



HAL
open science

Recours à la biothérapie dans la prise en charge de la maladie de Behçet dans un service de médecine interne

F.A. Wanvoegbe, A. Turcu, B. Bach, Hervé Devilliers, Géraldine Muller, Clémence Deschasse, Jean-François Besancenot, Alain M. Bron, Philip Bielefeld

► To cite this version:

F.A. Wanvoegbe, A. Turcu, B. Bach, Hervé Devilliers, Géraldine Muller, et al.. Recours à la biothérapie dans la prise en charge de la maladie de Behçet dans un service de médecine interne. *La Revue de Médecine Interne*, 2019, 40 (9), pp.570-573. 10.1016/j.revmed.2019.03.326 . hal-02619059

HAL Id: hal-02619059

<https://hal.inrae.fr/hal-02619059>

Submitted on 20 Jul 2022

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Recours à la biothérapie dans la prise en charge de la maladie de Behçet dans un service de médecine interne.

Use of biotherapy in the management of Behçet's disease in a department of internal medicine.

FA. Wanvoegbe^{1,2}, A. Turcu¹, B. Bach¹, H. Devilliers¹, G. Muller¹, C. Deschasse³, JF. Besancenot¹, A. Bron³, P. Bielefeld¹

1-Médecine interne et maladies systémiques, CHU Dijon Bourgogne, France

2-Médecine interne, CHUD-OP de Porto-Novo, Bénin

3-Ophthalmologie, CHU Dijon Bourgogne, France

Auteur correspondant :

Finangnon Armand Wanvoegbe

[email](mailto:wafinarm@yahoo.fr) :wafinarm@yahoo.fr

Recours à la biothérapie dans la prise en charge de la maladie de Behçet dans un service de médecine interne.

Use of biotherapy in the management of Behçet's disease in a department of internal medicine.

Résumé

Introduction : La maladie de Behçet (MB) est une vascularite occlusive artérielle, veineuse et capillaire responsable d'atteintes multisystémiques. L'objectif de cette étude était de déterminer la fréquence et les facteurs favorisant le recours à la biothérapie dans la prise en charge des patients suivis dans notre service pour une MB.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective des dossiers des patients suivis pour une MB dans un service de médecine interne de janvier 2005 à août 2018.

Résultats : Un total de 41 patients a été inclus avec un âge moyen au diagnostic de $42,5 \pm 12,1$ ans (extrêmes de 16 ans et 63 ans) et un sex-ratio hommes/femmes égal à 1,05. L'aphtose buccale et/ou génitale était présente chez 70,7% des patients. Les autres atteintes répertoriées étaient : oculaires (78,0%), articulaires (46,3%), cutanées (41,5%), neurologiques centrales (34,1%), vasculaires (26,8%), digestives (7,3%), péricardique (2,4%) et épидidymaire (2,4%). Une biothérapie, interféron α et anticorps monoclonaux, a été utilisée chez 15 patients (36,6%), après échec des traitements conventionnels. Les anticorps monoclonaux utilisés étaient des anti-TNF α (infliximab, adalimumab, certolizumab et golimumab) sauf chez un patient où l'ustekinumab avait été utilisé. Le recours à la biothérapie était effectué dans 46,9% des cas ayant une atteinte oculaire et chez aucun des patients sans atteinte oculaire ($p=0,01$).

Conclusion : Les biothérapies représentent une solution aux échecs des traitements conventionnels dans les atteintes oculaires de la MB en particulier.

Mots-clés : Maladie de Behçet, biothérapie

Abstract

Background : Behçet's disease (BD) is a recurrent multisystemic disease responsible for occlusive vasculitis with arterial, venous and capillary involvement. The aim of this study was to determine the frequency and the features associated with the use of biotherapy in the management of patients followed in our department for BD.

Methods: This is a retrospective study of patients medical records followed for BD in a department of internal medicine from January 2005 to August 2018.

