



Atteintes neurologiques de la maladie de Behçet

Nicolas Noël, MD, PhD

Journée Maladie de Behçet

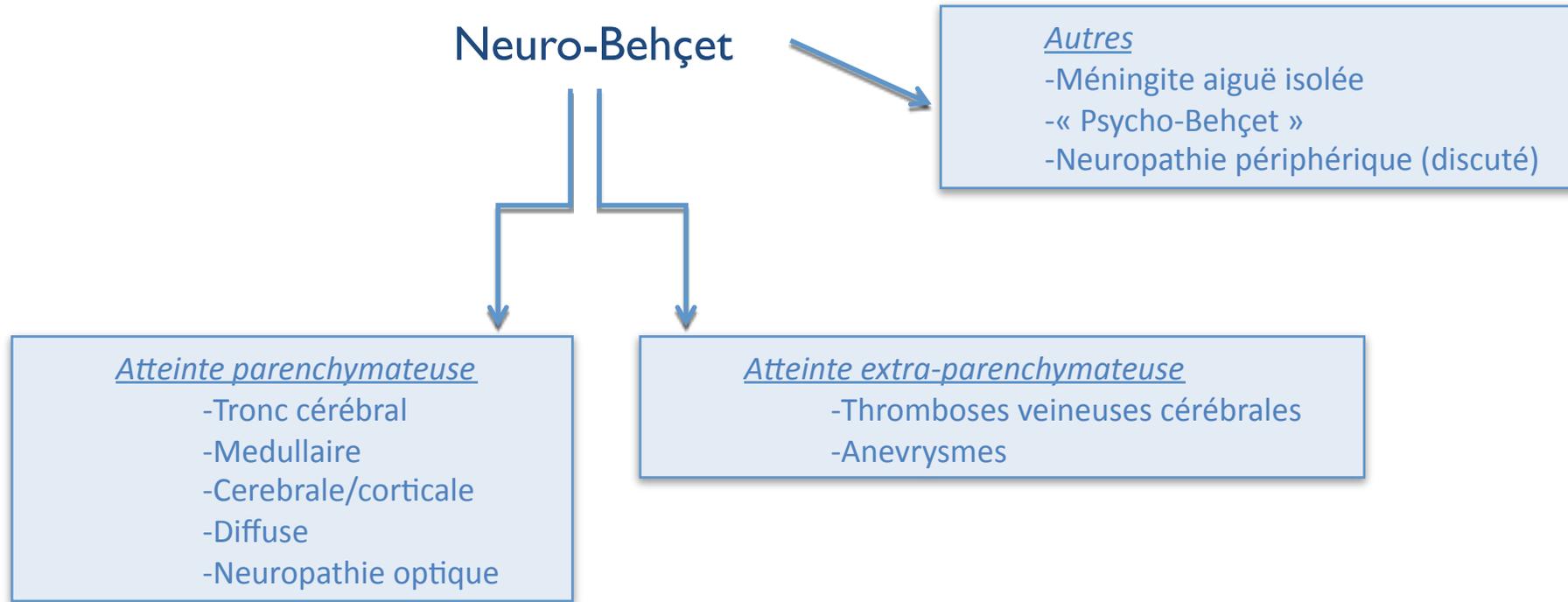
SMHP, 16 Janvier 2015

- Définitions
- Epidémiologie
- Présentations cliniques et paracliniques
- Evolution et facteurs pronostiques
- Traitement

Recommandations consensuelles internationales pour le Diagnostic de Neuro-Behçet (NB)

- **NB défini**
 - Critères de maladie de Behçet
 - Syndrome neurologique OBJECTIF reconnu comme causé par la MB
 - AVEC anomalies caractéristiques à l'imagerie ou l'analyse du LCS
- **NB probable**
 - Syndrome neurologique objectif + manifestations systémiques de MB ne répondant pas aux critères internationaux
 - Syndrome neurologique non caractéristique chez un patient avec une MB définie

Neuro-Behçet



Taux de mortalité élevé (4-11%)

Délai d'installation de l'état de dépendance: 10 ans

Kalra S et al. *J Neurol* 2014. 261:1662-76

Al-Araji A et al. *Lancet Neurol* 2009;8:192-204

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

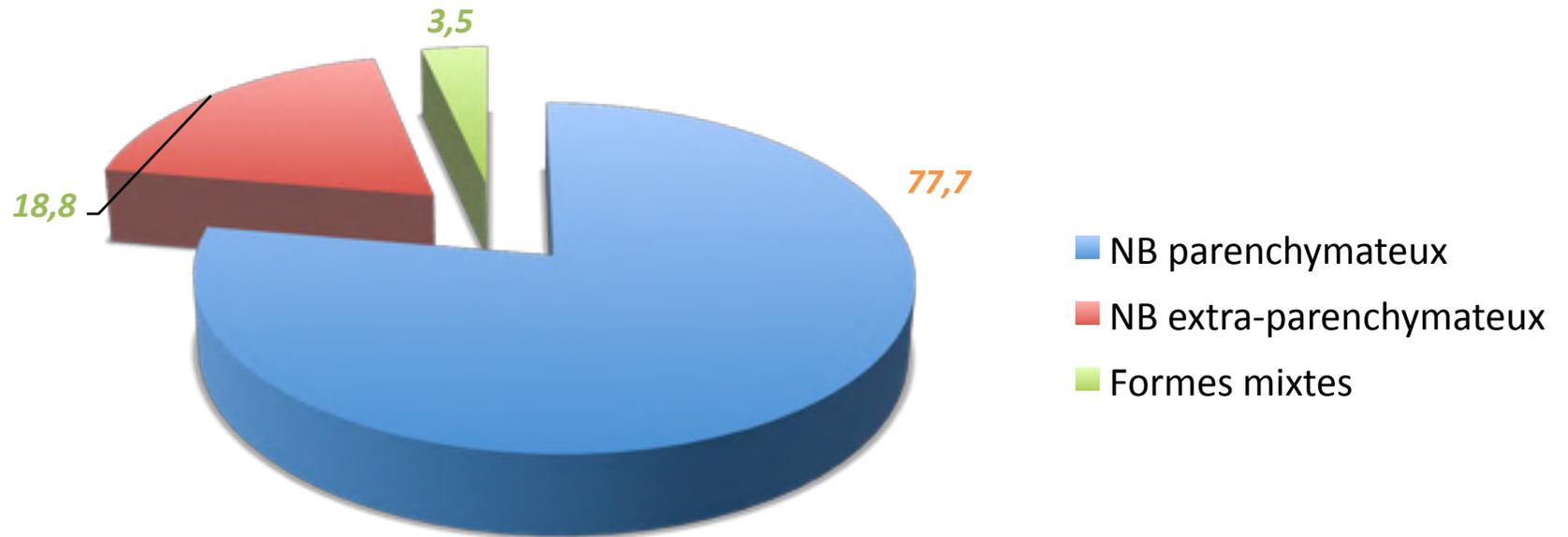
Akman-Demir G et al. *Brain* 1999;122:2183-94

