

# **Critères de Classification et Epidémiologie de la Maladie de Behçet**

Pr. Alfred Mahr

Médecine interne, CHU Saint-Louis

Biostatistique et Epidémiologie clinique, UMR 1153

Paris

Classification et Epidémiologie de la maladie de Behçet

# **CLASSIFICATION**

# NOMENCLATURE OF SYSTEMIC VASCULITIDES

## Proposal of an International Consensus Conference

2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides

“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.”

*Vascularites associées aux maladies systémiques*

*Vascularites associées à une étiologi*

Jennette et al. Arthritis Rheum 2013

# Critères de Classification

## Int'l Study Group (1990)

| Symptome                                                     | Points             |
|--------------------------------------------------------------|--------------------|
| <i>Aptose buccale</i>                                        | <i>Obligatoire</i> |
| <i>Aptose génitale</i>                                       | <i>1</i>           |
| <i>Atteinte oculaire</i>                                     | <i>1</i>           |
| <i>Atteinte cutanée</i>                                      | <i>1</i>           |
| <i>Test pathergique positif</i>                              | <i>1</i>           |
| <i>[1 critère obligatoire et <math>\geq 2</math> points]</i> |                    |

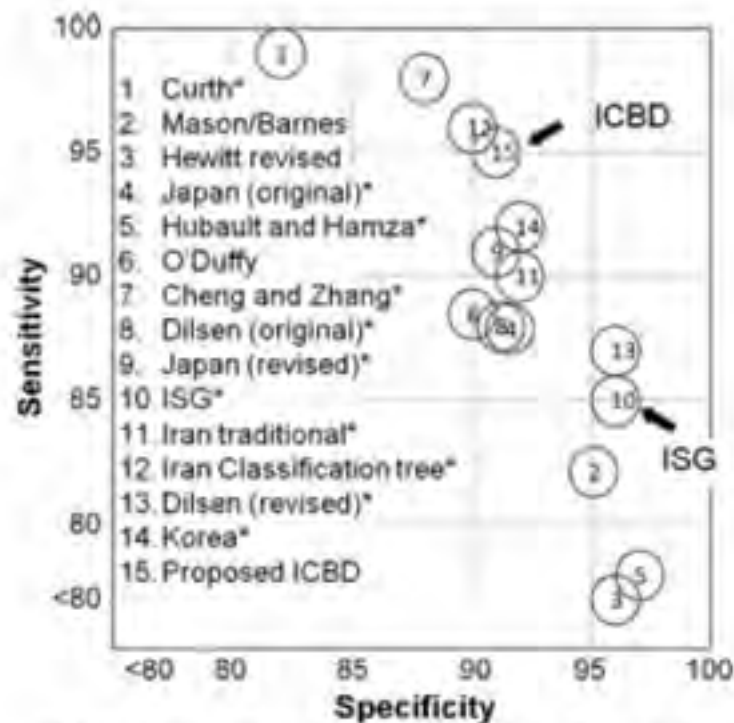
## Int'l Criteria for Behçet's Disease

| Symptome                            | Points     |
|-------------------------------------|------------|
| <i>Aptose buccale</i>               | <i>2</i>   |
| <i>Aptose génitale</i>              | <i>2</i>   |
| <i>Atteinte oculaire</i>            | <i>2</i>   |
| <i>Atteinte cutanée</i>             | <i>1</i>   |
| <i>(Test pathergique positif)</i>   | <i>(1)</i> |
| <i>Atteinte vasculaire</i>          | <i>1</i>   |
| <i>Manifestations neurologique</i>  | <i>1</i>   |
| <i>[<math>\geq 4</math> points]</i> |            |



Davatchi et al.  
J Eur Acad Dermatol Venereol 2014

# Critères de Classification



\*Criteria involve pathergy test result: when a pathergy test was not done, this was treated as a negative result.

**Figure 1** Sensitivity and specificity of existing and ICBD criteria in the validation data set.

Classification et Epidémiologie de la maladie de Behçet

# ÉPIDÉMIOLOGIE

# Quel intérêt ?

## **Epidémiologie descriptive**

- Hypothèses étiologiques
- Histoire naturelle
- Pharmaco-épidémiologie
- Développement pharmaceutique
- Organismes de subvention
- Information des patients

