

**Les atteintes vasculaires  
au cours de la maladie de Behçet  
« angio-Behçet » « vasculo-Behçet »**

*Tazi Mezalek Zoubida*

*Service Médecine interne*

*Hôpital Ibn Sina – Rabat – Maroc*





**Aphthose buccale et génitale**  
**Inflammation oculaire**  
**Homme jeune**

**Behçet H.** *Derm Wschr* 1937; **105**: 1152–57.



**Adamantiades B.**

La thrombophlébite comme **quatrième**  
symptôme de l'iritis récidivante à hypopion.

*Ann Oculist* 1946;179:143–8.



# Les atteintes vasculaires majeures au cours de la maladie de Behçet

La principale cause de mortalité

# Mortalité vasculaire au cours de la maladie de Behçet

*Saadoun D et al.*  
41 décès / 44% vasculaires  
n=817

*Arthritis Rheum 2010*

*Kural-Seyahi E et al.*  
42 décès / 41% vasculaires  
n=387

*Medicine 2003*

3 cas



**Anévrismes artères  
pulmonaires (AAP)**



9 cas

4 cas

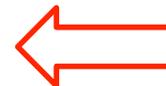


**Syndrome de  
Budd Chiari**



3 cas

4 cas



**Anévrismes  
aortiques (AA)**



1 cas

4 cas



**Thromboses caves /  
pulmonaires**



4 cas

# Description clinique des atteintes vasculaires au cours de la maladie de Behçet

France : 35%  
Espagne : 28-33%  
Italie : 25%

Israël - Liban : 15-25%  
Turquie : 17-30%

Corée – Japon – Chine  
5-15%

Maroc : 30-45%  
Tunisie : 25-45%  
Algérie : 23-30%

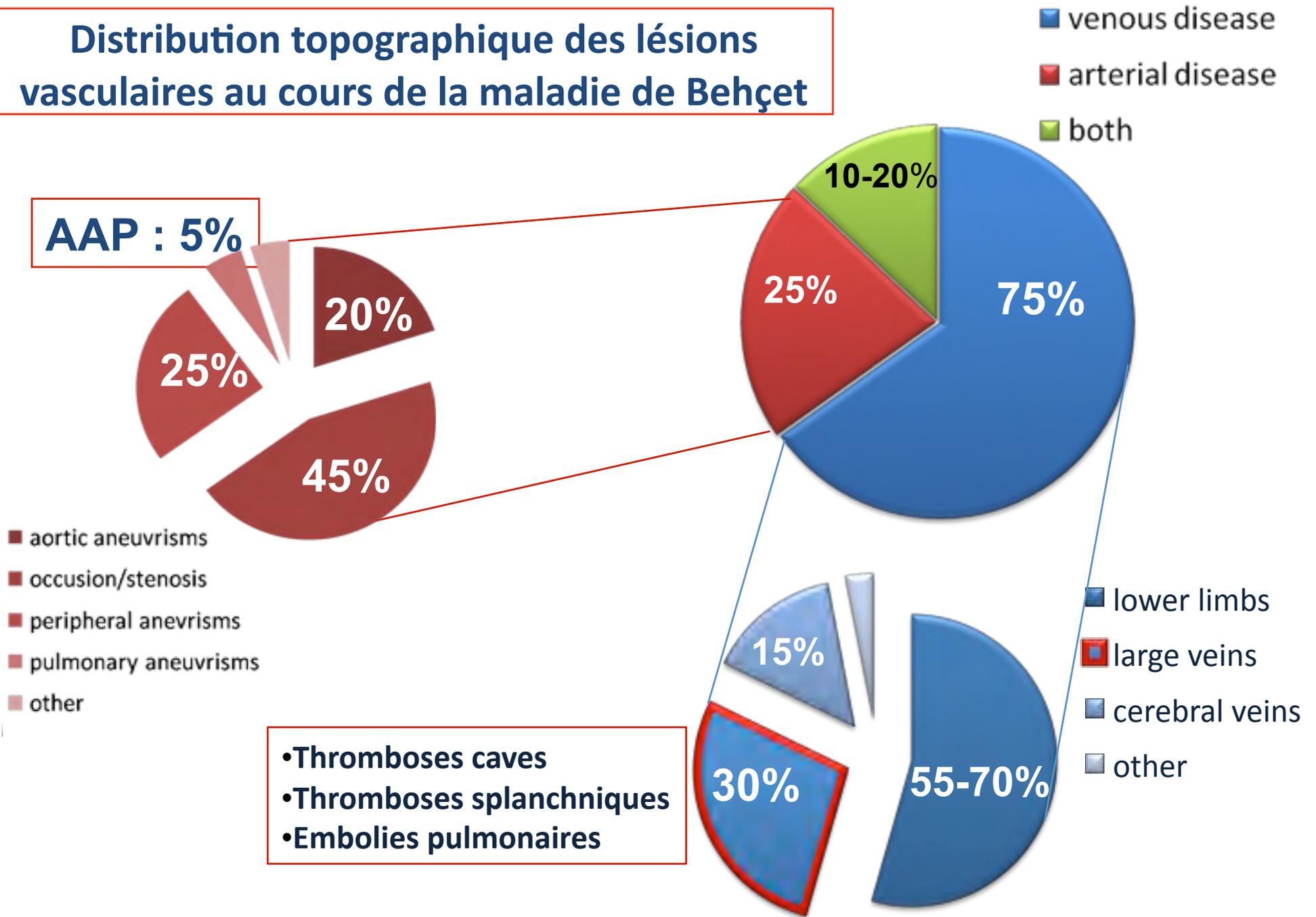
Prévalence de l'atteinte vasculaire au cours de la  
maladie de Behcet / Variations géographiques



## Mode présentation général de l'angio-Behçet

	Atteinte veineuse 15 à 40%	Atteinte artérielle 8 à 18 %
Sexe ratio	3-5/1	7-8/1
Age de survenue	25-40 ans	35-50 ans
Délai survenu / diagnostic MB	5 années	10 années
Facteurs de risque	Néant	Traumatisme Tabac ?
Inaugurale	10-30%	?