Results: A total of 41 patients were included with a mean age at diagnosis of 42.5 ± 12.1 years (range 16 to 63) and a sex ratio men / women of 1.05. Oral and/or genital aphthosis was present in 70.7% of the patients. Other lesions were: ocular (78.0%), articular (46.3%), cutaneous (41.5%), central neurological (34.1%), vascular (26.8%), digestive (7.3%), pericardial (2.4%) and epididymal (2.4%). A biotherapy, interferon α and monoclonal antibodies, was used in 15 patients (36.6%), after failure of conventional treatments. The monoclonal antibodies were anti-TNF α (infliximab, adalimumab, certolizumab and golimumab) except in one patient for whom ustekinumab was used. Biotherapy was used in 46.9% of the patients with ocular involvement and never used in those patients without ocular involvement (p = 0.01).

Conclusion: Biotherapy is effective and represents a solution to the failures of conventional treatments in severe forms of Behçet's disease with ocular involvement.

Keywords: Behçet's disease, biotherapy

Introduction

La maladie de Behçet (MB) est une maladie multisystémique responsable de vascularites occlusives avec atteintes artérielles, veineuses et capillaires. Les cytokines pro-inflammatoires, et les lymphocytes T ont un rôle important dans la physiopathologie de la MB. Ainsi, les approches immunomodulatrices comme l'inhibition des voies de signalisation du TNF, de l'IL-1 ou de l'IL-6, ou la déplétion en lymphocytes T sont des options thérapeutiques intéressantes dans la MB [1] et peuvent être ciblées par des biothérapies. Cette nouvelle option thérapeutique est venue compléter les traitements de première intention : colchicine, apremilast, immunosuppresseurs en cas d'échec dans les atteintes viscérales graves ou dans un but d'épargne corticoïde.

L'objectif de cette étude était de déterminer la fréquence et les facteurs associés au recours à la biothérapie dans de la prise en charge des patients suivis dans notre service pour MB.

Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, ayant porté sur l'analyse des dossiers des patients suivis pour une MB dans le Service de Médecine Interne et Maladies Systémiques du CHU de Dijon Bourgogne de janvier 2005 à août 2018. Un nombre total de 41 patients ont été traités dans le service pour MB dans cet intervalle. Vingt-neuf patients sur les 41 (71%) répondaient aux critères de classification de l'International Criteria for Behçet's Disease (ICBD) 2013 avec un score ≥ 4 . Les 12 autres patients avaient un score entre 2 et 3, mais présentaient des tableaux cliniques et biologiques compatibles avec la MB sans argument pour une autre pathologie inflammatoire.

Les données recueillies étaient enregistrées, traitées et analysées avec les logiciels Excel et EPI INFO. Le test du Chi2 «était utilisé pour la comparaison des variables qualitatives au seuil bilatéral 0,05.

Résultats

L'âge moyen au diagnostic de la population étudiée était de $42,5 \pm 12,1$ ans avec des extrêmes de 16 à 63 ans et un âge médian égal à 42 ans, le sex-ratio hommes/femmes égal à 1,05. L'aphtose (buccale et /ou génitale) était présente chez 70,7% des patients. Chez ces derniers, la localisation était buccale dans 97% des cas, génitale dans 41% des cas et bipolaire dans 38% des cas. Les autres atteintes étaient : oculaires (uvéites, vascularites rétiniennes) dans 78,0% des cas ; articulaires (polyarthralgies) dans 46,3% des cas ; cutanées (pseudo-folliculite, érythème noueux, aphtose cutanée) dans 41,5% des cas ; neurologiques centrales (accident vasculaire cérébral, thrombophlébite cérébrale, méningite lymphocytaire, névralgie du trijumeau) dans 34,1% des cas ; vasculaires (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, anévrysme carotidien, dissection aortique) dans 26,8% des cas ; digestives (aphtose intestinale) dans 7,3% des cas. L'atteinte péricardique était présente chez un seul patient (2,4%), de même que l'atteinte épидidymaire.

Un syndrome inflammatoire biologique était présent chez 31,7% des patients. Le phénotype HLA B51 avait été recherché chez 25 patients et était revenu positif chez 11 patients (44,0%).

Une biothérapie avait été utilisée chez 15 patients (36,6%), introduite après échec des autres traitements de première intention (colchicine, corticoïdes, immunosuppresseurs) en association à un traitement de fond. Il s'agissait essentiellement de l'interféron α et des anticorps monoclonaux. L'interféron α avait été utilisé chez 5 patients (33,3%) et les anticorps monoclonaux chez 12 patients (80,0%). Deux des 5 patients ayant reçu l'interféron α n'avaient pas été répondeurs à ce traitement ce qui avait motivé le recours à des anticorps monoclonaux.