Kidd D et al. *Brain* 1999;122:2183-94

- Définitions
- Epidémiologie
- Présentations cliniques et paracliniques
- Evolution et facteurs pronostiques
- Traitement

Neuro-Behçet

5.3-59% des patients



Hommes: 50-83%

Age au diagnostic: 37 (30-46) ans

Durée d'évolution: 2.5-6.5 ans

Formes inaugurales: 3-33%

- Définitions
- Epidémiologie
- Présentations cliniques et paracliniques
- Evolution et facteurs pronostiques
- Traitement

NB parenchymateux: formes cliniques

Poussées

60-70% des cas

Céphalées
Fièvre
Rhombencéphalite

Formes progressives
primaires

30-40% des cas

Troubles sphinctériens
Mouvements anormaux
Troubles du comportement

Formes progressives
secondaires

Caracteristiques des patients étudiés (n=115)

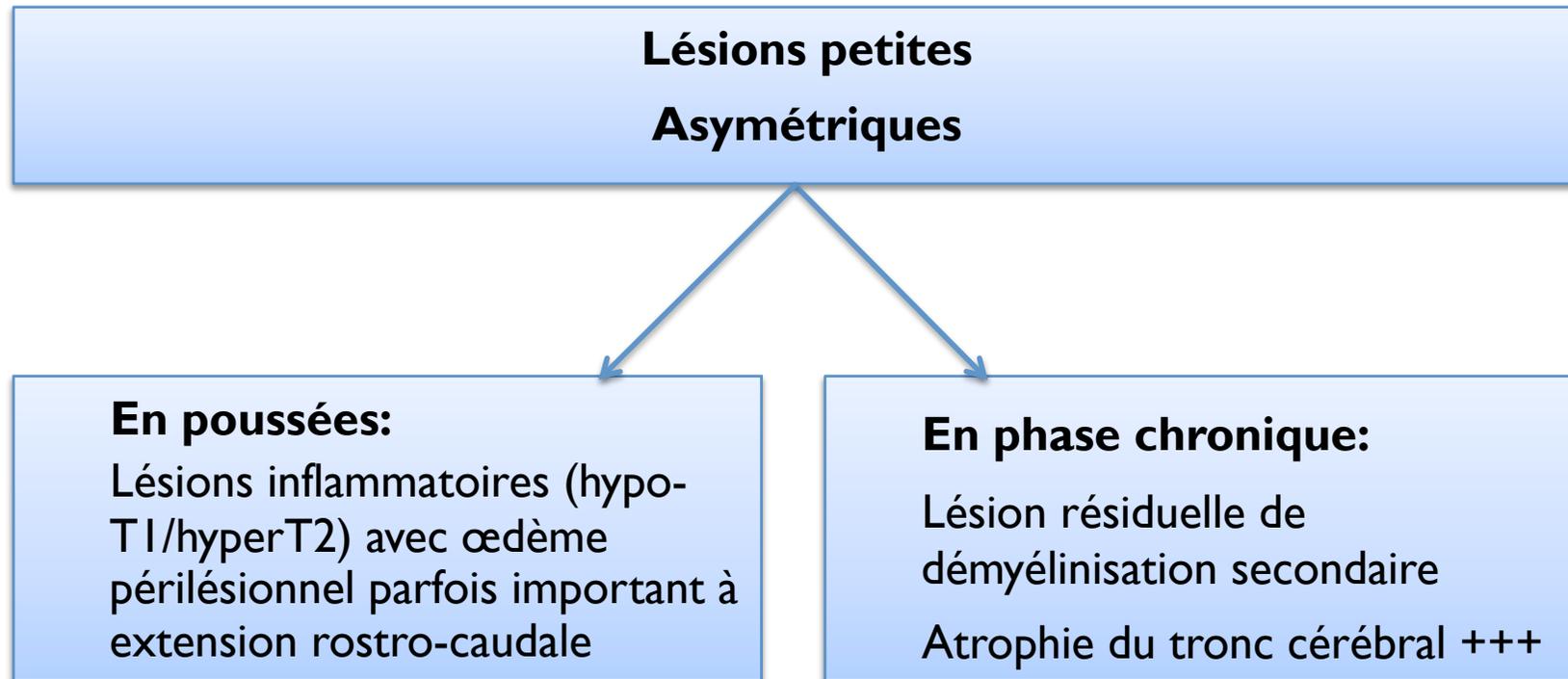
Hommes (n, %)	65 (57)
Age au diagnostic de MB (ans)	33.7 [23.9-42.6]
Age neuro-MB (ans)	37 [30-46]
Céphalées (n,%)	71 (62)
Hemi/paraparesie (n,%)	59 (51)
Troubles sensitifs (n,%)	30 (26)
Symptômes cérébelleux (n,%)	28 (24)
Ataxie (n,%)	30 (26)
Troubles sphinctériens (n,%)	21 (18)
Coma (n,%)	7 (6)
Meningite (n,%)	67 (59)
Rankin initial ≥ 3	46 (40)
Données en médiane [IQR] ou n (%).	

- Neuro-Behçet: condition sévère
- Présentation aiguë: 78 patients (68%)
- Présentation subaiguë: 37 patients (32%)

Echelle de RANKIN modifiée

Valeur	Symptomes
0	Aucun symptome
1	Pas d'incapacité en dehors des symptomes : activités et autonomie conservées
2	Handicap faible : incapable d'assurer les activités habituelles mais autonomie
3	Handicap modéré : besoin d'aide mais marche possible sans assistance
4	Handicap modérément sévère : marche et gestes quotidiens impossibles sans aide
5	Handicap majeur : alitement permanent, incontinence et soins de nursing permanent

