamide or anti-TNF are recommended.
Anti-coagulants should be added.
Arterial involvement: For the management of pulmonary artery aneurysms, high-dose glucocorticoids and cyclophosphamide are recommended. Monoclonal anti-TNF antibodies should be considered in refractory cases.
For patients who have or who are at high risk of major bleeding, embolisation should be preferred to open surgery.
Surgery or stenting should not be delayed if the patient is symptomatic.

steroids)

Colchicine

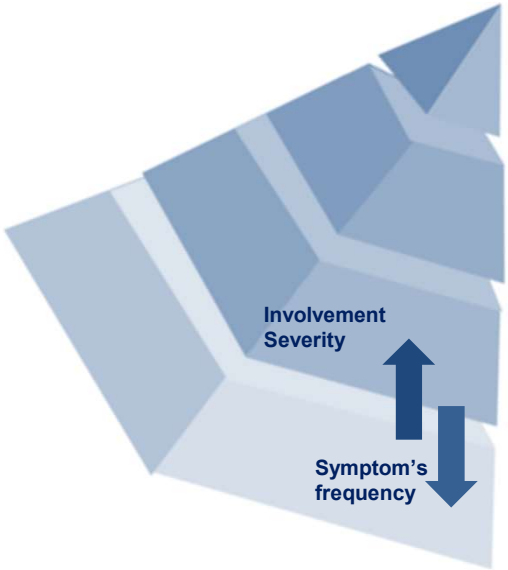
should be considered in selected cases.

1st line → **2nd line** → **3rd line** → **etc.**

PNDS maladie de Behçet 2020

GC, glucocorticoid; IFN, Interferon

Recommendations for the management of Behçet's syndrome



Systemic involvements (vascular)

CV involvement

Acute deep vein thrombosis : glucocorticoids and immunosuppressives such as azathioprine, cyclophosphamide or anti-TNF are recommended.
Anti-coagulants should be added.

Arterial involvement: For the management of pulmonary artery aneurysms, high-dose glucocorticoids and cyclophosphamide are recommended. Monoclonal anti-TNF antibodies should be considered in refractory cases.
For patients who have or who are at high risk of major bleeding, embolisation should be preferred to open surgery.
Surgery or stenting should not be delayed if the patient is symptomatic.

Topical measure (ex. steroids)

Colchicine

Apremilast or thalidomide should be considered in selected cases.