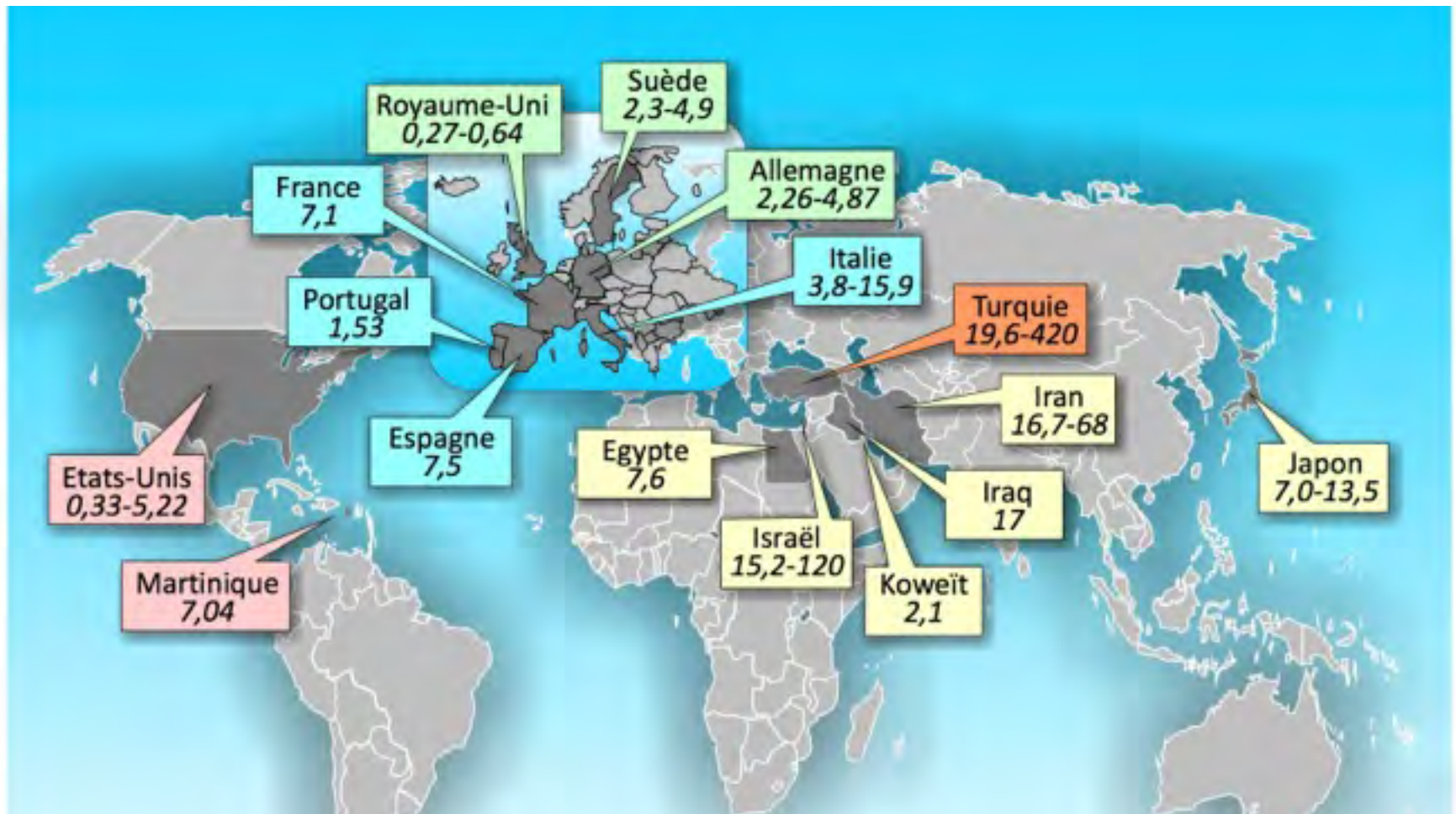
## **Epidémiologie analytique**

- Facteurs génétiques
- Facteurs environnementaux
- Information des patients

Classification et Epidémiologie de la maladie de Behçet

# **PRÉVALENCE**

# Prévalence de la maladie de Behçet



Nb. de cas par 100.000 habitants

# Enquêtes de Prévalence

| 1 <sup>er</sup>      | Année       | Pays            | Nb.          |
|----------------------|-------------|-----------------|--------------|
| <i>Yamamoto</i>      | <b>1974</b> | <i>Japon</i>    | <b>7000–</b> |
| <i>Chamberlain</i>   | <b>1977</b> | Roy. Uni        | <b>32</b>    |
| <i>O'Duffy</i>       | <b>1977</b> | Etats-Unis      | <b>NR</b>    |
| <i>Demirhindi</i>    | <b>1981</b> | <i>Turquie</i>  | <b>4</b>     |
| <i>Mousa</i>         | <b>1986</b> | <i>Koweït</i>   | <b>29</b>    |
| <i>Yurdakul</i>      | <b>1988</b> | <i>Turquie</i>  | <b>19</b>    |
| <i>Jankowski</i>     | <b>1992</b> | Ecosse          | <b>15</b>    |
| <i>Ek</i>            | <b>1993</b> | <i>Suède</i>    | <b>8</b>     |
| <i>Crespo</i>        | <b>1993</b> | <i>Portugal</i> | <b>29</b>    |
| <i>Nakae</i>         | <b>1993</b> | <i>Japon</i>    | <b>16750</b> |
| <i>Assaad-Khalil</i> | <b>1996</b> | <i>Egypte</i>   | <b>274</b>   |
| <i>Zouboulis</i>     | <b>1997</b> | Allemagne       | <b>49</b>    |
| <i>Davatchi</i>      | <b>1997</b> | <i>Iran</i>     | <b>3443</b>  |
| <i>Al-Dalaan</i>     | <b>1997</b> | <i>Arab.</i>    | <b>2</b>     |
| <i>Sanchez</i>       | <b>1998</b> | Espagne         | <b>30</b>    |
| <i>Idil</i>          | <b>2002</b> | <i>Turquie</i>  | <b>16</b>    |

| 1 <sup>er</sup>  | Année       | Pays                       | Nb.        |
|------------------|-------------|----------------------------|------------|
| <i>Jaber</i>     | <b>2002</b> | <i>Israël</i>              | <b>6</b>   |
| <i>Azizlerli</i> | <b>2003</b> | <i>Turquie</i>             | <b>101</b> |
| <i>Al-Rawi</i>   | <b>2003</b> | <i>Irak</i>                | <b>6</b>   |
| <i>Cakir</i>     | <b>2004</b> | <i>Turquie</i>             | <b>1</b>   |
| <i>Papoutsis</i> | <b>2006</b> | <i>Germany</i>             | <b>165</b> |
| <i>Salvarani</i> | <b>2007</b> | <i>Italie</i>              | <b>18</b>  |
| <i>Krause</i>    | <b>2007</b> | <i>Israël</i>              | <b>112</b> |
| <i>Davatchi</i>  | <b>2007</b> | <i>Iran</i>                | <b>7</b>   |
| <i>Mahr</i>      | <b>2008</b> | <i>France</i>              | <b>79</b>  |
| <i>Calamia</i>   | <b>2009</b> | Etats-Unis                 | <b>5</b>   |
| <i>Seyahi</i>    | <b>2010</b> | <i>Turquie</i>             | <b>4</b>   |
| <i>Klein</i>     | <b>2010</b> | <i>Israël</i>              | <b>2</b>   |
| <i>Cakir</i>     | <b>2012</b> | <i>Turquie</i>             | <b>3</b>   |
| <i>Deligny</i>   | <b>2012</b> | <i>France (Martinique)</i> | <b>28</b>  |
| <i>Mohammad</i>  | <b>2013</b> | <i>Suède</i>               | <b>40</b>  |
| <i>Olivieri</i>  | <b>2013</b> | <i>Italie</i>              | <b>11</b>  |