# Distribution topographique des lésions vasculaires au cours de la maladie de Behçet



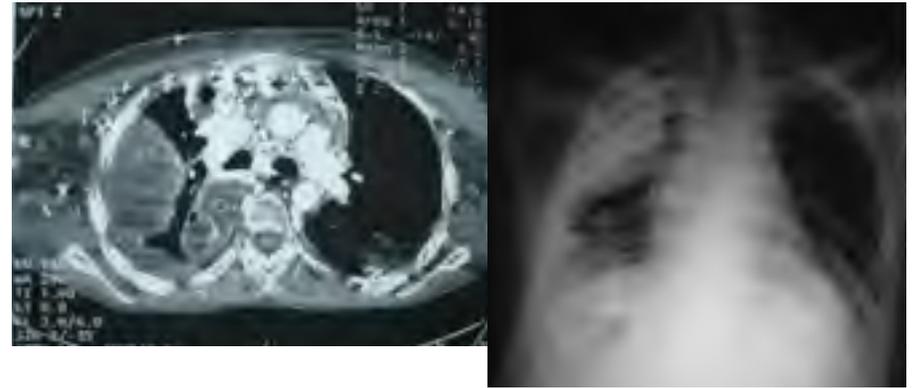
## L'atteinte veineuse de l'angio-Behçet

- **Thrombophlébites superficielles (15%)**
  - Fugaces / migratrices / récidivantes
  - FR d'atteinte veineuse profonde future
  - Secondaire à une ponction veineuse
- **Thromboses profondes proximales des MI (55-70%)**
  - Bilatérales / à bascule / extensives
  - Sans facteur déclenchant

Premier événement vasculaire = 80% des cas
- **Insuffisance veineuse chronique**



## L'atteinte veineuse de la maladie de Behçet Thromboses caves (5-10%)



- Thromboses caves supérieure/inferieure souvent associées
- Extension d'une TVP des membres inferieurs

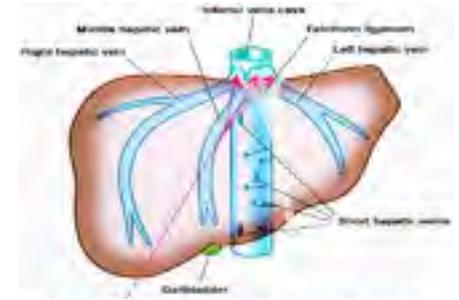
### – Clinique très variables

- Asymptomatique
- Syndrome cave +++
- Circulation collatérale
- Chylothorax et chylopéricarde



*Houman H et al. Ann Med Int 1999*

# Thromboses sus-hépatique : syndrome de Budd-Chiari (3-5%)



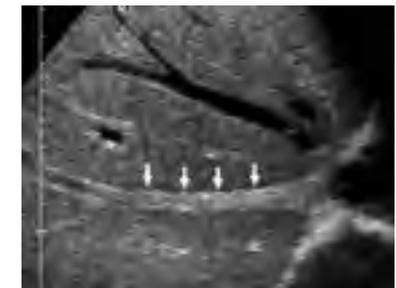
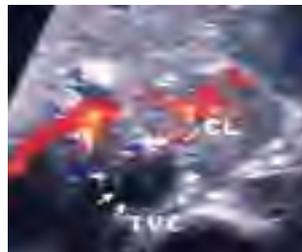
## Présentation clinique : souvent sévère

- Ascite / hépatomégalie / douleurs abdominales / ictère
- Insuffisance hépatique aigue ++++
- 10% asymptomatiques



## Présentation radiologique :

- Echo-doppler /Angio-TDM / angio-IRM  
→ matériel échogène + VSH dilatée /Obstruction VH
- Souvent une **extension** d'une thrombose cave (80-90%)  
→ atteinte tronculaire (veine hépatique majeure)



# Syndrome de Budd-Chiari et maladie de Behçet

- **Pronostic**

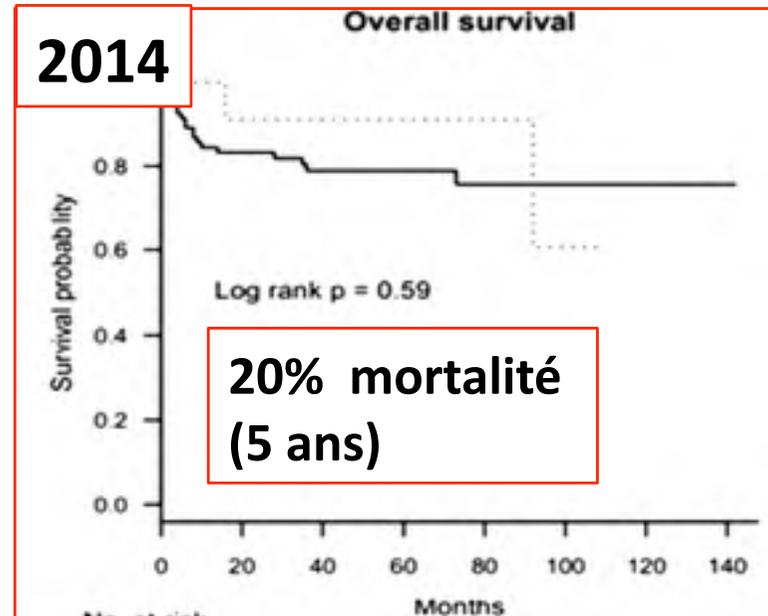
- 10% de décès
- 40-50% de mortalité la 1<sup>ère</sup> année

*E. Kural-Seyahi et al. Medicine 2003*

*D. Saadoun et al. Arthritis Rheum 2011*

*E. Seyahi et al. Sem Arthritis Rheum in press*

**2014**

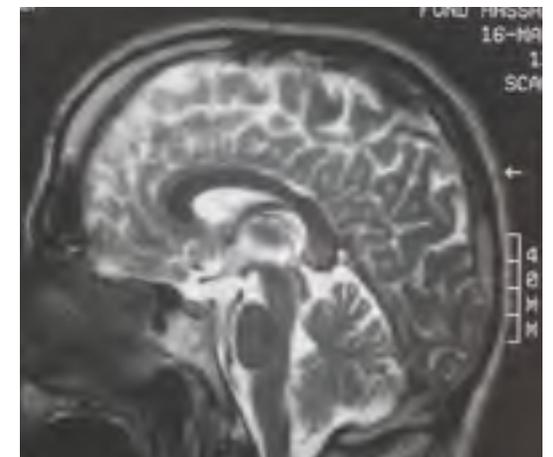
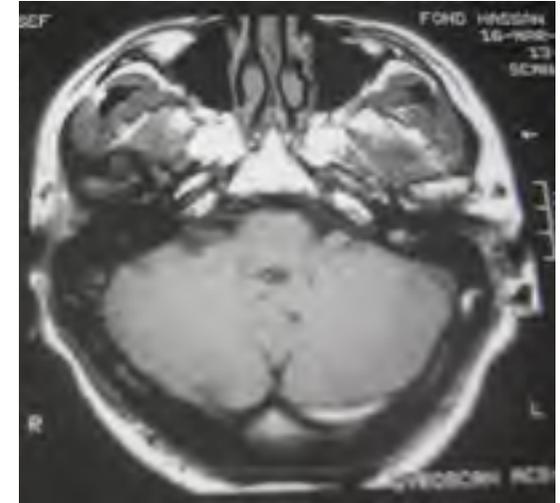