1st line → **2nd line** → **3rd line** → **etc.**

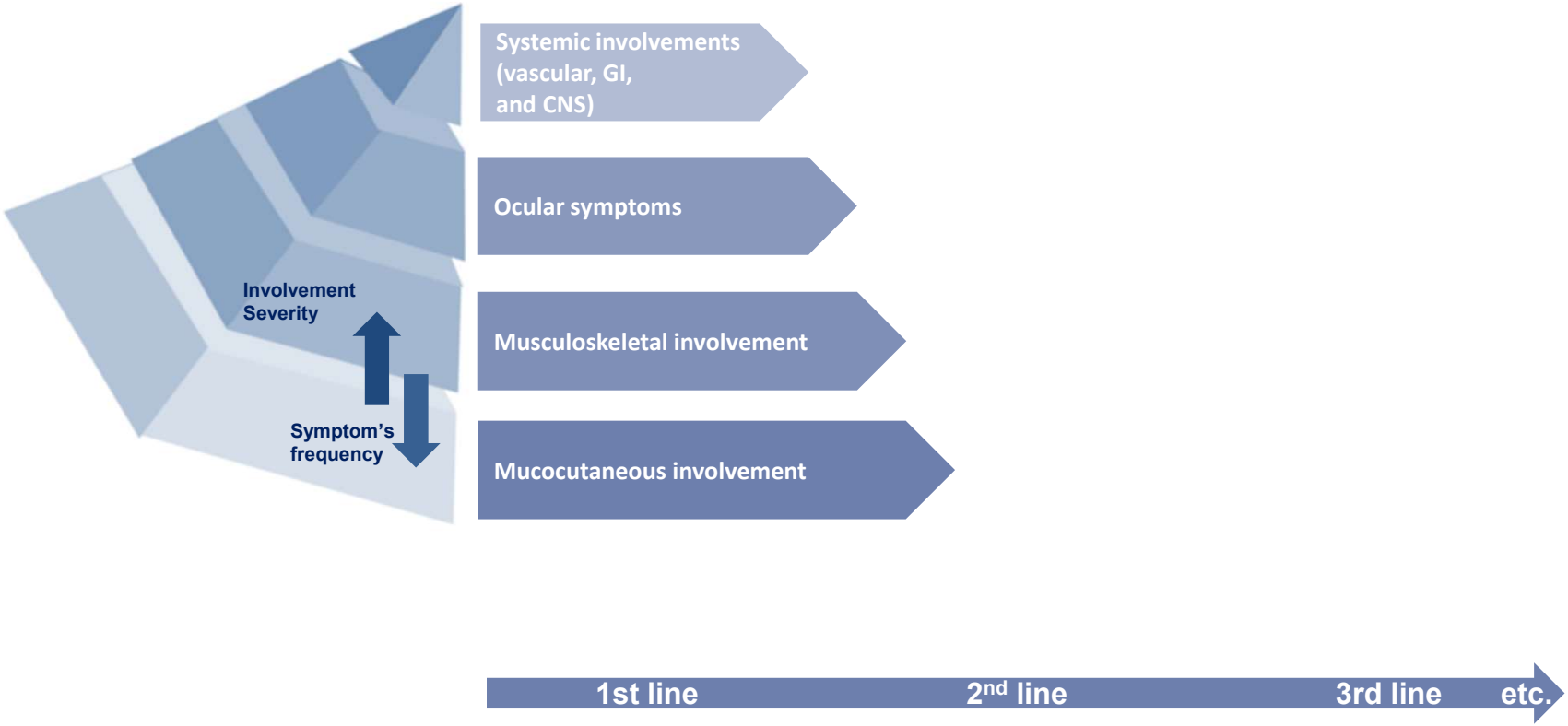
PNDS maladie de Behçet 2020

GC, glucocorticoid; IFN, Interferon

Type d'atteinte	Diagnostics différentiels
Ulcérations muqueuses	Herpès, neutropénie, pemphigus, MICI, médicaments, carences vitaminiques.
Aphtose bipolaire	MICI, MAGIC syndrome, déficit en mévalonate kinase, haplo-insuffisance A20
Atteinte articulaire	Spondylo-arthropathies
Atteinte gastrointestinale	MICI, toxicité des AINS, colites infectieuses
Thrombose veineuse	Situations de thrombophilie, génétique ou acquise
Atteinte artérielle	Anévrysmes septiques, polychondrite atrophiante, Takayasu
Atteinte neurologique	SEP, sarcoïdose, pathologies tumorales, lymphomes ou méningo-encéphalite infectieuse

Updated European League Against Rheumatism recommendations for the management of Behçet's syndrome

Recommandations for the treatment of **Nervous system involvement, Refractory/severe gastrointestinal involvement**, **Gastrointestinal involvement**, **Arterial involvement**, **Refractory venous thrombosis**, **Acute deep vein thrombosis**, **Eye Involvement**, **Joint involvement and mucocutaneous involvement.**