# “Méta-Epidémiologie” de la MB

Estimations “poolées” de prévalence (par 100.000 habitants)

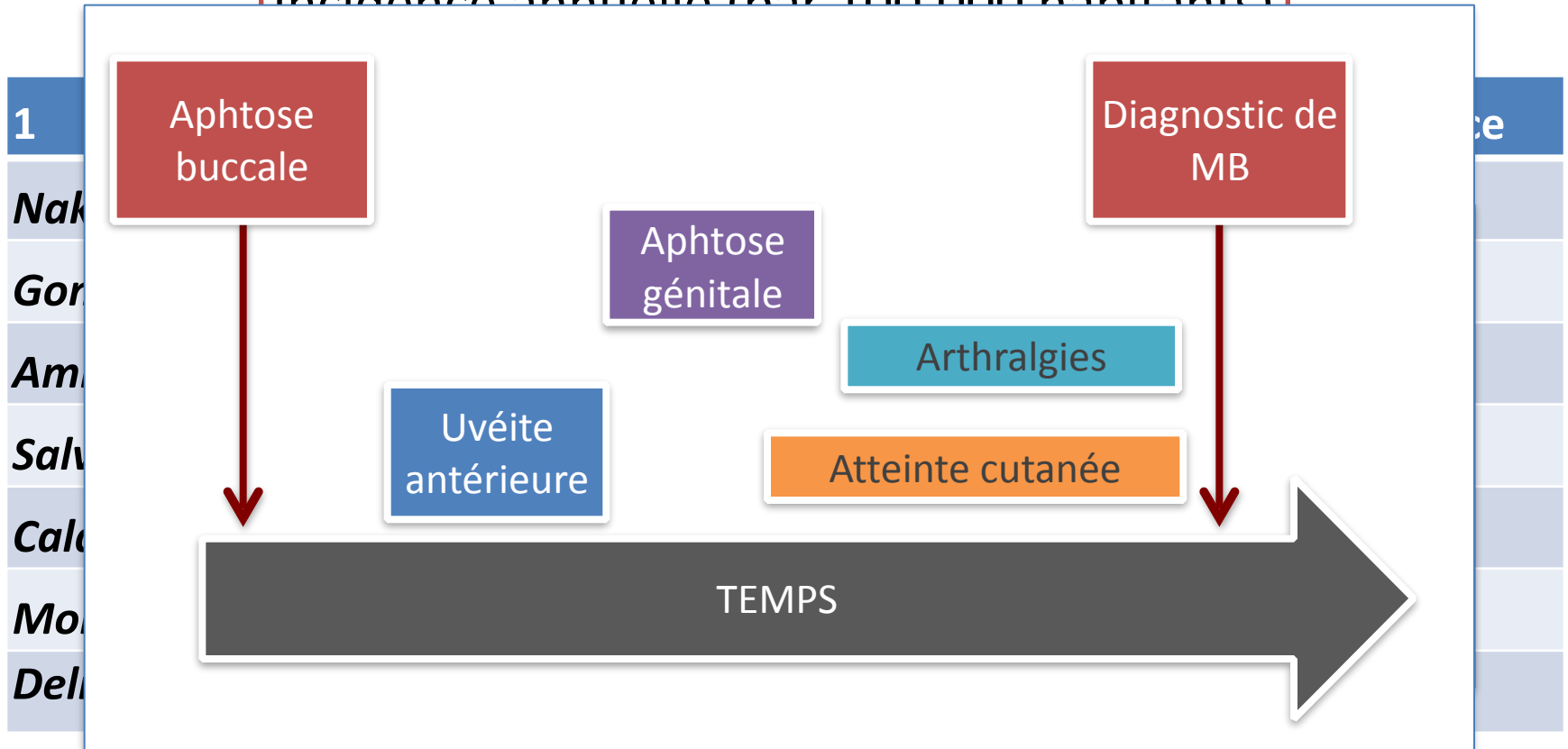
|                                     | No. of studies | Prevalence (95% CI) |
|-------------------------------------|----------------|---------------------|
| <i>Toutes les études</i>            | <b>31</b>      | <b>46 (26–80)</b>   |
| <i>Par zone géographique</i>        |                |                     |
| <i>Turquie</i>                      | <b>7</b>       | <b>162 (78–336)</b> |
| <i>Afrique du Nord/Moyen Orient</i> | <b>8</b>       | <b>32 (14–72)</b>   |
| <i>Asie</i>                         | <b>2</b>       | <b>9 (4–20)</b>     |
| <i>Europe du Sud</i>                | <b>5</b>       | <b>7 (3–12)</b>     |
| <i>Europe du Nord</i>               | <b>7</b>       | <b>2 (1–4)</b>      |
| <i>Amerique/Iles Caraïbes</i>       | <b>2</b>       | <b>7 (5–9)</b>      |
| <i>Par critères classification</i>  |                |                     |
| <i>International Study Group</i>    | <b>18</b>      | <b>46 (23–92)</b>   |
| <i>Autres critères</i>              | <b>13</b>      | <b>45 (18–114)</b>  |
| <i>Par méthode d'étude</i>          |                |                     |
| <i>Etudes de recensement</i>        | <b>19</b>      | <b>5 (4–8)</b>      |
| <i>Etudes d'échantillonnage</i>     | <b>12</b>      | <b>117 (65–209)</b> |
| <i>Par année de publication</i>     |                |                     |
| <i>1974–1993</i>                    | <b>9</b>       | <b>49 (14–72)</b>   |
| <i>1994–2006</i>                    | <b>11</b>      | <b>66 (27–165)</b>  |
| <i>2007–2013</i>                    | <b>11</b>      | <b>18 (9–36)</b>    |