*A. Desbois et al. Orphanet J Rare Dis 2014, in press*



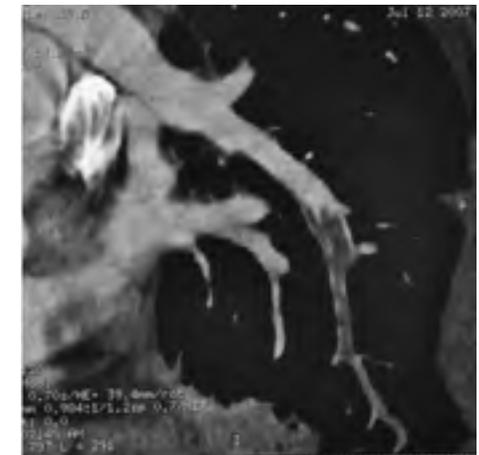
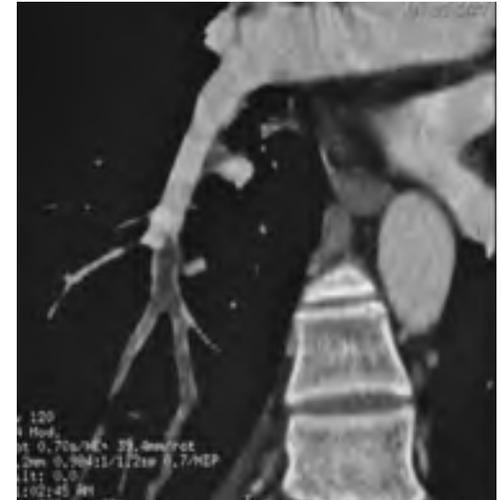
## Thromboses veineuses cérébrales et maladie de Behçet : 7-10%

- 30% des manifestations neurologiques
- Délai / début MB = 5 ans
- Signe d'HTIC +++
- 15% de cécité par atrophie optique
- Association à une TVP 62%



# Embolies pulmonaires → Thromboses artérielles pulmonaires

- Thromboses veineuses peu emboligènes  
→ caractère adhérent du thrombus par les phénomènes inflammatoires pariétaux
- Thromboses pulmonaires in situ (TAP) → 5 à 15%
- Symptômes : hémoptysies, douleurs thoraciques, fièvre ...
- **Associées**
  - thromboses intracardiaques droites
  - anévrysmes artères pulmonaires



# Anévrismes des artères pulmonaires et maladie de Behçet

- Localisation rare mais classique (1-2%)
- Inaugurale dans 10% des cas
- **Forme quasi unique en médecine**
- Touchent exclusivement les hommes

## Hémoptysie



Peuvent être asymptomatiques  
+ Rx pulmonaire normale  
→ angio-TDM “systématique” ?

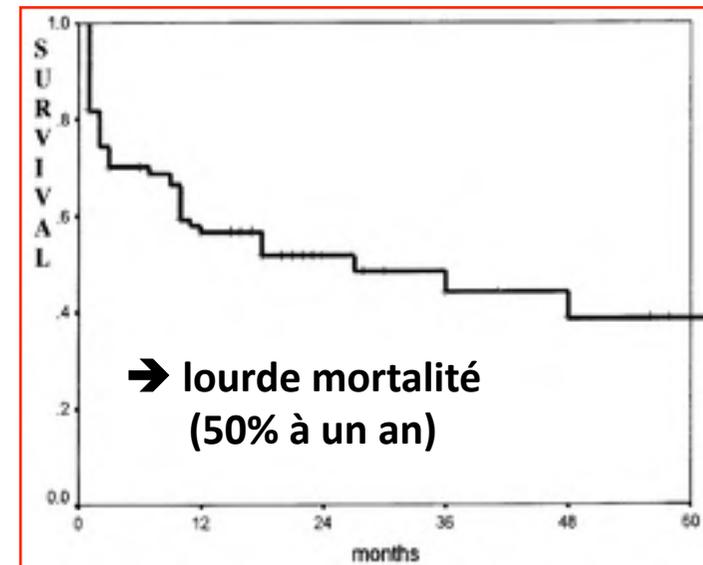


# Anévrismes des artères pulmonaires et maladie de Behçet



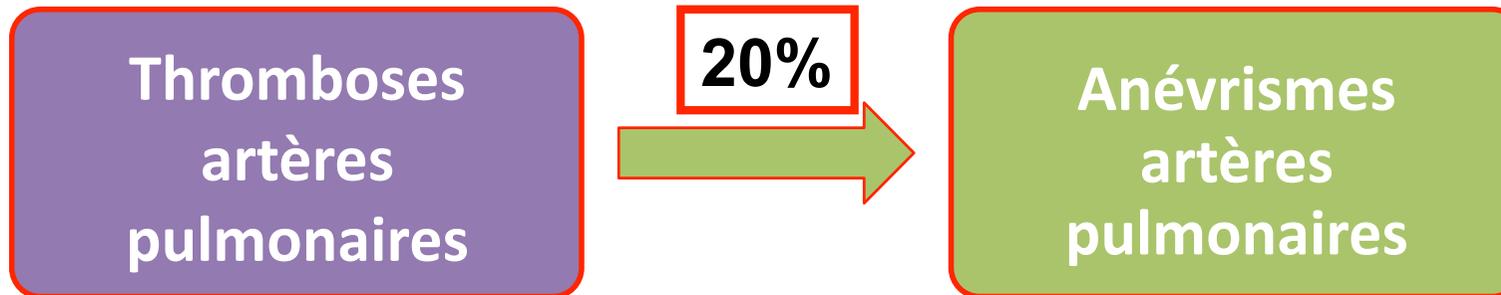
- **Localisations préférentielles** : proximales bilatérales / lobaire inférieure droite
- Bilatéraux (25%) / Multiples (50-70%)
- **Associés** : TAP (EP?) et TVP (77%) / Thromboses intracardiaques (33%)