Les anticorps monoclonaux utilisés étaient des anti-TNF α (infliximab, adalimumab, certolizumab et golimumab) sauf chez un patient où ustekinumab avait été utilisé (anti-IL12 et anti-IL23).

L'analyse univariée avait identifié l'atteinte oculaire comme seul facteur associé au recours à la biothérapie, qui avait été conduite dans 46,9% des cas parmi les patients ayant une atteinte oculaire mais chez aucun des patients indemnes d'atteinte oculaire ($p=0,01$). Les autres facteurs étudiés et non associés étaient : l'âge ($p=0,13$), le sexe ($p=0,84$), les atteintes cutanée ($p=0,07$), neurologique centrale ($p=0,44$), vasculaire ($p=0,45$), articulaire ($p=0,49$), digestive ($p=0,17$) et la présence d'un syndrome inflammatoire biologique ($p=0,60$) (Tableau).

Discussion

La fréquence du recours à une biothérapie était égale à 36,6% chez nos patients justifiée par les atteintes oculaires, parfois sévères et résistantes aux traitements immunosuppresseurs de première intention. L'uvéite liée à la MB est une affection oculaire grave, potentiellement cécitante [2]. L'atteinte oculaire est inaugurale de la maladie dans 20 % des cas ou peut se manifester deux à trois ans après le début des signes extra-oculaires. Elle peut être de localisation antérieure, intermédiaire, postérieure ou totale (panuvéite). Le risque de cécité à 5 ans est de l'ordre de 15 à 25 %, principalement dû à l'atteinte maculaire ou à la vascularite rétinienne [2].

L'interféron- α est utilisé depuis plusieurs années dans la MB avec de bons résultats, mais son utilisation peut être limitée par la survenue d'un syndrome dépressif ou de poussées de fièvre

Les anti-TNF représentent une alternative thérapeutique séduisante dans la MB [3]. Leur efficacité a été rapportée dans les uvéites réfractaires par une étude rétrospective portant sur plus de 300 patients [4], mais aussi dans les atteintes extraoculaires dans des séries de cas ou des études portant sur un petit nombre de malades [5]. Un panel d'experts de l'American Uveitis Society recommande un traitement initial des manifestations oculaires avec des anti-TNF α en raison d'une meilleure efficacité observée par

rapport aux autres traitements [6-8]. Les données suggèrent également que infliximab et adalimumab seraient plus efficaces que étanercept [4,9,10].

Selon l'avis d'experts français [11], adalimumab, l'anticorps monoclonal humanisé qui est actuellement le plus utilisé parmi les anti-TNF α dans les uvéites non infectieuses, permettrait une diminution significative du risque de rechute et de baisse d'acuité visuelle à la décroissance de la corticothérapie, tout en ayant un bon profil de tolérance à court terme. Infliximab et adalimumab ont un profil de tolérance et d'efficacité assez proches dans les uvéites non infectieuses réfractaires à un agent immunosuppresseur et/ou immunomodulateur avec un taux de réponse à 6 et 12 mois respectivement de 87 et 93 % [12]. L'efficacité de l'association anti-TNF α (infliximab ou adalimumab) et immunosuppresseur serait similaire à celle de l'anti-TNF α utilisé en monothérapie dans les uvéites sévères associées à la maladie de Behçet [11, 12]. D'autres études rapportent néanmoins l'intérêt d'un traitement immunosuppresseur associé : azathioprine, methotrexate ou ciclosporine A pour obtenir des rémissions à long terme dans cette indication [4]. Le recours à d'autres anti-TNF α (certolizumab et golimumab) a également été rapporté [11].

L'utilisation des anti-IL1 (anakinra) et des anti-IL6 (tocilizumab) repose sur un rationnel physiopathologique solide (maladie auto-inflammatoire) mais reste anecdotique : quelques observations rapportent l'efficacité d'anakinra dans les uvéites réfractaires et de tocilizumab dans les atteintes neurologiques de la MB [5].