Classification et Epidémiologie de la maladie de Behçet

# **INCIDENCE**

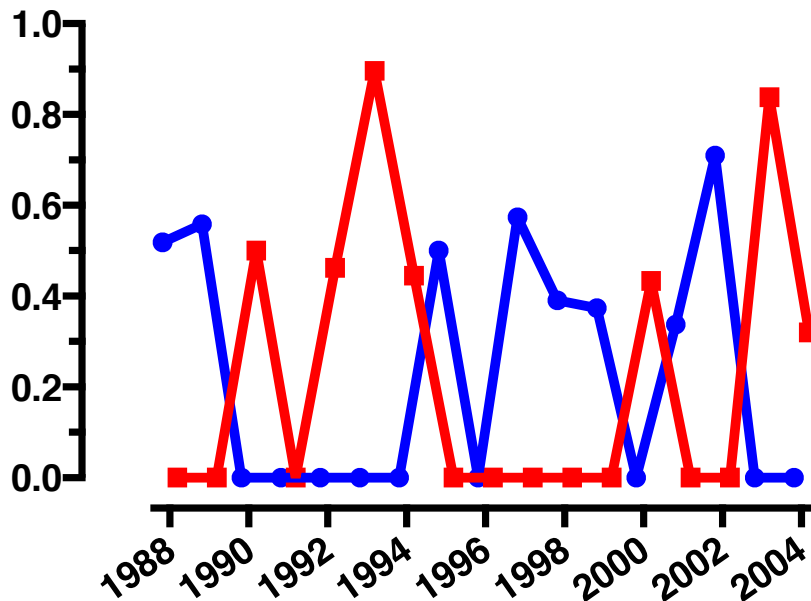
# Enquêtes d'incidence

Incidence annuelle (par 100 000 habitants)



# Incidence de MB : En diminution ?

## Italie (Reggio Emilia)



## Japon (pays entier)

| Année | Incidence annuelle |
|-------|--------------------|
| 1984  | 0,89/100.000       |
| 1990  | 0,75/100.000       |

Salvarani et al. Arthritis Rheum 2003  
Nakae et al. In: Behçet's Disease 1993

# Incidence de la Maladie de Behçet à Marrakech (Maroc)

Ha-ou-nou FZ, Essaadouni L.

Service de Médecine interne. CHU Mohammed VI Marrakech. Maroc.





# RÉSULTATS

## 1. Incidence

- Durant la période de l'étude: 115 patients inclus.
- Incidence brute annuelle moyenne: 5,7 pour 100 000 personnes-années.
- Incidence pour les hommes: 7,02 pour 100 000 personnes-années.
- Incidence pour les femmes: 4,41 pour 100 000 personnes-années.