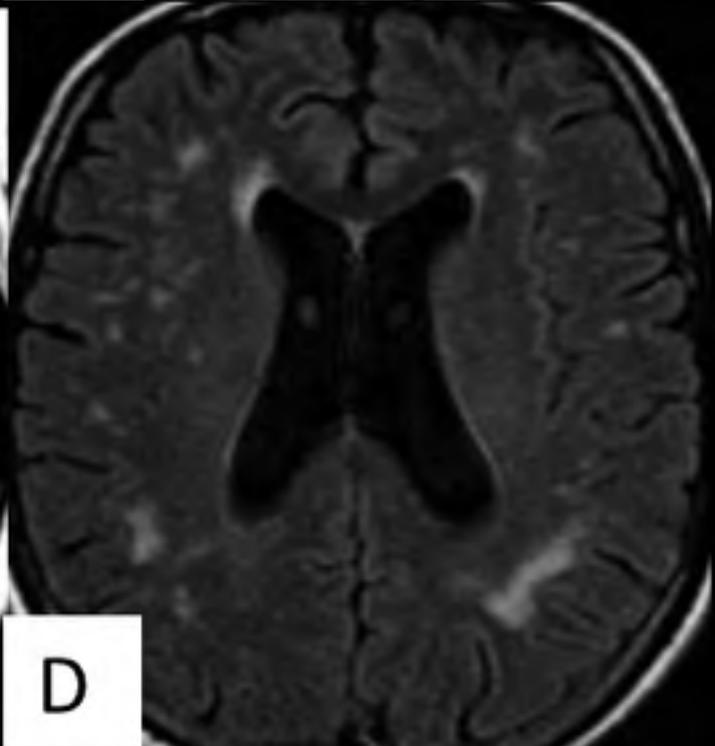
Données morphologiques (IRM+++)



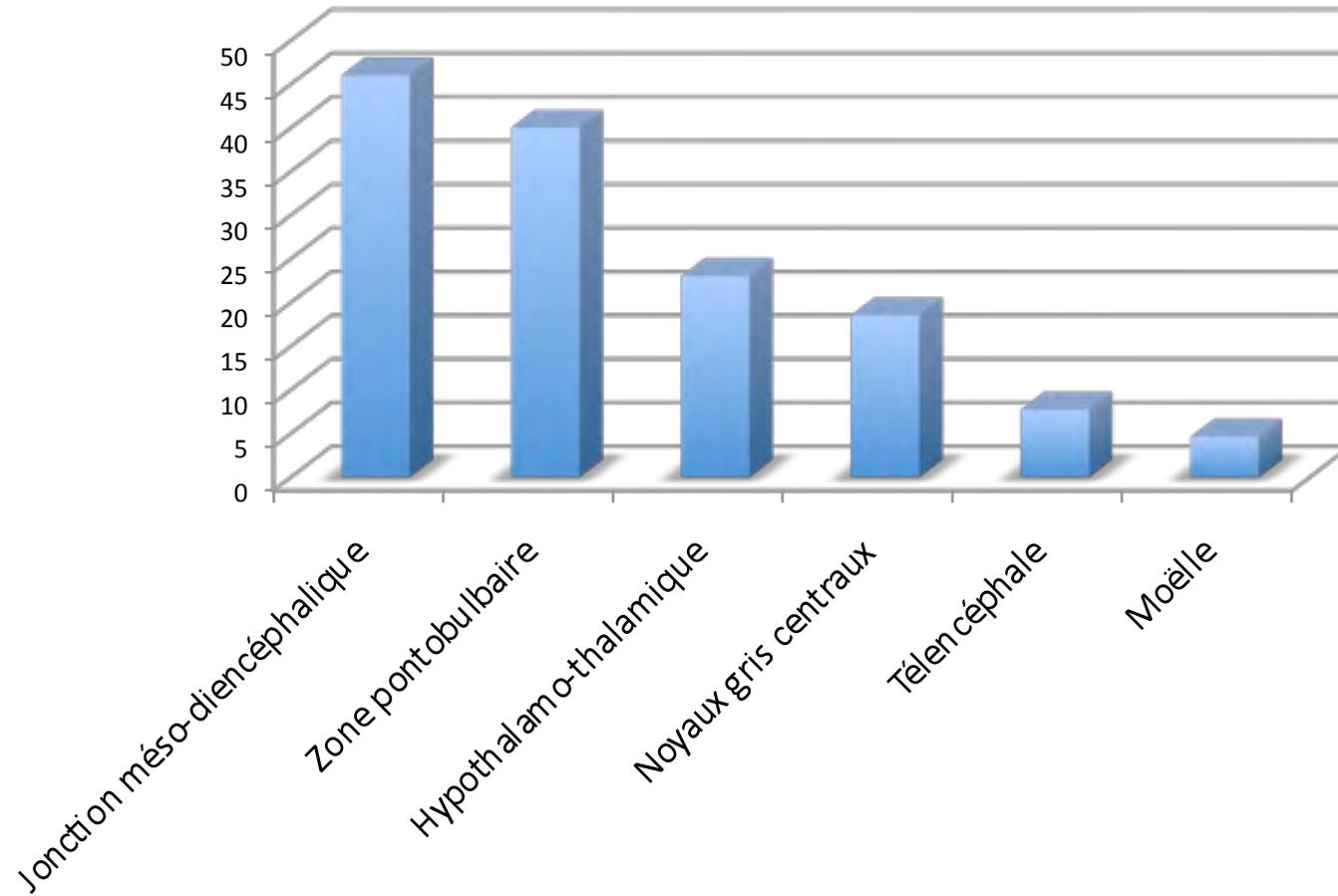
Siva A et al. *J Neurol* 2001;248:95-103