Survie cumulée de patients avec APP au cours de la maladie de Behçet (201 cas)  
*O. Uzun et al. Chest 2005*



**Atteinte vasculaire pulmonaire et  
maladie de Behçet (5-10%)**

**2<sup>ème</sup> cause  
de mortalité**



# Atteinte artérielle systémique et maladie de Behçet

- Prévalence clinique : 2-18%

*Koç. J Rheumatol 1992,*

*Le Thi Huong. J Rheumatol 1995*

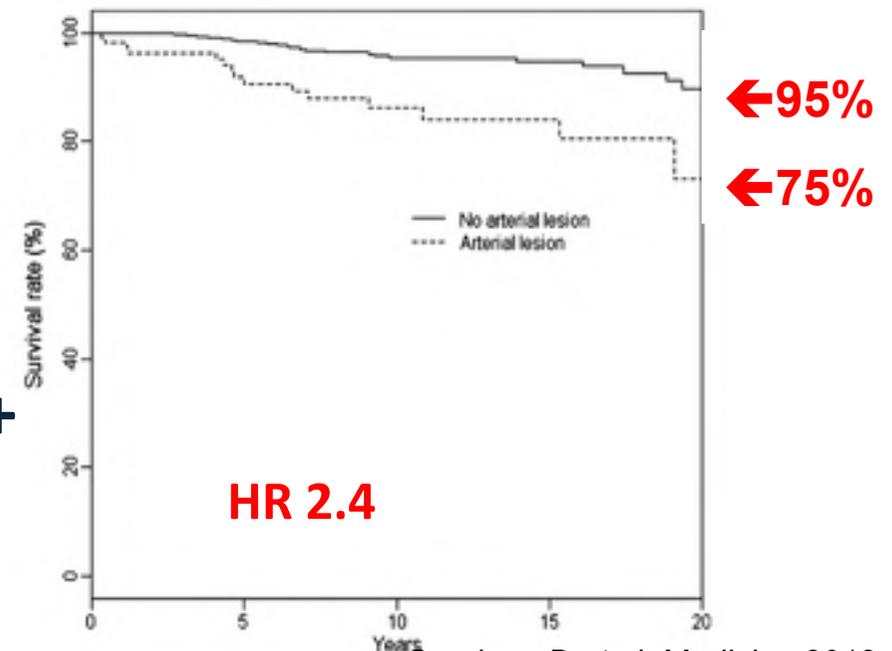
- Etudes autopsiques
  - Prévalence : 34-44%
  - Asymptomatique: 30%

*S. Lakhanpal et al. Hum Pathol 1985*

- Sténoses / occlusions / anévrysmes
- **Présentation urgente (75%)**



Risque de rupture d'un anévrysme → mortalité ++



Saadoun D et al, Medicine 2012

# Atteinte artérielle systémique et maladie de Behçet

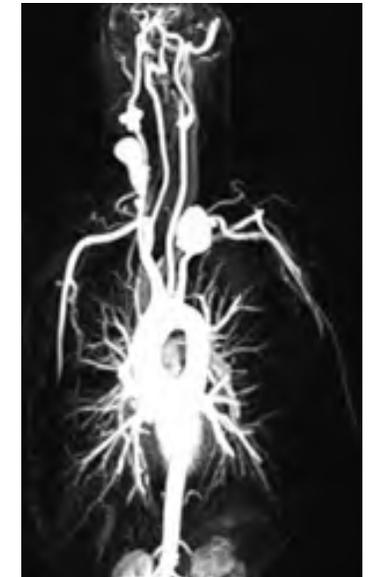
## Type de lésions

**anévrisme** 47%

- occlusion / sténose
- aortite

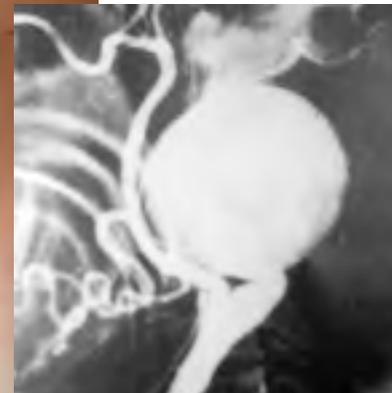
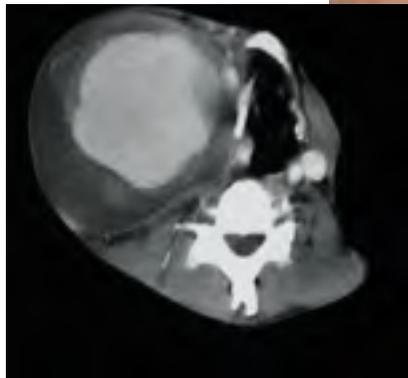
## Siège des anévrismes

- Aorte
- Ilio-fémoral
- Coronaire/carotide
- Autres ....
- *Multifocale*

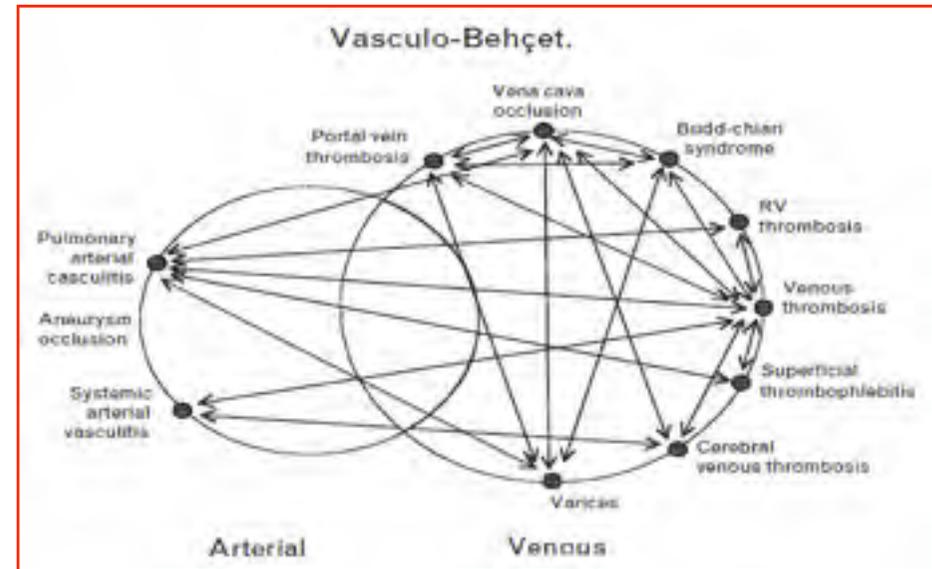


# Atteinte artérielle systémique et maladie de Behçet

- **Atteinte anévrysmale : la plus fréquente**
  - Accompagnée de fièvre + syndrome inflammatoire
  - Association aux TVP → 20%
  - Faux anévrysmes de grande taille
  - Multiple et récidivante