Classification et Epidémiologie de la maladie de Behçet

# **CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES**

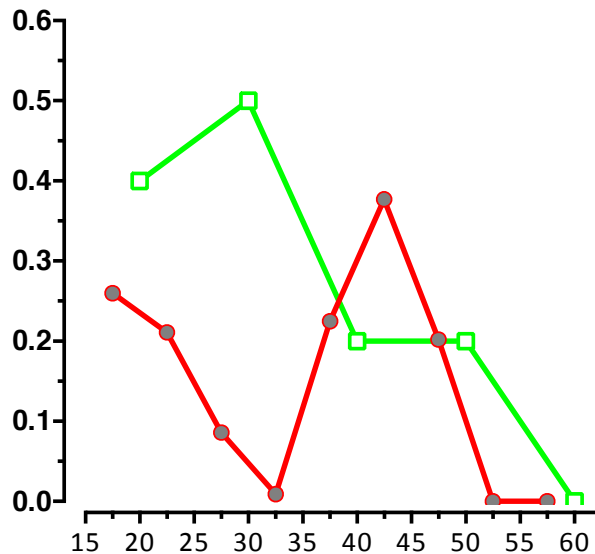
# Sexe et Phénotype de MB

| Variable                     | Number of studies | Number of subjects (positive/total) | Summary statistics (random effects model) |         |
|------------------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|---------|
|                              |                   |                                     | RR (95% CI)                               | P-value |
| Ocular involvement           | 49                | 6455/13 905                         | 1.34 (1.24, 1.45)                         | <0.0001 |
| Oral ulcers                  | 48                | 13541/13 715                        | 1.00 (0.998, 1.001)                       | 0.726   |
| Genital ulcers               | 47                | 10335/13 338                        | 0.92 (0.89, 0.96)                         | <0.0001 |
| Joint involvement            | 46                | 5131/12 621                         | 0.89 (0.83, 0.96)                         | 0.001   |
| Neurological involvement     | 42                | 1087/10 699                         | 1.12 (0.97, 1.29)                         | 0.123   |
| Gastrointestinal involvement | 36                | 1055/11 298                         | 0.95 (0.79, 1.15)                         | 0.597   |
| Skin involvement             | 36                | 4963/6819                           | 1.02 (0.96, 1.08)                         | 0.508   |
| Folliculitis                 | 15                | 1338/4334                           | 1.26 (1.09, 1.46)                         | 0.002   |
| Papulopustular lesions       | 13                | 2441/6455                           | 1.25 (1.19, 1.32)                         | <0.0001 |
| Erythema nodosum             | 22                | 4819/8995                           | 0.86 (0.79, 0.94)                         | 0.001   |
| Pathergy test                | 21                | 3221/6 193                          | 1.14 (1.05, 1.23)                         | 0.002   |
| Vascular involvement         | 28                | 988/10 505                          | 2.27 (1.75, 2.93)                         | <0.0001 |
| Deep venous thrombosis       | 24                | 767/4210                            | 2.16 (1.75, 2.67)                         | <0.0001 |
| Superficial thrombophlebitis | 15                | 1081/7715                           | 1.63 (1.05, 2.54)                         | 0.031   |
| Lung involvement             | 15                | 153/4425                            | 1.52 (0.87, 2.65)                         | 0.144   |
| Arterial involvement         | 12                | 105/2061                            | 1.43 (0.79, 2.56)                         | 0.236   |

# Démographie : Age et Sexe

Incidence selon l'âge

Sex ratio



Salvarani et al. Arthritis Rheum 2003  
Mohammad et al. Rheumatology 2013

Classification et Epidémiologie de la maladie de Behçet

# **MALADIE DE BEHÇET & ETHNIE**

# Maladie de Behçet & Ethnie

- Pas de MB chez les immigrants japonais à Hawaii et dans les Etats-Unis contigus

Hirohata et al. Hawaii Med J 1975

Ohno et al. Jpn J Ophthalmol 1979

- Atteinte digestive plus fréquente dans le MB des sujets japonais

Wu et al. World J Gastroenterol 2012

# Maladie de Behçet & Ethnie

## Suède de Sud

|                    | Nb. | Prévalence*<br>(IC à 95%) |
|--------------------|-----|---------------------------|
| Population entière | 40  | 4,9 (3,4-6,5)             |
| Origine suédoise   | 12  | 2,0 (0,9-31)              |
| Orig. non-suédoise | 28  | 13,6 (8,5-18,6)           |

## Berlin Ouest (Allemagne)

|                    | Nb. de cas | Prévalence* |
|--------------------|------------|-------------|
| Population entière | 165        | 4,87        |
| Allemands          | 43         | 1,47        |
| Orig. hors         | 122        | 26,60       |
| Turcs              | 91         | 77,37       |

\*Prévalence (pour 100.000)

# Maladie de Behçet & Ethnie

Dépt. de Seine-St-Denis, 2004

| Origine ethnique        | Cas, n | Population, n | Prévalence (IC à 95%) |
|-------------------------|--------|---------------|-----------------------|
| Europe                  | 19     | 814.091       | 2,4 (0,6–7,2)         |
| Afrique du Nord         | 43     | 120.590       | 35,0 (24,4–48,7)      |
| Asie (incluant Turquie) | 11     | 51.511        | 17,9 (10,7–27,2)      |
| Afrique sub-saharienne  | 3      | 51.532        | 5,4 (2,2–11,7)        |
| DOM/TOM                 | 3      | 48.524        | 7,0 (2,8–14,4)        |
| Tous                    | 79     | 1.094.412     | 7,2 (3,5–14,4)        |

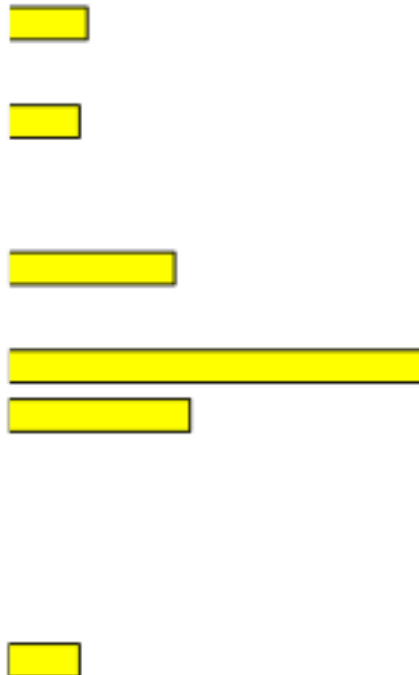
Prévalence (par 100.000) en fonction de l'âge de migration en France (pour les sous-groupes de personnes d'Afrique du Nord et d'origine asiatique) :

- Nés en France : 28,7 (IC 95%: 19,4–40,5)
- Age lors migration 0–14 ans : 19,8 (IC 95%: 12,2–29,7)
- Age lors migration 15–34 ans : 19,2 (IC 95% : 12,2–29,7)