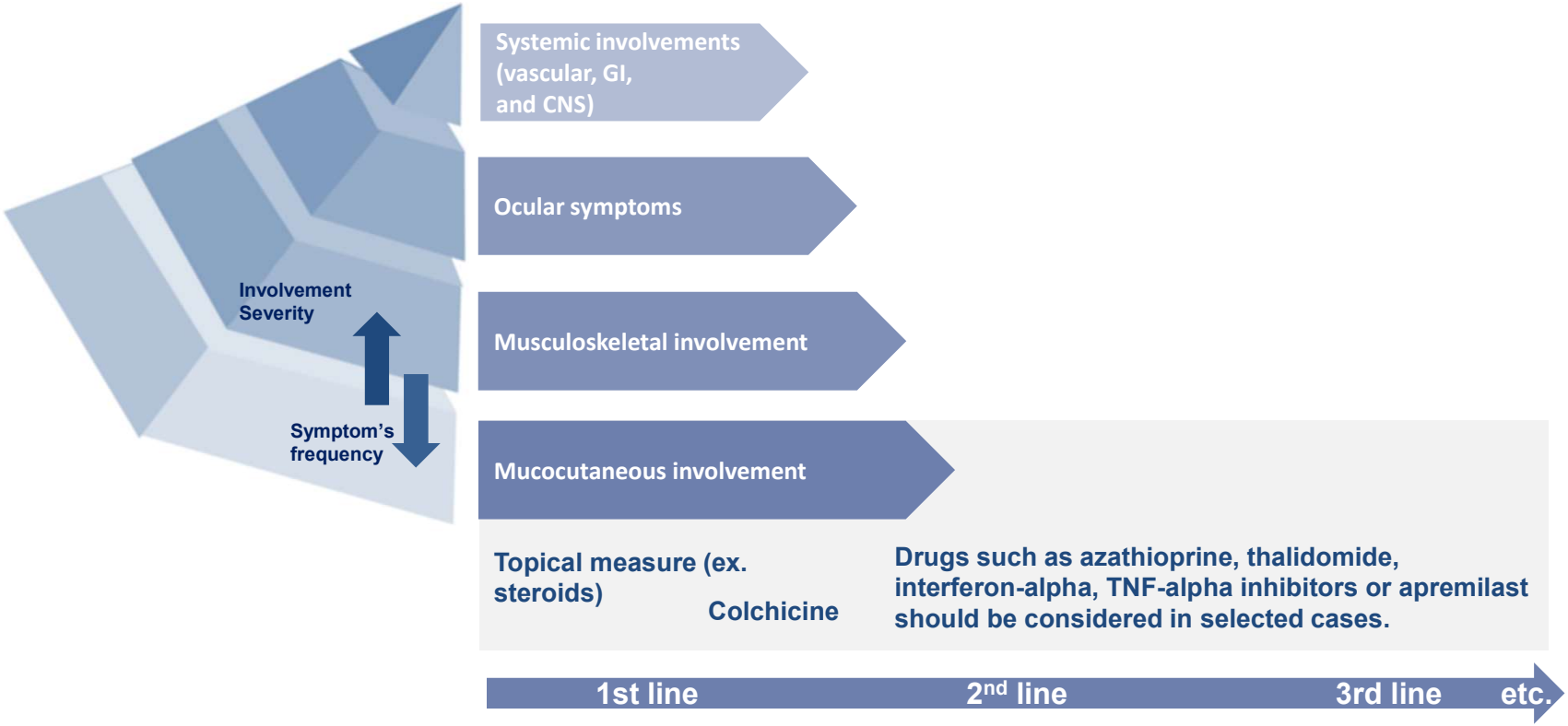


Hatemi G, et al., *Ann Rheum Dis*. 2018 Apr 6.

GC, glucocorticoid; IFN, Interferon

Updated European League Against Rheumatism recommendations for the management of Behçet's syndrome

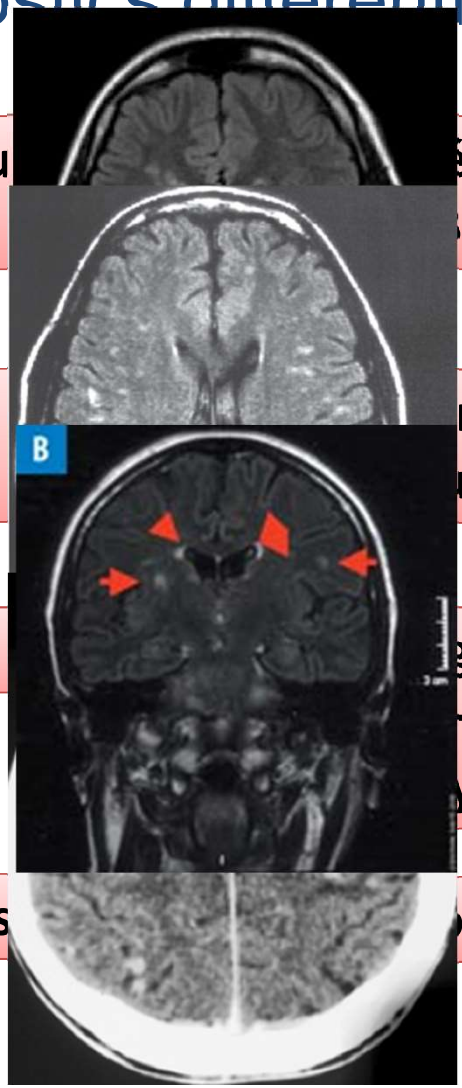
Recommandations for the treatment of **Nervous system involvement, Refractory/severe gastrointestinal involvement**, **Gastrointestinal involvement**, **Arterial involvement**, **Refractory venous thrombosis**, **Acute deep vein thrombosis**, **Eye Involvement**, **Joint involvement and mucocutaneous involvement.**