Akman-Demir G et al. *Neuroradiology* 2003;45:851-9

Gerber S et al. *Neuroradiology* 1996;38:761-8

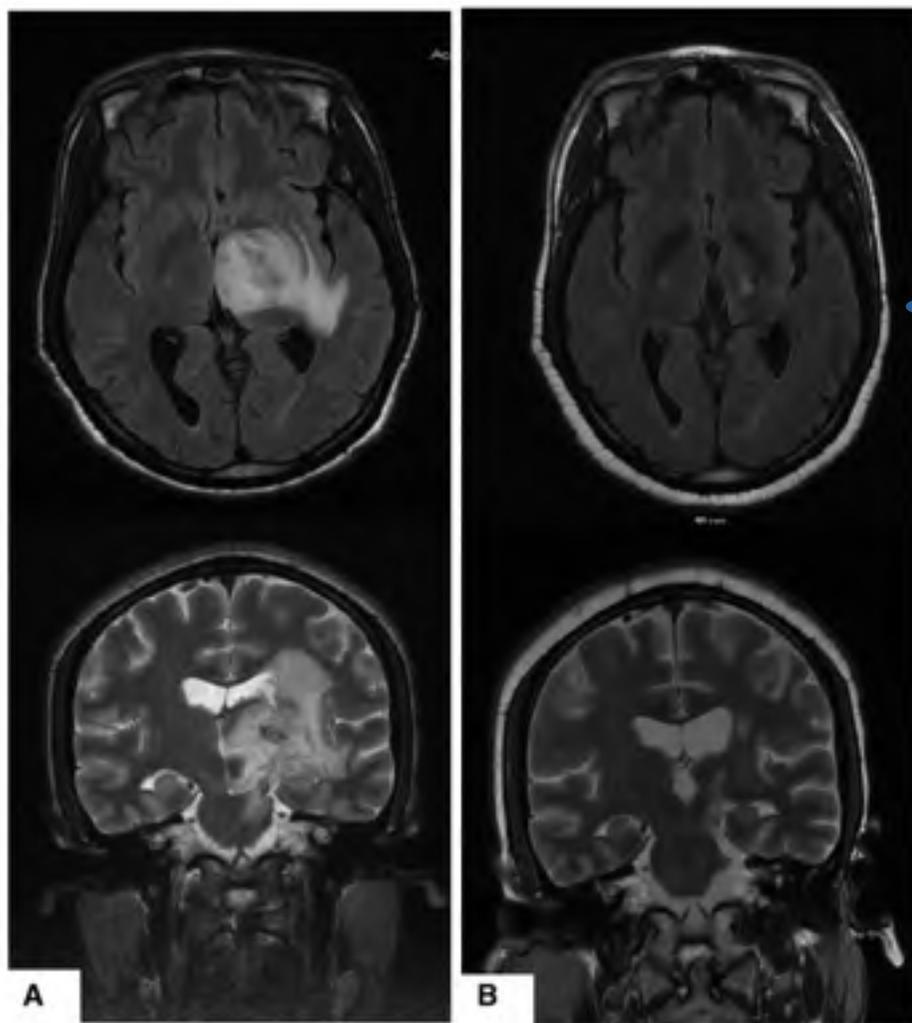


Données IRM du neuro-Behçet parenchymateux

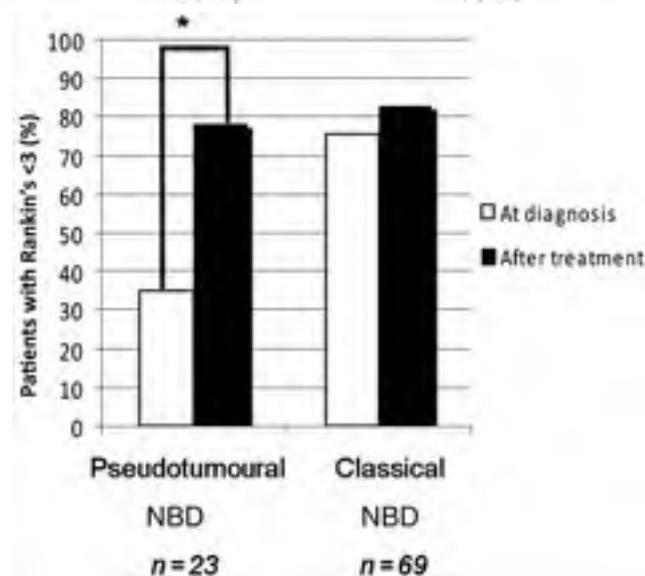


Pseudotumoural presentation of neuro-Behçet's disease: case series and review of literature

Nicolas Noel¹, Marie Hutié¹, Bertrand Wechsler¹, Stéphane Vignes¹, Du Le Thi Huong-Boutin¹, Zahir Amoura¹, Didier Dormont², Véronique Delcey³, Marc Polivka⁴, Patrice Cacoub¹ and David Saadoun¹



Patient characteristics	Pseudotumoural NBD (n = 23)	Classical NBD (n = 69)	P
Neurological manifestations			
Headache, n (%)	17 (73.9)	44 (63.6)	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			
Capulo-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



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%)	

Clinical characteristics and course of spinal cord involvement in Behçet's disease