## Le concept de « l'angio-Behçet »



## Behçet's syndrom

Acné, arthrite,  
enthésopathies

Aphtes  
buccaux

Uvéites  
entérocolopathies

Atteinte neurologique  
parenchymateuse

**« Angio-Behçet »**  
Th veineuse profonde  
AAP/TAP  
Thrombose des gros troncs  
Th veineuses cérébrales  
Anévrysmes systémiques

# Problèmes diagnostiques et nosologiques

## l'atteinte vasculaire au cours de la maladie de Behçet

# Maladie de Behçet

## Critères internationaux de diagnostic (1990)

**SPÉCIFICITÉ 96%**  
**SENSIBILITÉ 91%**

- Ulcérations orales récurrentes : récidivantes plus de trois fois en douze mois
- Et deux des manifestations suivantes :
  - ulcérations génitales récurrentes ou cicatrices
  - lésions oculaires : uvéite ou vascularite
  - lésions cutanées : érythème noueux, lésions papulo-pustuleuses, ou nodule acnéiforme
  - pathergy test positif (24 et 48 heures après ponction cutanée/ 20G)

# The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD)

Sensibilité : 95% (vs 91%)  
Spécificité : 90% (vs 96%)

Sign/symptom	Points
Ocular lesions	2
Genital aphthosis	2
Oral aphthosis	2
Skin lesions	1
Neurological manifestations	1
Vascular manifestations	1
Positive pathergy test*	1*

Score*	Percent of cases	Percent of controls	Plausibility of BD	Simple classification
≤1	<1	11	Almost certainly not BD	Not BD
2	1	72	BD very unlikely	
3	4	9	Possible, but unlikely BD	
4	14	5	Probable BD	BD
5	32	3	BD highly likely	
≥6	48	<1	Almost certainly BD	

# Angio-Behçet

## problèmes diagnostiques

- Atteinte inaugurale (10 à 30% des cas)

*Melikoglu M et al. Clin Rev Allergy Immunol 2008*

*Sarica-Kucukoglu R et al. Int J Dermatol 2006*

- Tableau clinique incomplet (5%)
  - Aftose buccale (*isolée?*)
  - Pseudo folliculite .....

**Sujet jeune**

**Sexe masculin**

**Vaisseaux de gros calibre / AAP**

**Pays à forte prévalence**

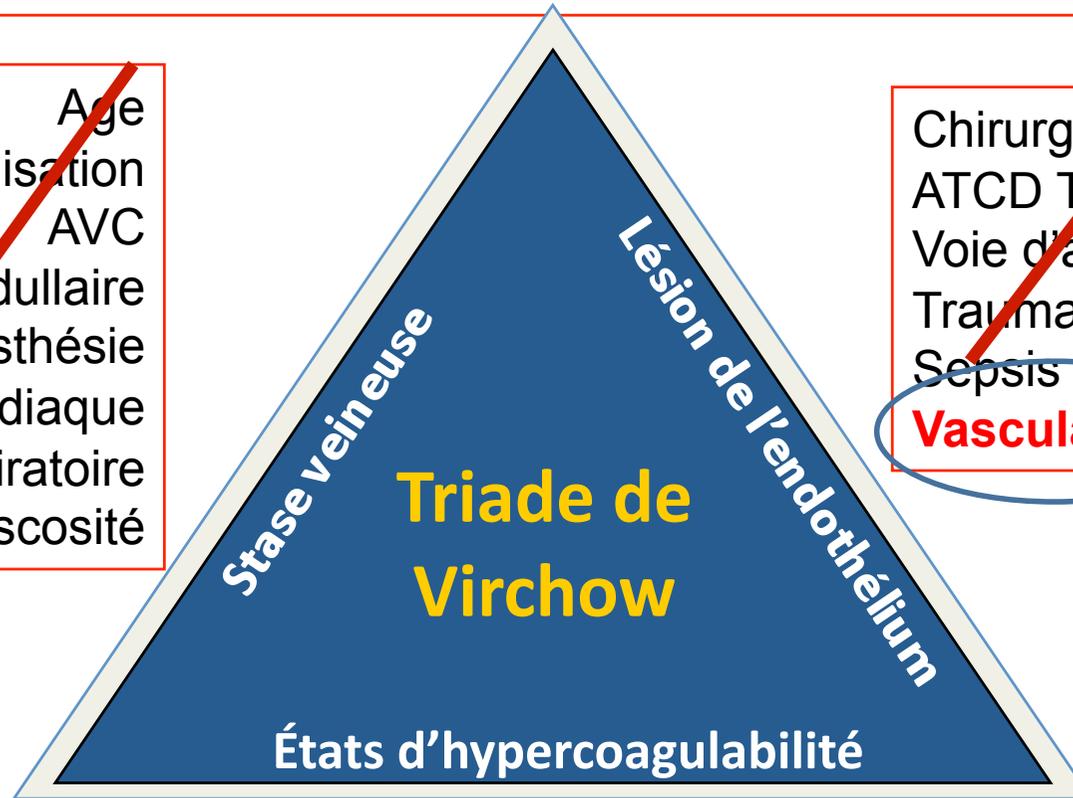
**Cicatrice scrotale ++**



# Données étiopathogéniques « Angio-Behçet »

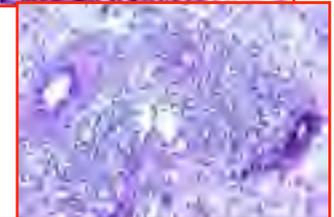
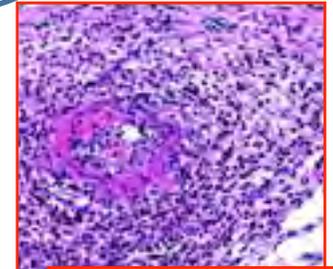
# Triade de Virchow et thrombose veineuse au cours de la maladie de Behçet