Hatemi G, et al., *Ann Rheum Dis*. 2018 Apr 6.

GC, glucocorticoid; IFN, Interferon

Diagnostics différentiels du NB



Sclérose en plaqu	émyélinisation s périventriculaire
Lupus-Gougerot	rritoires artériels uto-immunité
Sarcoïdose	gnes systémiques, axe H, pachyméningite, yélite..
Lésions infectieus	ontexte, PL

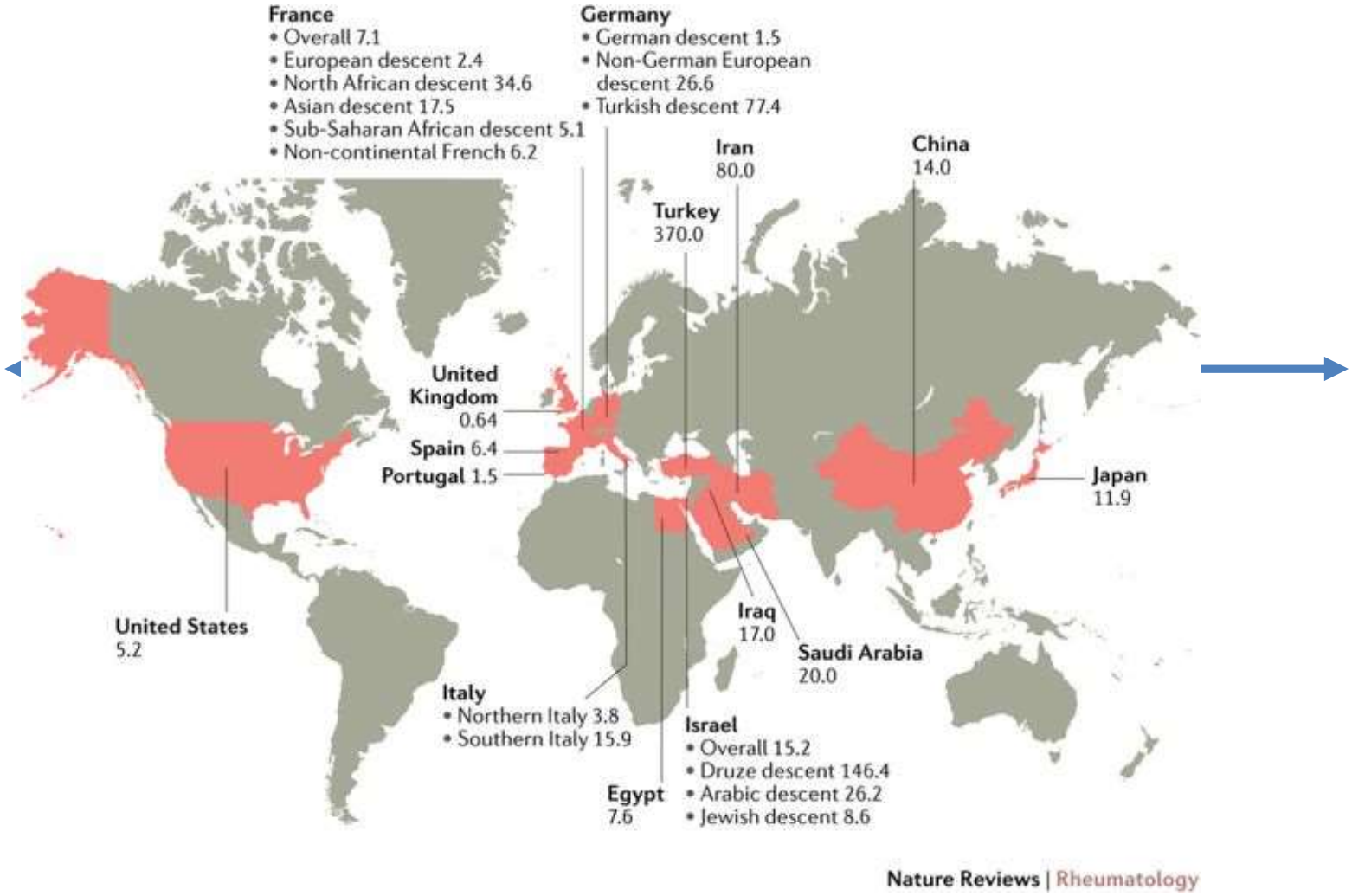
Diagnostics différentiels

Maladies	Origine
Herpes simplex	HSV-1 et 2
Dermatoses bulleuses autoimmunes: Pemphigus et pemphigoide ciatricielle	Ac Anti-desmosomes
Erythème polymorphe	Post-herpétique
MICI: Crohn Pseudo stomatite végétante et ulcères	inconnue
MAGIC syndrome (mouth and genital ulcers and inflamed cartilage)	inconnue
Lichen plan érosif	Autoimmune?
Syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter	HLA B27

Comparaison de l'efficacité de l'IFNa et des anti-TNFa dans les uvéites de la maladie de Behçet

	IFNα	**Anti TNFα**
Onset of action	**2-4 weeks**	**Within 48 hours**
Complete remission	149/233 (64)	123/216 (57)
Complete+ Partial remission	280/310 (90)	120/126 (95)