# Phénotype de MB & Ethnie

| <b>1<sup>er</sup><br/>(année)</b> | <b>Pays</b>                  | <b>Nb. de<br/>cas</b> | <b>Ethnies</b>                                            | <b>Observations</b>                                                                   |
|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Wechsler<br/>(1988)</b>        | <b>France</b>                | <b>196</b>            | <b>Hommes français vs.<br/>Nord-africains</b>             | <b><i>Pas de différence significative</i></b>                                         |
| <b>Zouboulis<br/>(1997)</b>       | <b>Allemagne</b>             | <b>196</b>            | <b>Allemands vs. autres<br/>(surtout turcs)</b>           | <b><i>Turcs : plus d'atteinte oculaire</i></b>                                        |
| <b>Muhaya<br/>(2000)</b>          | <b>Japon,<br/>Analeterre</b> | <b>54</b>             | <b>Japonais vs.<br/>Britanniques</b>                      | <b><i>Japonais : plus d'uvéïtes</i></b>                                               |
| <b>Krause (2001)</b>              | <b>Israël</b>                | <b>100</b>            | <b>Juifs vs. Arabes</b>                                   | <b><i>Arabes : atteinte oculaire plus<br/>sévère</i></b>                              |
| <b>Kötter (2004)</b>              | <b>Allemagne</b>             | <b>65</b>             | <b>Turcs vs. Allemands</b>                                | <b><i>Pas de différence significative</i></b>                                         |
| <b>Rozenbaum<br/>(2007)</b>       | <b>Israël</b>                | <b>53</b>             | <b>Arabes vs. Druzes</b>                                  | <b><i>Arabes : plus d'uvéïtes, TVP, atteinte<br/>SNC, globalement plus sévère</i></b> |
| <b>Mahr (2008)</b>                | <b>France</b>                | <b>79</b>             | <b>Européens vs. non-<br/>Européens</b>                   | <b><i>Pas de différence significative</i></b>                                         |
| <b>Mohammad<br/>(2012)</b>        | <b>Suède</b>                 | <b>40</b>             | <b>Suédois vs. non-Suédois</b>                            | <b><i>Pas de différence significative</i></b>                                         |
| <b>Savey (2014)</b>               | <b>France</b>                | <b>769</b>            | <b>Nord-Africains/<br/>Subsahariens vs.<br/>Européens</b> | <b><i>Non-Européens : plus d'atteinte SNC,<br/>hommes, présence HLA-B51</i></b>       |