La durée optimale de prescription des anti-TNF α dans les uvéites non infectieuses reste à définir [11]. Après obtention d'une rémission durable et après réduction significative (< 7 mg/j de prednisone) ou arrêt de la corticothérapie, l'espacement progressif des perfusions peut être envisagé avant l'arrêt définitif selon les schémas proposés au cours des rhumatismes inflammatoires [11]. Les données de la littérature montrent le plus souvent une action suspensive ce qui requiert une prescription prolongée ou le relais par un autre immunosuppresseur une fois l'inflammation contrôlée [13]. Dans les 14 études prospectives recensées par Arida *et al.* [4], une rémission après arrêt d' infliximab était rapportée chez seulement 40 % des patients atteints maladie de Behçet avec un recul de 6 mois à trois ans. Les patients qui avaient rechuté avaient répondu favorablement à la reprise de l'infliximab [11]. L'efficacité des anticorps anti-TNF α doit être évaluée précocement dans les 15 à 21 jours qui suivent l'instauration du traitement [13]. Les anti-TNF α ont un très bon profil de sécurité d'utilisation et pourraient être associés à un risque réduit de rechute à 9 mois par rapport aux immunosuppresseurs conventionnels chez les patients atteints de la MB [14].

La fréquence du HLA-B51 dans notre série, était de 44,0%. Le HLA-B51 demeure le principal facteur de susceptibilité génétique [15,16]. Les études génomiques ont confirmé cette donnée et ont permis de mettre en évidence de nouveaux gènes de susceptibilité (IL-10, IL-23R, IL-12RB2) [7]. Il faut noter que

le HLA-B51 n'est pas utilisé dans la classification de l'ICBD 2013, bien qu'il soit souvent pris en compte dans le faisceau d'arguments qui amène le clinicien à suspecter cette maladie car il est très fréquent dans la population générale, notamment celle géographiquement à risque. Par ailleurs, des syndromes Behçet-like à début souvent pédiatrique peuvent survenir en association avec l'haploinsuffisance en A20 [17]. Les cytokines de type IL-17, IL-21 et IL-23 jouent également un rôle déterminant dans la pathogénie de la MB [15]. C'est ce qui justifie le recours à ustekinumab, un anticorps monoclonal IgG1 κ anti IL-12 et 23, chez un de nos patients, à la suite de l'utilisation sans succès d'infliximab. Ustekinumab semble être efficace pour les patients atteints de MB et d'ulcères buccaux réfractaires, bien que les rechutes soient fréquentes [18].

Dans l'ensemble, les effets bénéfiques des biothérapies sur le contrôle de la MB et sur la qualité de vie des patients sont bien démontrés [19, 20], mais leur coût élevé limite, en partie, la généralisation de leur utilisation [19].

Conclusion

Les progrès réalisés dans la connaissance de la physiopathologie de la MB ont mis en évidence le rôle de certaines cytokines pro-inflammatoires. Ces cytokines sont aujourd'hui ciblées par les nouvelles biothérapies ouvrant ainsi de nouvelles perspectives dans le traitement des formes sévères et réfractaires de cette maladie. Dans notre série, le recours à la biothérapie était associé aux atteintes oculaires. L'utilisation de l'interféron était marginale et d'une efficacité limitée. Les anti-TNF α étaient efficaces à l'exception d'un seul patient qui avait nécessité le recours à ustekinumab.

Références

- [1] Comarmond C, Wechsler B, Cacoub P, Saadoun D. Traitement de la maladie de Behçet. Rev Med Interne 2014 ; 35 : 126–138.
- [2] Desbois A-C, Terrada C, Cacoub P, Bodaghi B, Saadoun D. Les manifestations oculaires de la maladie de Behçet. Rev Med Interne 2018;39:738–45.
- [3] Saadoun D, Cassoux N, Wechsler B, Boutin D, Terrada C, Lehoang P, et al. Manifestations oculaires de la maladie de Behçet. Rev Med Interne 2010 ; 31 :545–550.