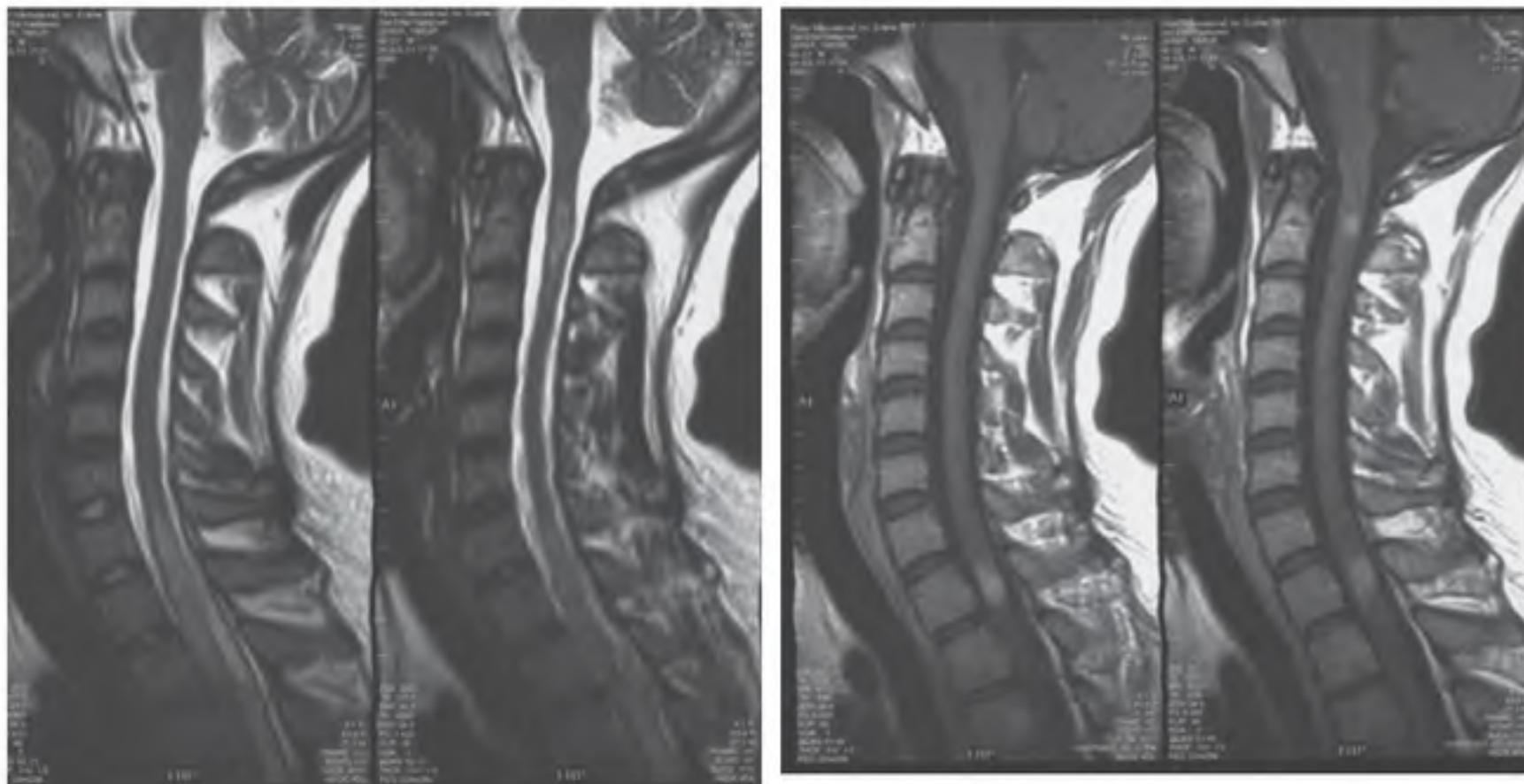


Figure 1 Left: T 2 weighted sagittal spinal MRI sections show cervical and dorsal hyperintense lesions causing mild expansion of the spinal cord. (Case 23) Right: Gadolinium-T1 weighted images show partial enhancement.

NB extra-parenchymateux

- **Thromboses veineuses cérébrales: 10 à 30% des manifestations neurologiques**
- Symptômes d'HTIC, céphalées (70-97%)
- Œdème papillaire, atteinte visuelle (60%)
- Syndromes neurologiques focaux (12-20%)

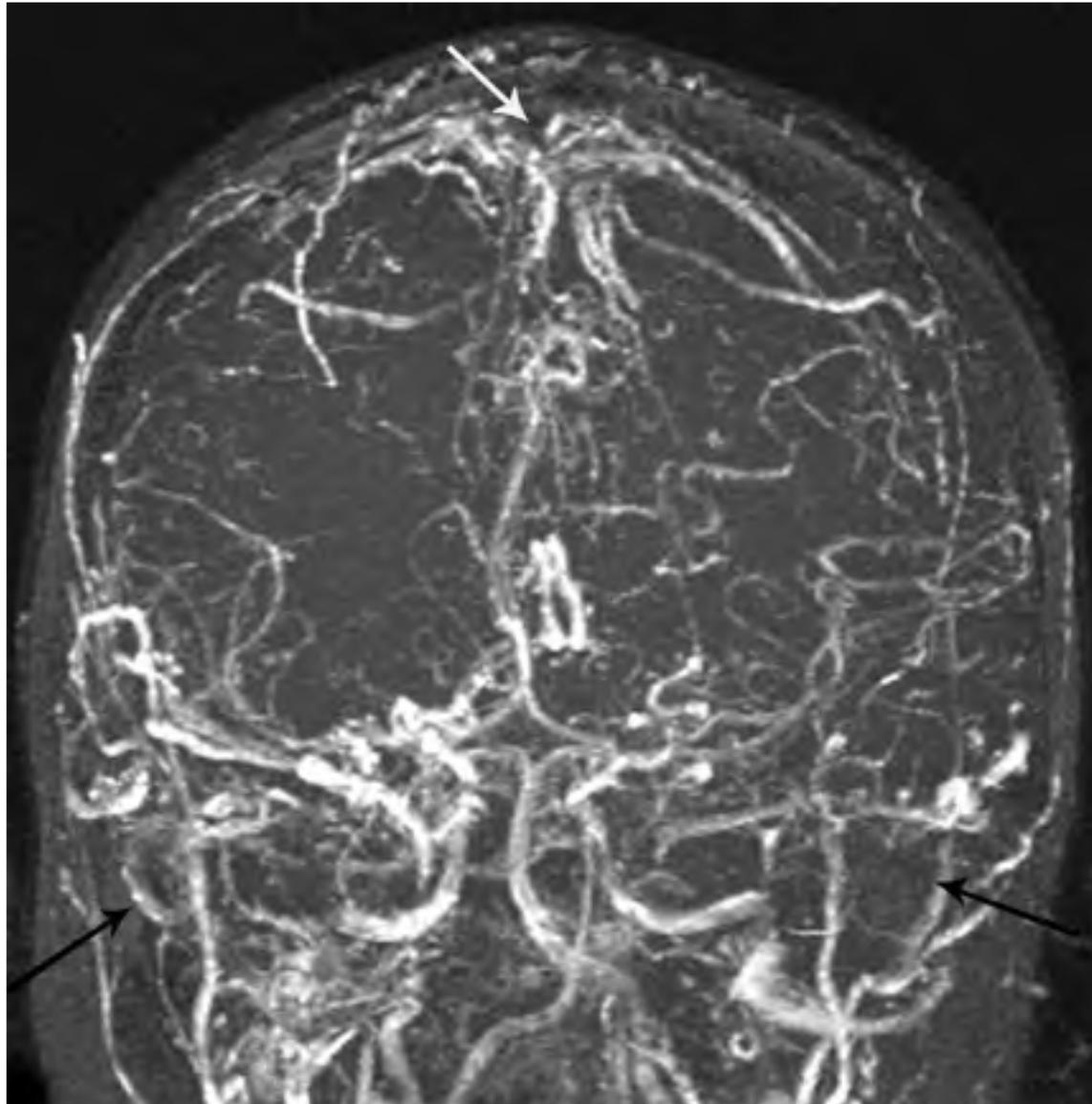
- Sinus sagittal supérieur +++ (65%)
- Sinus transverse (60%)

- **Atteintes artérielles rares (0-12.5%)**
- Occlusion des carotides et vertébrales
- Anévrysmes