~~Age  
Immobilisation  
AVC  
Trauma médullaire  
Anesthésie  
Insuffisance cardiaque  
Insuffisance respiratoire  
Hyperviscosité~~



~~Chirurgie  
ATCD TYP ou EP  
Voie d'abord veineux  
Traumatisme  
Sepsis~~

**Vascularite**



~~thrombophilies héréditaires  
ou acquises ?~~

Vascularite à PNN  
Vaso vasorum  
CD3+, CD4+, cellules NK

# Thrombophilie et « angio-Behçet »

- Thrombophilie génétique

- aPL  
➔ données inconstantes

## Etudes négatives

- ➔ *Leiba M et al. Ann Rheum Dis 2004,*
- ➔ *Ates A et al. Pathophysiol Haemost Thromb 2003*
- ➔ *Espinosa G et al. Am J Med 2002*
- ➔ *Mader R et al. J Rheumatol 1999*

## Etudes positives (Turquie)

- Factor V Leiden (37.5%)
- Factor II A20210G (31%)
- ➔ *Gull et al. Br J Rheumatol 1996; Rheumatol 1999*

## Hyperhomocystéinémie :

- oui au cours de la MB, / non corrélée avec atteinte thrombotique ?

*Aksu K et al. Rheumatol 2001, / Houman H et al. Adv Exp Med Biol 2003, / Ozdemir R et al. Am J Cardiol 2004*

- **Meta-analyse** : 16 études / 979 patients

➔ **OR : 3.14 (1.26-7.80)**

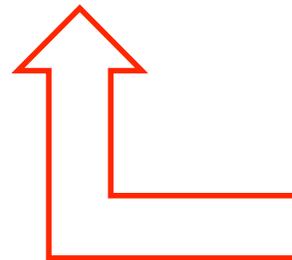
*ML Regina et al. Arterioscl Thrombo Vasc Biol 2010*

## Thrombophilie et maladie de Behçet

→ **NON**

### Etat procoagulant

- Élévation du von Willebrand
- Activation plaquettaire
- Défaut de fibrinolyse



### **cytokines Th1 et Th17**

- Médiateurs pro inflammatoires
- Altérations endothéliales

# La thérapeutique de l'angio-Behçet

# Thérapeutique des thromboses veineuses

Pas d'études contrôlées  
Observations personnelles  
1 étude rétrospective

## Recommandations de l'EULAR

*Hatemi G et al. Ann Rheum Dis 2008*



**Corticoïdes +  
immunosuppresseurs**  
**oui**



**Risque hémorragique +++**  
*Anévrysmes (30%)*  
**Faible risque EP (?)**  
**Inflammation pariétale**  
**Pas de thrombophilie (?)**  
**Taux de récurrences ss AVK +**

**Anticoagulant**  
**« non »**

# Risque de récurrences des thromboses veineuses au cours de la maladie de Behçet

Traitements	Corticoïdes + IS	Anticoagulants + corticoïdes + IS	Anticoagulants + corticoïdes + IS
n=37 [1]	n=16 → 12.5%	n=17 → 5%	n=4 → 75%

**in BD with DVT?**



[1] JK. Ahn et al. Clin Rheumatol 2008 // [2] Kahraman O, et al. Arthritis Rheum 2003, / [3] AC Debois et al. Arthritis Rheum 2012 / [4] Ozguler Y, et al. Arthritis Rheum 2012; [5] Alibaz O, et al. Arthritis Rheum 2014;

## Risque d'hémorragies sous anticoagulants au cours de la maladie de Behçet

Anévrismes → 5% des MB  
TV → 30-40% (20% anévrismes)  
EP/TAP → 10% (10% mortalité)

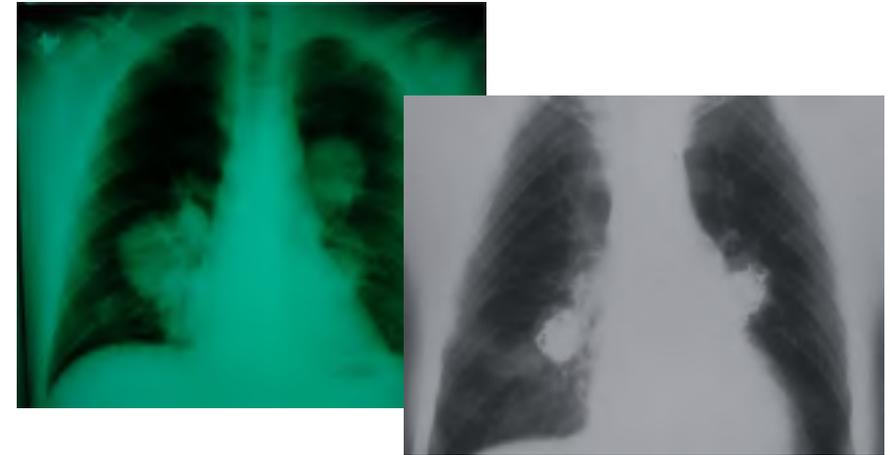
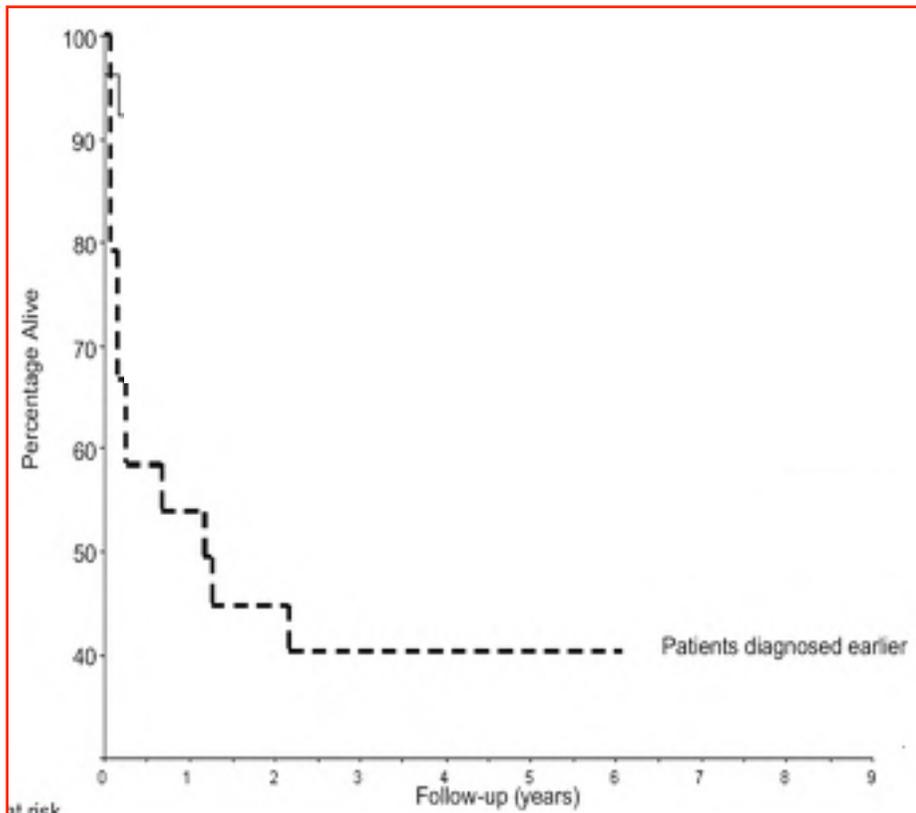
- 657 patients avec MB → 62 (9%) avec des TVP  
→ 90% de patients sous AVK → 1 épisode hémorragique