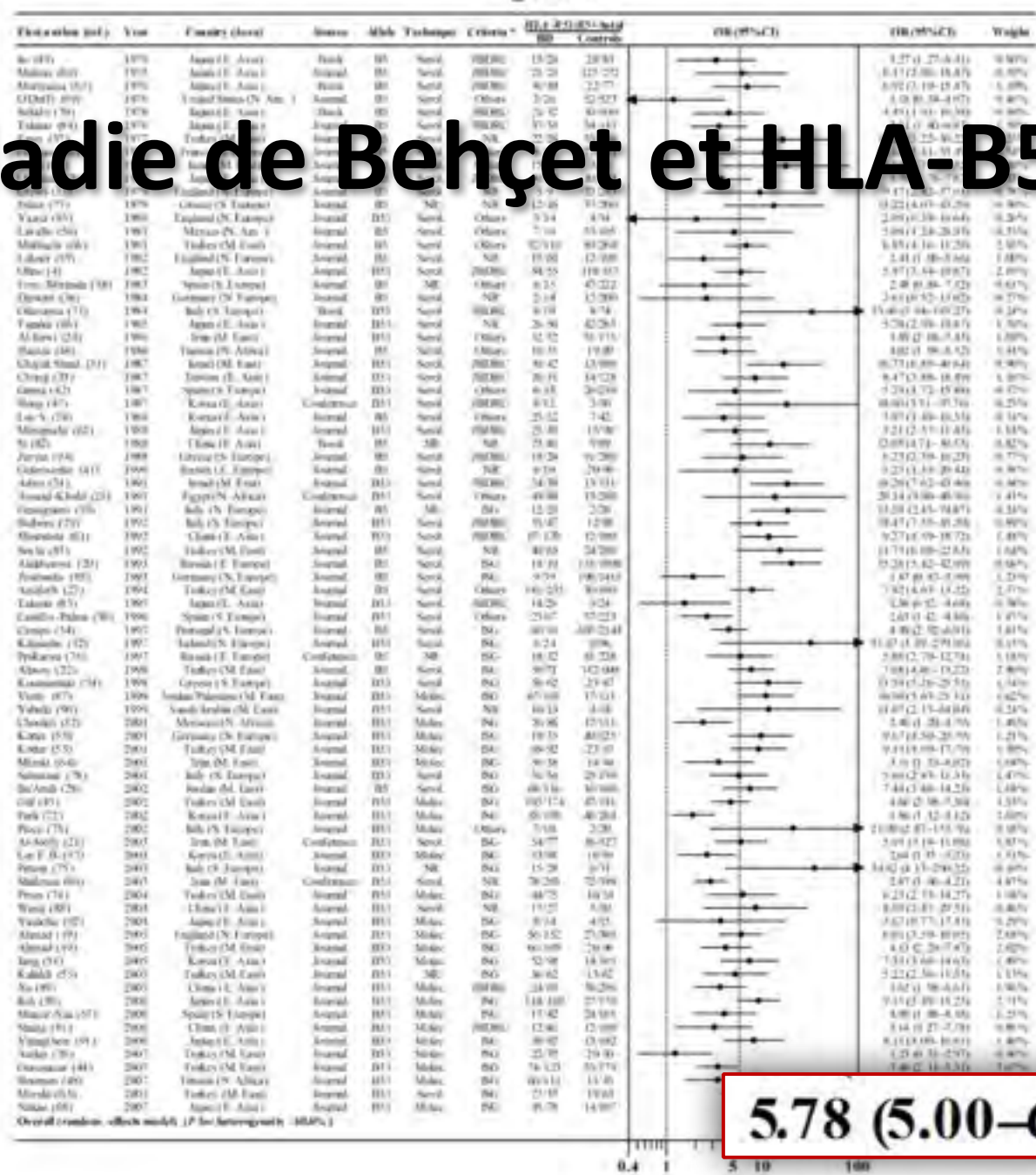
# Phénotype de MB & Ethnie



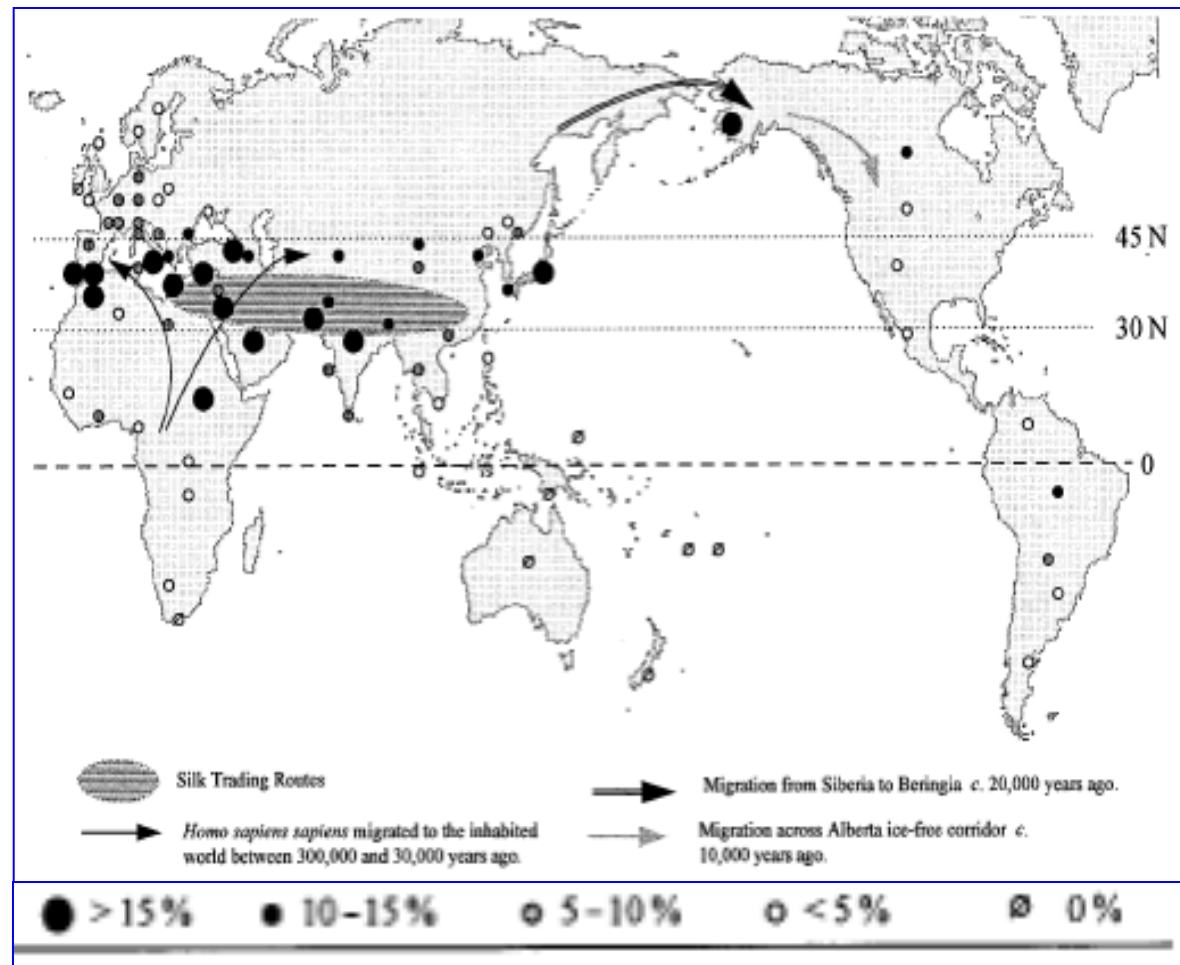
Classification et Epidémiologie de la maladie de Behçet

# **MALADIE DE BEHÇET & GÉNÉTIQUE**

# Maladie de Behçet et HLA-B5/51



# Maladie de Behçet et HLA-B5/51



# Maladie de Behçet et HLA-B5/51

| Sous-groupes                 | Nb. de    | Prévalence poolée de |              | OR (IC à 95%)            | I <sup>2</sup> |
|------------------------------|-----------|----------------------|--------------|--------------------------|----------------|
|                              |           | Cas                  | Témoins      |                          |                |
| <b>Tous</b>                  | <b>79</b> | <b>57,3%</b>         | <b>18,0%</b> | <b>5,85 (5,07–6,75)</b>  | <b>60,1</b>    |
| <b>Par zone géographique</b> |           |                      |              |                          |                |
| <b>Asie de l'Est</b>         | <b>24</b> | <b>55,3%</b>         | <b>19,1%</b> | <b>5,35 (4,29–6,67)</b>  | <b>49,6</b>    |
| <b>M. Orient/Afrique du</b>  | <b>27</b> | <b>63,5%</b>         | <b>21,7%</b> | <b>6,25 (4,87–8,03)</b>  | <b>70,4</b>    |
| <b>Europe du Sud</b>         | <b>15</b> | <b>60,6%</b>         | <b>16,8%</b> | <b>7,20 (4,89–10,62)</b> | <b>57,2</b>    |
| <b>Europe du Nord et de</b>  | <b>11</b> | <b>39,0%</b>         | <b>11,2%</b> | <b>5,31 (3,35–8,40)</b>  | <b>55,6</b>    |
| <b>Amerique du Nord</b>      |           | <b>34,2%</b>         | <b>18,0%</b> | <b>2,35 (0,56–9,82)</b>  | <b>57,0</b>    |

# **MB : Autres gènes de susceptibilité**

- HLA-A et HLA-C
- IL-10
- IL-23R
- CCR1
- STAT4
- KIRC4
- Autres
- Interaction épistatique entre HLA-B51 et ERAP1