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

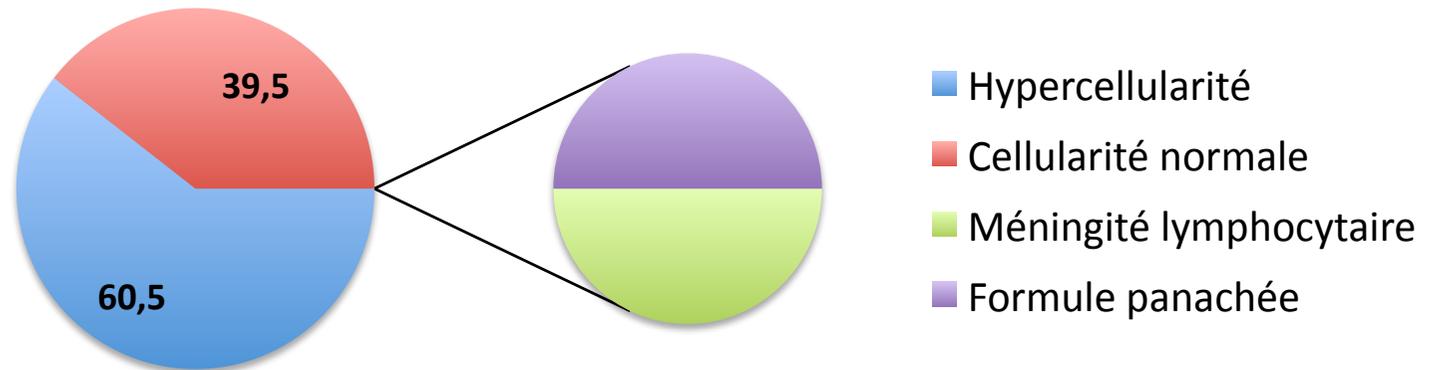
- **Neuro-psycho-Behçet**
 - Symptômatologie psychiatrique associée?
 - 30% des cas de NB
 - Indifférence/apathie
 - Euphorie/désinhibition
 - Psychose?
 - Parfois sans atteinte IRM ou méningée...
- **NORB**
 - 0.6-2% des situations
 - Interrogatoire rigoureux (!!! SEP et anti-TNF !!!)
- **Neuropathie périphérique**
 - Discuté

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

Données du LCR

NB parenchymateux: méningite associée inconstante (60%)



Rôle de la mesure de l'IL6 du LCS?

NB extra-parenchymateux: hyperpression du LCR

Diagnostiques différentiels du NB

Sclérose en plaque

**Démyélinisation
SB périventriculaire**

Lupus-Gougerot

**Territoires artériels
Auto-immunité**

Sarcoïdose

Signes systémiques

Lésions infectieuses

**Contexte
Signes systémiques**

Quand penser à un NB?

- **Chez un patient avec un syndrome neurologique**
 - Présentant une aphtose buccale ou génitale récurrente
 - Des uvéites
 - Ou tout autre symptomatologie systémique de MB
- Lorsqu'une **présentation clinique caractéristique** de NB est évocatrice
- Systématiquement, dans le **diagnostic différentiel de SEP** lorsqu'il existe des éléments systémiques

- Définitions
- Epidémiologie
- Présentations cliniques et paracliniques
- Evolution et facteurs pronostiques
- Traitement

Evolution du NB parenchymateux

- **Rechutes surviennent chez 1/3 des patients**
 - Facteurs associés: **HLA B51?**
 - Nombre de poussées préalables
- 25% de dépendance ou décès durant le suivi
- **Mortalité: 10.4% (série Française) vs. 5% global dans la MB** (Saadoun D et al. (Arthritis Rheum 2010))

Facteurs pronostiques (dépendance/décès)

- Méningite aseptique (cellularité?)
- Atteinte parenchymateuse étendue
- ≥ 2 poussées
- État neurologique altéré au diagnostic
- Rechutes sous traitement
- Forme progressive

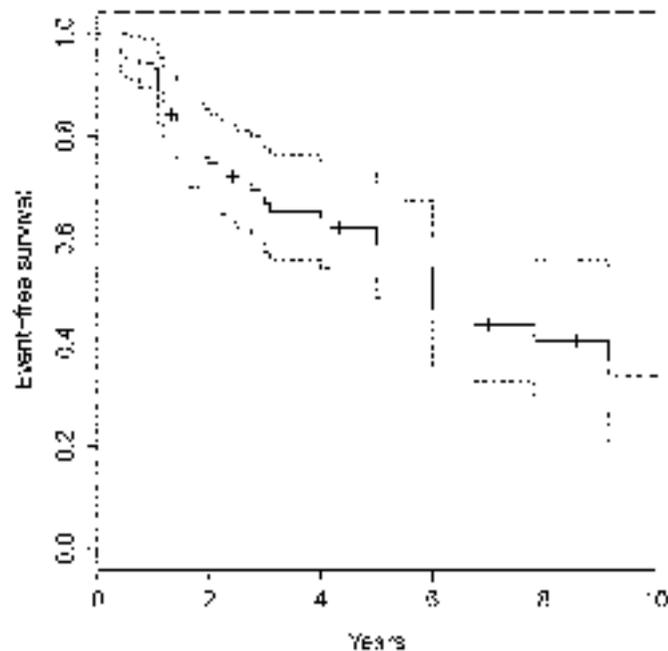
Noel N et al. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1306-14

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

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

Kidd D et al. *Brain* 1999;122:2183-94

Survie globale sans évènement



EFS
1 an: 94%
5 ans: 65%
7 ans: 53%
10 ans: 49%

Analyse univariée (Cox)

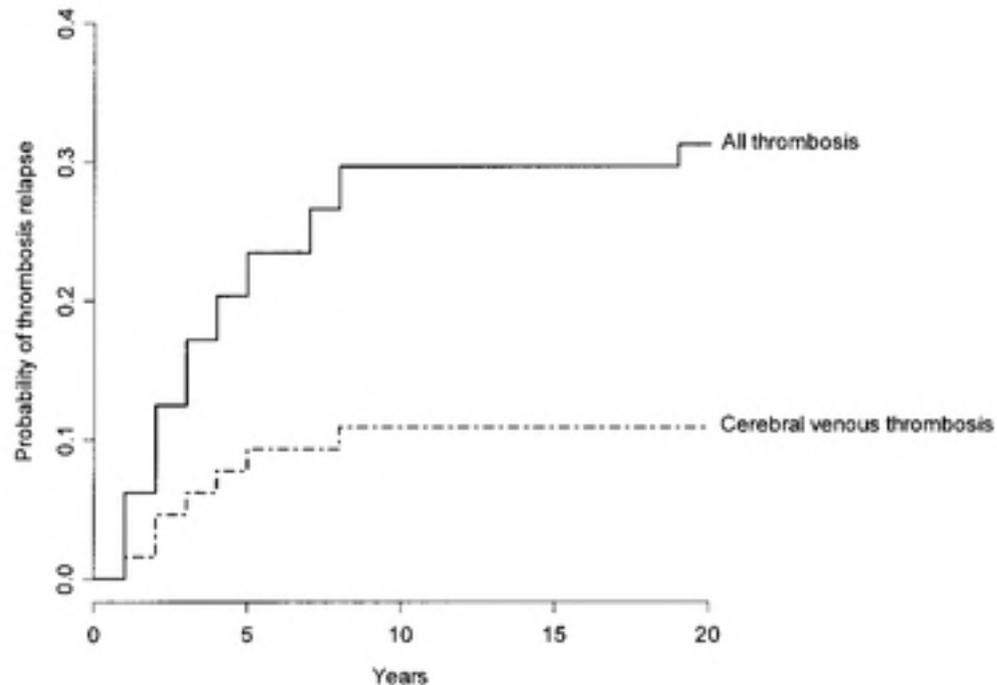
- présentation subaiguë, HR=1.7 [0.9-3.2]
- positivité HLA-B51, HR=1.8 [0.9-3.5]
- Coma au diagnostic, HR=3.3 [1.3-8.4]
- Signes pyramidaux, HR=1.7 [0.9-3]
- Rankin initial ≥ 3 , HR=1.6 [0.9-2.9]