- [4] Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfikakis PP. Anti- TNF agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:61-70.
- [5] Cacoub P, Vallet H. Actualités de la maladie de Behçet. *Réalités Thérapeutiques en Dermatologie-Vénérologie* 2014 ; 234 :24-27.
- [6] Yamada Y, Sugita S, Tanaka H, Kamoi K, Kawaguchi T, Mochizuki M. Comparison of infliximab versus ciclosporin during the initial 6-month treatment period in Behçet disease. *Br J Ophthalmol* 2010;94:284–8.
- [7] Tabbara KF, Al-Hemidan AI. Infliximab effects compared to conventional therapy in the management of retinal vasculitis in Behçet disease. *Am J Ophthalmol* 2008;146:845–50.e1.
- [8] Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology* 2014;121:785–96.e3.
- [9] Pipitone N, Olivieri I, Cantini F, Triolo G, Salvarani C. New approaches in the treatment of Adamantiades-Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:3–9.
- [10] Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsyoy E, Assaad-Khalil S, Bodaghi B, Gul A, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease--review and basis for recommendations. *Rheumatology* 2007;46:736–41.
- [11] Diwo E, Sève P, Trad S, Bielefeld P, Sène D, Abad S, et al. Avis d'experts pour le traitement des uvéites non infectieuses. *Rev Med Interne* 2018;39:687–98.
- [12] Vallet H, Riviere S, Sanna A, Deroux A, Moulis G, Addimanda O, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients. *J Autoimmunity* 2015;62:67–74.
- [13] Feurer E, Bielefeld P, Saadoun D, Sève P. Uvéites et biothérapies. *Rev Med Interne* 2015 ; 36 : 107–116.

- [14] Desbois AC, Biard L, Addimanda O, Lambert M, Hachulla E, Launay D et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and refractory major vessel involvement of Behçet's disease: A multicenter observational study of 18 patients. *Clin Immunol* 2018;197:54-59.
- [15] Houman MH, Bel Feki N. Physiopathologie de la maladie de Behçet. *Rev Med Interne* 2014 ; 35 : 90–96.
- [16] Kamoun A, Mahfoudh N, Frigui M, Bahloul Z, Makni H. Étude d'association des antigènes HLA classe I avec la maladie de Behçet dans le Sud tunisien. *Pathol Biol* 2012;60:e59–64.
- [17] Aeschlimann FA, Batu ED, Canna SW, Go E, Gül A, Hoffmann P et al. A20 haploinsufficiency (HA20): clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognised NF-kB-mediated autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis* 2018;77(5):728-735.
- [18] Mirouse A, Barete S, Monfort JB, Resche-Rigon M, Bouyer AS, Comarmond C et al. Ustekinumab for Behçet's disease. *J Autoimmun* 2017;82:41-46.
- [19] McNally TW, Damato EM, Murray PL, Denniston AK, Barry RJ. An update on the use of biologic therapies in the management of uveitis in Behçet's disease: a comprehensive review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2017; 12:130. DOI 10.1186/s13023-017-0681-6
- [20] Hatemi G, Seyahi E, Fresko L, Talarico R, Hamuryudan V. One year in review 2017: Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35: S3-S15.

Conflit d'intérêt : aucun

Tableau : Récapitulatif des résultats de la recherche des facteurs associés au recours à la biothérapie

		Recours à la biothérapie	OR	IC (95%)	p
Age	≤42 ans	10 (47,6)	0,37	0,10-1,38	0,13
	>42 ans	05 (25,0)			
Sexe	M	08 (38,1)	1,14	0,32-4,08	0,84
	F	07 (35,0)			
Atteinte oculaire	Oui	15 (46,9)	-	-	0,01
	Non	00 (0)			
Atteinte cutanée	Oui	09 (52,9)	3,37	0,89-12,72	0,07
	Non	06 (25,0)			
Atteinte neurologique centrale	Oui	04 (28,6)	0,58	0,14-2,34	0,44
	Non	11 (40,7)			
Atteinte vasculaire	Oui	03 (27,3)	0,56	0,12-2,56	0,45
	Non	12 (40,0)			
Atteinte articulaire	Oui	08 (42,1)	1,56	0,43-5,60	0,49
	Non	07 (31,8)			
Atteinte digestive	Oui	00 (0)	-	-	0,17
	Non	15 (39,5)			
Syndrome inflammatoire biologique	Oui	04 (30,8)	0,69	0,17-2,79	0,60
	Non	11 (39,3)			

OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance ; M : masculin, F : féminin