*Puja Mehta et al. Rheumatology 2010*

- 292/807 Behçet avec TVP  
→ 99% traités par AVK → 7 épisodes hémorragiques (2.6%)
  - 8 patients avec AAP
  - 30 autres anévrismes

*AC. Debois et al. Arthritis Rheum 2012*

# Traitement des anévrysmes artères pulmonaires



- Diagnostic précoce  
+
- TTT agressif (IS)



survie

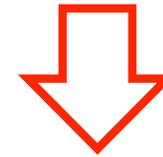
**80% à 5 ans**

**Traitement médical +++ (GC + IS)  
Embolisation (réussite : 70%)**



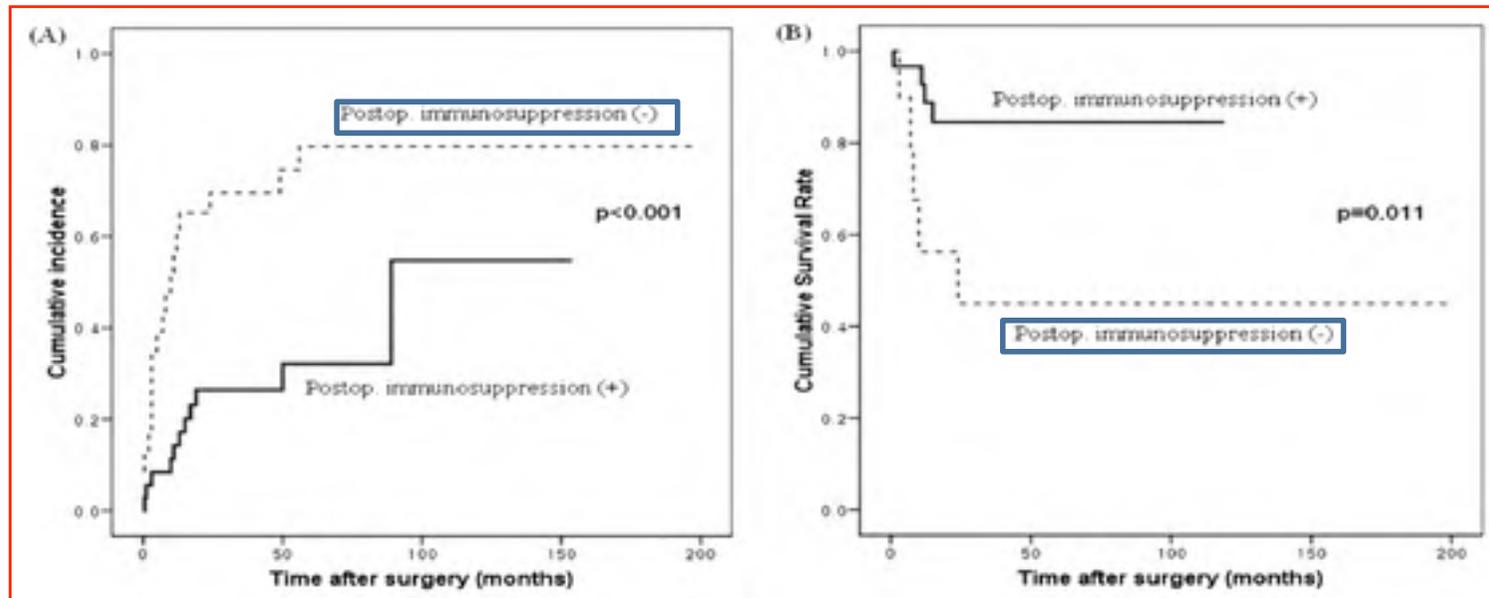
# Traitement des anévrysmes systémique / chirurgie

Traitement médical  
(corticoïdes + IS)  
peri et post-opératoire



- **Chirurgie**

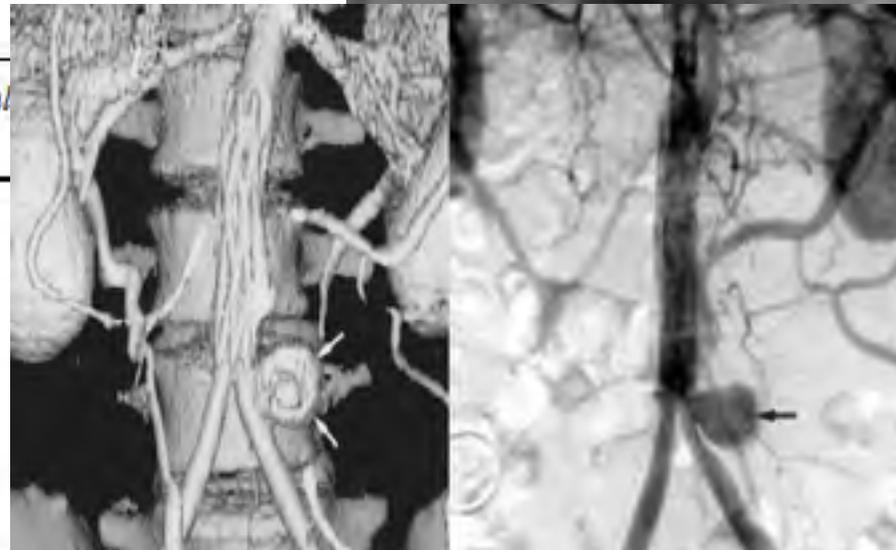
- Mortalité : 5-30%
- Récidives anastomotiques: 50%
- Thrombose de prothèse : 40%