Sustained remission	90/127 (71)	24/54 (44)
CS cessation	95/144 (66)	28/84 (33)
Withdrawal due to side effect	17/310 (5.5)	18/332 (5)

Epidémiologie



Ustekinumab et Behçet

30 patients AB réfractaire; Stelara Sc 90mg S0, S4 puis S8-12

Oral ulcers	Baseline (n=30)	W12 (n=27)*	W24 (n=27)*	W36 (n=20)	W48 (n=16)	End of follow-up (n=26)*
Active lesions	30 (100%)	12 (40%)	3 (11.1%)	1 (5%)	1 (6%)	3 (11.5%)
Number of lesions	2 [2-3]	0 [0-1]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
Response						
Complete	NA	18 (60%)	24 (89%)	19 (95%)	15 (94%)	23 (88%)
Partial	NA	9 (30%)	3 (11%)	1 (5%)	1 (6%)	3 (12%)
No response	NA	3 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

A Mirouse et al Arthritis 2019

Ustekinumab et Behçet

30 patients AB réfractaire; Stelara Sc 90mg S0, S4 puis S8-12

Adverse Events	N=30
≥ 1 adverse event	7 (23%)
Serious adverse event	0 (0%)
Event leading to treatment discontinuation	1 (3%)
Reported events	
Headaches	4 (13.3%)
Asthenia	2 (7%)
Nausea	1 (3%)
Diarrhea	1 (3%)
Local reaction	1 (3%)