Analyse multivariée (Cox)

- Présentation subaiguë, HR=2.2 [1.2-4.4]
- HLA-B51, HR=2.1 [1.1-4.1]
- Tendance pour Rankin initial ≥ 3 , HR=1.7 [0.9-3.3]

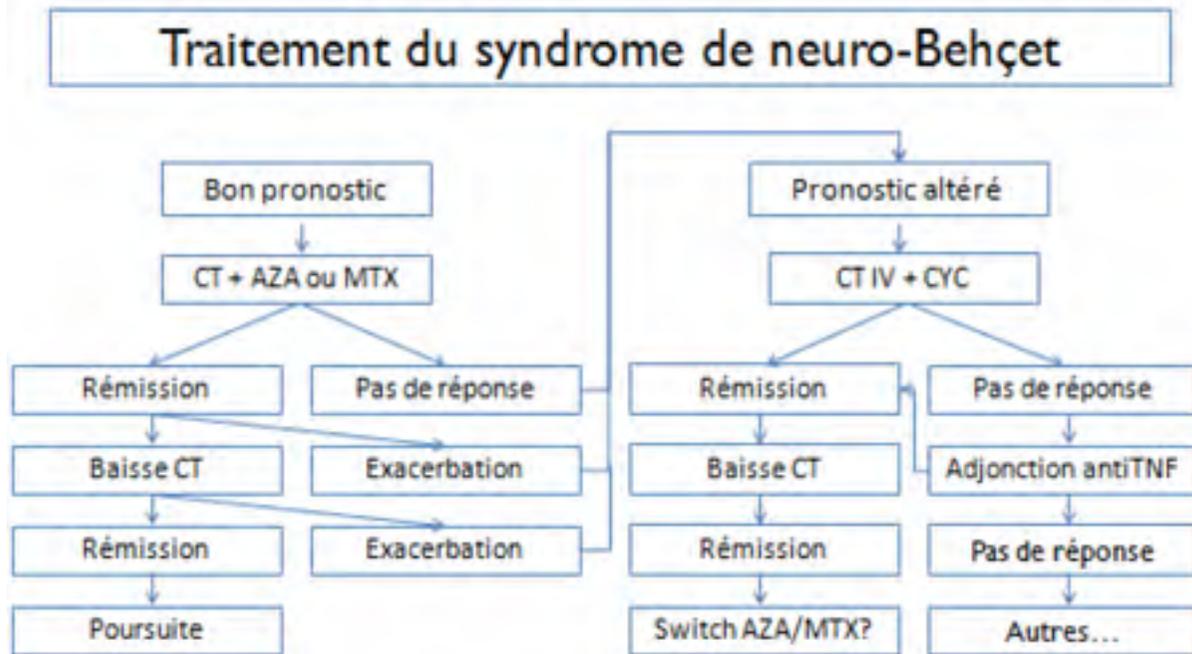
NB extra-parenchymateux

- **Séquelles 30-40% des cas**
 - Cécité +++, Céphalées persistantes, Symptômes neurologiques focaux
 - Facteurs associés: **œdème papillaire initial, facteurs prothrombotiques associés**
- **Récidive thrombotique**
 - Quelque soit le site (cérébral ou périphérique)
 - Facteurs associés: facteurs prothrombotiques associés, TVP associée



- Définitions
- Epidémiologie
- Présentations cliniques et paracliniques
- Evolution et facteurs pronostiques
- Traitement

NB parenchymateux

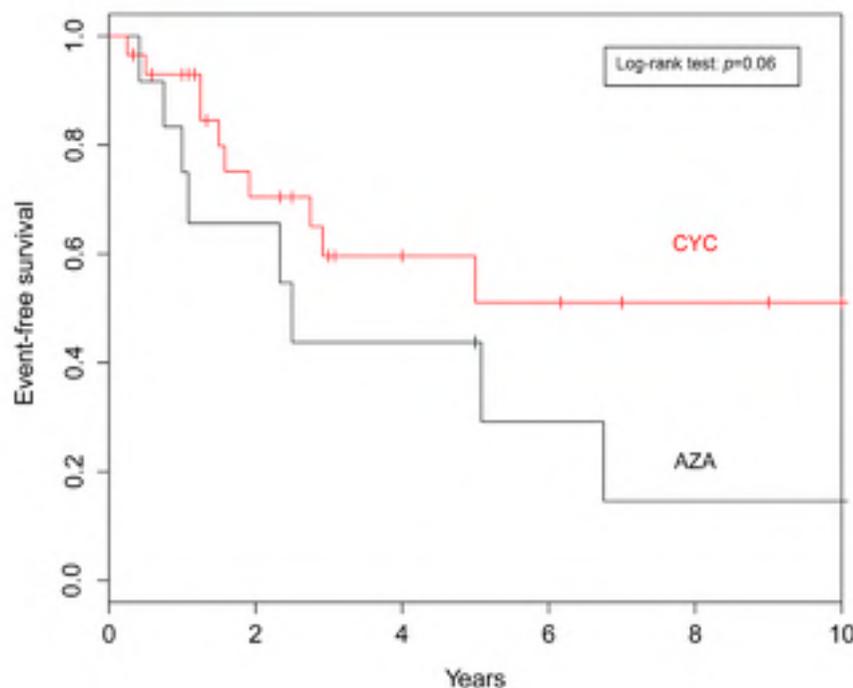


- + COLCHICINE

Impact de la première ligne thérapeutique

- Globalement, pas d'impact
- Incluant patients peu sévères sous CST seuls (méningites +++)