# Syndromes de chevauchement

Rhumatisme axial  
HLA-B27  
Atteinte digestive

Maladie  
de

Behçet  
Spondyl

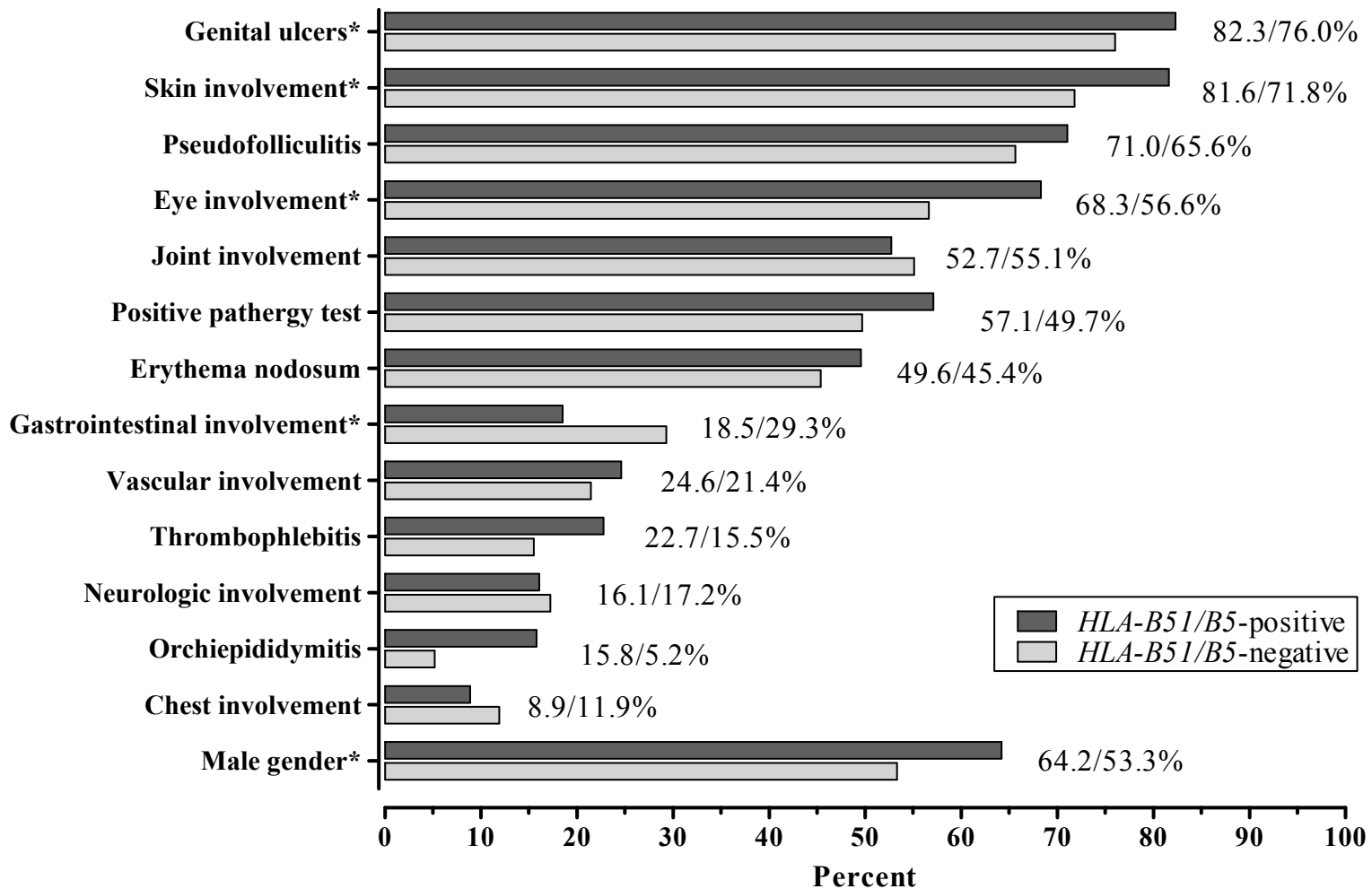
Maladie  
de  
Crohn  
arthrite  
ankylos  
ante

Psoriasis

Aphthose bipolaire  
Uvéite antérieure

Aphthose buccale  
Uvéite antérieure

# Maladie de Behçet et HLA-B5/51



Classification et Epidémiologie de la maladie de Behçet

# **FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX**

# MB & Facteurs infectieux

- Mauvaise hygiène buccale  
*Celenligil-Nazliel et al. J Periodontol 1999*  
*Mumcu et al. Rheumatology (Oxford) 2004*  
*Akman et al. J Clin Periodontol 2007*
- Virus :
  - Virus Herpes simplex type 1
  - Virus Epstein Barr
  - Virus Varicella zona
  - Erythrovirus B19
  - Virus des hépatites
- Bactéries :
  - Streptococcus sanguis
  - Saccharomyces cerevisiae
  - Helicobacter pylori

- Trop peu d'études
- A reproduire ou non-confirmées

# MB & Facteurs non-infectieux

- Tabagisme : Effet sur le phénotype de MB

*Ersoy et al. World J Gastroenterol 2007*

*Ozer et al. Clin Exp Rheumatol 2012*

- Carence en vitamine D

*Hamzaoui et al. Clin Exp Rheumatol 2010*

*Karatay et al. Clinics (Sao Paulo) 2011*

- Taux sériques de sélénium

*Delilbasi et al. Biol Trace Elem Res 1991*

*Esalatmanesh et al. Int J Rheum Dis 2011*

*Kose K et al. Tohoku J Exp Med 1995*

- Facteurs socio-économiques ?

- Autres ?

- Trop peu d'études
- A reproduire ou non-confirmées



Merci beaucoup