A Mirouse et al Arthritis 2019

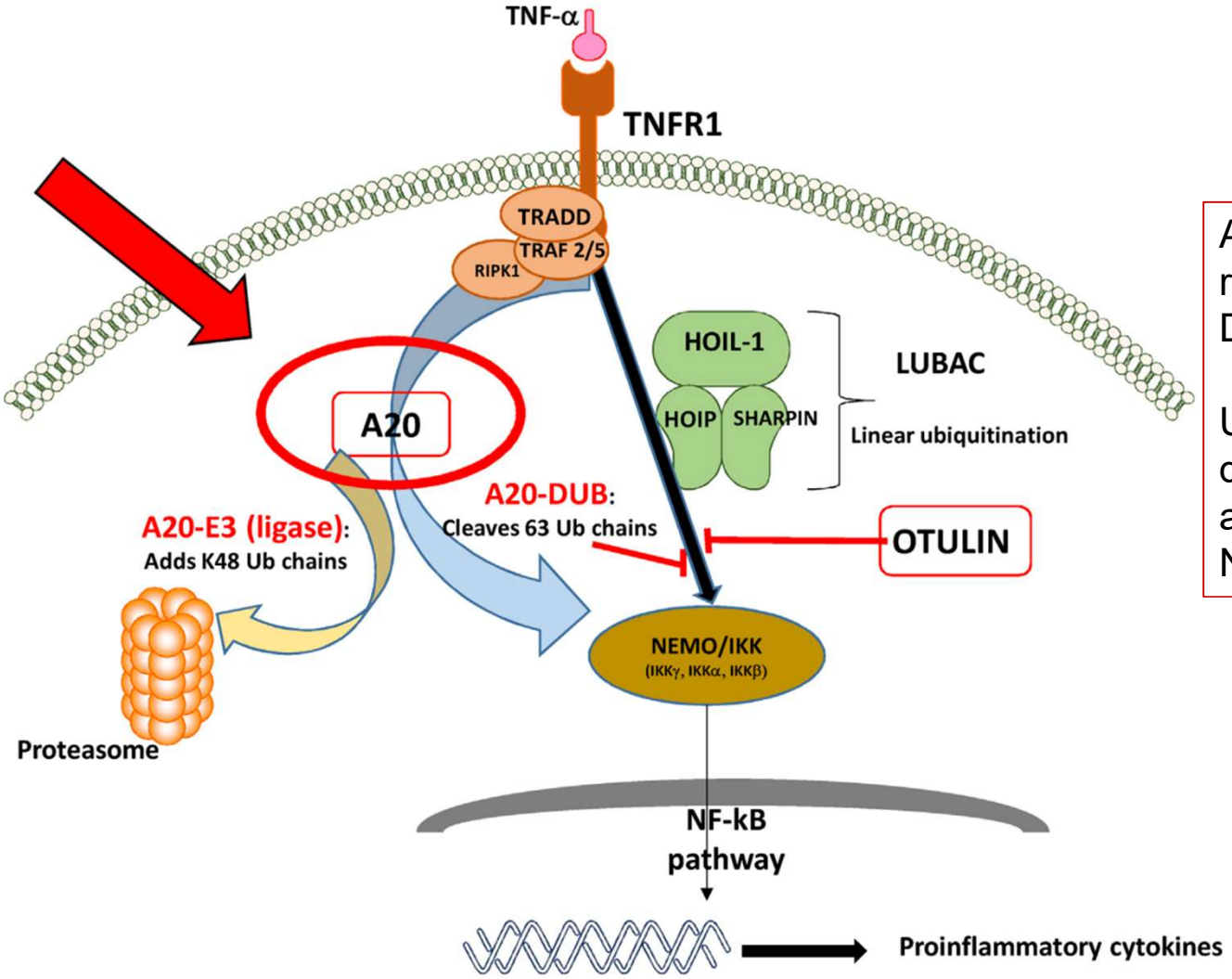
B7 ou Crohn?

- Patiente âgée de 26 ans
- Origine Chinoise
- Aphtose bipolaire et PF depuis l'enfance
- Echec de la colchicine depuis 2013
- Rémission sous apremilast en 2018 puis perdu de vue

- Douleurs abdominales fébriles en 2019, CRP 89mg/L
- Colite bourgeonnante active sous CT 30mg/J et IFX
- Résection iléo-cæcale avec iléocolostomie fin juin 2019
- Désinsertion de l'iléo-colostomie/reprise Chir

- RC sous Toci IV et ustekinumab/S4, CT5
- Rétablissement continuité en Nov 2020

Haplo-insuffisance A20



A20/OTULIN sont des régulateurs négatifs Du complex IKK

Une perte de fonction de A20 induit donc une activation de la voie NFkB