- **Patients sévères au diagnostic (Rankin initial ≥ 3)**



EFS groupe CYC (n=31)

1 an: 93%
5 ans: 56%
7 ans: 56%
10 ans: 56%

EFS groupe AZA (n=12)

1 an: 75%
5 ans: 44%
7 ans: 15%
10 ans: 15%

PT31 - Efficacy and safety of anti-tnf alpha in Behçet's Disease: a international multicenter registry of 122 patients

Vallier Hélène ⁽¹⁾, Riviere Sophie ⁽²⁾, Deroux Alban ⁽³⁾, Moullis Guillaume ⁽⁴⁾, Addimanda Olga ⁽⁵⁾, Salvarini Carla ⁽⁶⁾, Machulla Eric ⁽⁷⁾, Bielfeld Philip ⁽⁸⁾, Seve Pascal ⁽⁹⁾, Sibilla Jean ⁽¹⁰⁾, Fraison Jean Baptiste ⁽¹¹⁾, Schaindre Yoland ⁽¹²⁾, Marie Isabelle ⁽¹³⁾, Perard Laurant ⁽¹⁴⁾, Pappo Thomas ⁽¹⁵⁾, Sene Damien ⁽¹⁶⁾, Leroux Gaëlle ⁽¹⁷⁾, Royant Valérie ⁽¹⁸⁾, Perlat Antoinette ⁽¹⁹⁾, Mariette Xavier ⁽²⁰⁾, Lidove Olivier ⁽²¹⁾, Fain Olivier ⁽²²⁾, De Moreuil Claire ⁽²³⁾, Blaison Gilles ⁽²⁴⁾, Le Hoang Thanh ⁽²⁵⁾, Wechsler Bertrand ⁽²⁶⁾, Bodaghi Bahram ⁽²⁷⁾, Cacoub Patrice ⁽²⁸⁾, Saadoun David ⁽²⁹⁾

Methods

We performed a retrospective multicenter study of main characteristics and outcomes of 122 patients with BD treated with anti-TNF alpha.

Results

One hundred twenty two observations were collected in 21 centers. Mean \pm SD age at the anti-TNF alpha introduction was 35 ± 12 years with 47% of men. Ninety one (75%) patients received at less one immunosuppressive therapy before the use of anti-TNF alpha. The main indications of anti-TNF alpha

were uveitis (n=80, 66%), mucocutaneous manifestations (n=26, 21%) [oral (n=21) and genital ulcerations (n=13)], articular (n=29, 24%), neurologic (n=12, 10%), cardio-vascular (n=5, 4%) and digestive manifestations (n=9, 7%). Infliximab was frequently used (61%), followed by adalimumab (30%), etanercept (8%) and golimumab (1%). Associated therapy included prednisolone (84%), azathioprine (28%), mycophenolate mofetil (6%), and methotrexate (10%). Median duration of follow up was 31 months [11-55]. 96% and 81% of BD patients achieved a complete or partial response of uveitis and extraocular manifestations, respectively. Anti-TNF alpha had a significant corticosteroid sparing effect (daily prednisolone dose of 40mg at time of introduction of anti-TNF alpha vs 10mg and 5mg at 6 and 12 months, respectively; $p < 0,0001$). The median time for clinical improvement was 62 days [31-92]. Adverse events were reported in 28% of patients, mainly with infliximab. They included infections (17%), hypersensitivity reactions (5%), injection site reactions (3%), cancers (3%) and lupus (1%). Serious adverse events were reported in 16 patients (of whom 11 with infliximab) and required treatment interruption in all cases.

Conclusion

These results show that TNF alpha inhibitors are highly and rapidly efficient in all BD manifestations. Although tolerance seems satisfactory, infliximab is associated with more frequent and more serious side effects.

Tocilizumab for severe refractory neuro-Behçet: Three cases IL-6 blockade in neuro-Behçet

Olga Addimanda, MD*, Nicolò Pipitone, MD, PhD, Giulia Pazzola, MD, Carlo Salvarani, MD

Rheumatology Unit, Department of Internal Medicine, Azienda Ospedaliera ASMN, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Viale Risorgimento 80, 42123, Reggio Emilia, Italy

Table

Clinical manifestation before and after tocilizumab. Treatment duration was 26 months for each of the three patients. Only active lesions before and after onset of tocilizumab therapy at the last follow-up are shown

Clinical manifestations and drugs	Before tocilizumab	After tocilizumab
Case 1		
Immunosuppressants	Azathioprine: 2 mg/kg/day Prednisone: 1 mg/kg/day Three pulses of 500-mg methylprednisolone every 3–4 weeks	Prednisone: 15 mg/day
Mucocutaneous	Bipolar aphthosis	None
Constitutional	Fever	None
Neurological	Headache Blind L eye and impaired R visual acuity Neurogenic urinary bladder requiring daily catheterizations Unsteady gait Muscle weakness (tested in 10 muscle groups) 3.12 Medical Research Council (MRC) grade	– Blind L eye Mild difficulty in urinary bladder emptying Unsteady gait Muscle weakness (tested in 10 muscle groups) 4.45
Case 2		
Immunosuppressants	Prednisone: ~1 mg/kg/day	Prednisone: 25 mg/day
Neurological	Headache Severely bilaterally impaired visual acuity Paresthesias and weakness of the left arm and lower limbs Urinary incontinence	Headache improved Mild improvement in visual acuity Improved Urinary urgency only
Case 3		
Immunosuppressants	Prednisone: 17.5–37.5 mg/kg/day	None
Mucocutaneous	Papulo-pustular lesions	None
Neurological	Slurred speech Paresthesias Arm tremor	Virtually resolved

NB extra-parenchymateux

- **Anticoagulants**
 - Durée et même indication débattue
 - Elimination d'anévrismes (cérébral et systémique, !!! pulmonaire !!!)
- **Immunosuppresseurs en phase aiguë**
 - Cortisone
 - Envisager un traitement d'épargne en cas de présentation systémique ou parenchymateuse associée

Messages pour la maison...

- **Présentations neurologiques pas si rares**
- **Graves**

- **Homme + origine géographique compatible + symptômes neurologiques + aphtes**
- **Y PENSER (formes inaugurales +++)**

- **Pronostic lié à la sévérité clinique**

- **Rapidité à l'introduction du traitement**

*B Wechsler
D Le Thi Huong Boutin
P Cacoub
D Saadoun*



*R Bernard
M Resche-Rigon*



*A Drier
D Dormont*