# Traitement des anévrysmes systémiques / endovasculaire

Méta-analyse : 101 cas

<i>First author</i>	<i>Year</i>	<i>Cases no.</i>	<i>Surgical no.</i>	<i>Endovascular no.</i>
Okada <sup>14</sup>	1997	8	14	...
Tüzün <sup>15</sup>	1997	24	24	...
Nitecki <sup>11</sup>	2004	3	3	...
Kalko <sup>6</sup>	2005	16	19	...
Iscan <sup>16</sup>	2005	20	25	...
Kwon <sup>5</sup>	2008	12	21	...
Park <sup>17</sup>	2001	7	...	8
Koo <sup>18</sup>	2003	9	...	11
Nitecki <sup>11</sup>	2004	2	...	2



- Récidives : 14 - 50%
- Thromboses : 6-40%
- Récidives aux sites de ponction : 20%



**Non utilisation de corticoïdes et IS**

## Autres thérapeutiques des angio-Behçet en 2014-2015 ?

- Interféron  $\alpha$  ?

- Anti-TNF $\alpha$

- Moins d'une centaine d'observations
- Résultats favorables dans la majorité des cas (?)
  - 70% infliximab/30% adalimumab
- Traitement 2ème ligne

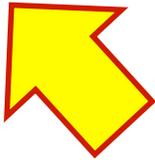
- Autres biologiques
- Canakimumab / tocilizumab /

**Infliximab  
ou  
adalimumab**

**Anévrysmes  
artère  
pulmonaire**

Embolisation en cas  
de saignement actif

Traitement  
2<sup>ème</sup>/3<sup>ème</sup> ligne



**Anticoagulant**

« dépistag  
d'anévrism

chirurgie  
vovasculaire

cas de SBC

**Thromboses  
veineuses graves  
SBC/TC/TIC**

**Anévrysmes non  
pulmonaires**



# Thérapeutique des autres thromboses veineuses

- Thrombophlébite superficielle isolée  
→ colchicine + AINS ± corticoïdes faibles doses
- TVP membre inf / première récurrence / TVC  
→ recherche de localisation anévrysmale



**corticoïdes + AZA +  
ttt de l'anévrysme**



**anticoagulants + corticoïdes  
± AZA (3 à 5 ans)**

# Conclusion

- Atteinte grave, mauvais pronostic
- Grande diversité clinique
- Tableau clinique pas toujours complet  
→ retard diagnostique
- Pronostic considérablement amélioré ces 20 dernières années
  - diagnostic précoce
  - prise en charge thérapeutique « agressive »

**It is certainly not enough!**

# Acknowledgements



- **Internal medicine Rabat/ Morocco**
  - Adnaoui M
  - Harmouche H
  - Ammouri W
  - Maamar M
  - Bourkia M
- **Internal medicine /Paris**
  - Cacoub P**
  - Weschler B**
  - P. Godeau**
  - Guilevin L
- **Vascular surgery**
  - Bensaid Y
  - Sefiani Y
  - Lekehel B
- **Ophthalmology**
  - Berbich O
- **Neurology**
  - Alaoui FM
  - Aidi S
- **Dermatology**
  - Ismaili N
- **Radiology**
  - El Hassani MH



## The Long-Term Mortality and Morbidity of Behçet Syndrome A 2-Decade Outcome Survey of 387 Patients Followed at a Dedicated Center

*Emire Kural-Seyahi, MD, Izzet Fresko, MD, Nurhan Seyahi, MD, Yilmaz Ozyazgan, MD, Cem Mat, MD, Vedat Hamuryudan, MD, Sebahattin Yurdakul, MD, and Hasan Yazici, MD*

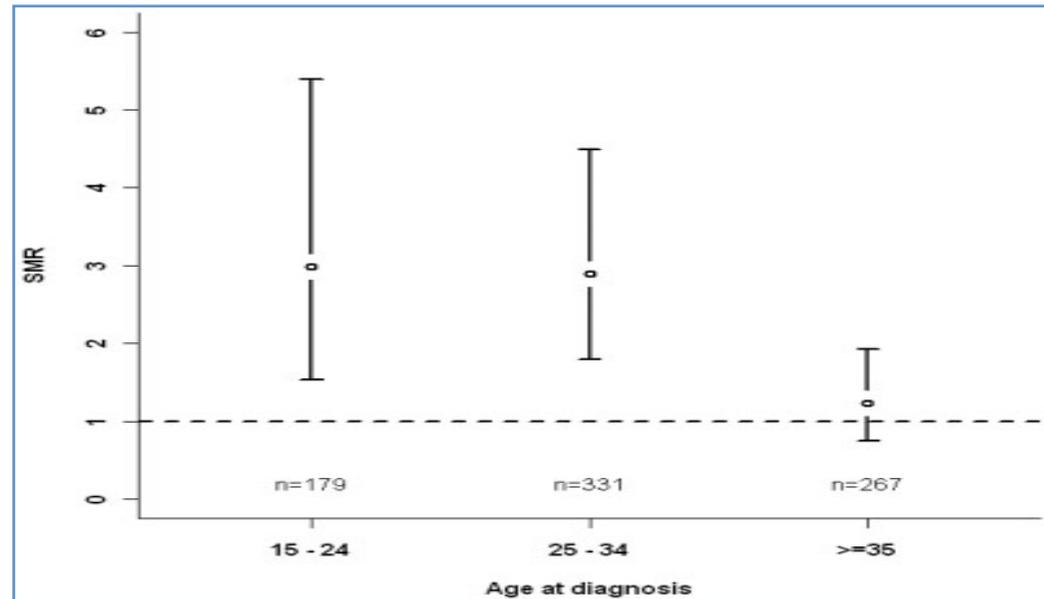
	Died (n = 42)	Alive (n = 345)
Male/Female	39/3	223/122
Mean ± SD age at initial visit, in years	32.3 ± 11.3	31.4 ± 7.7
Median (IQR) disease duration in years	3.0 (1.0–6.3)	2.5 (1.0–6.0)
Clinical manifestations		
Eye disease*	32 (76.2)	152 (44.1)
Vascular disease†	17 (40.5)	65 (18.8)
Neurologic disease‡	5 (11.9)	7 (2.0)

Probable cause of death	Number of patients (%)
Major vessel disease	17 (41)
Central nervous system involvement	5 (12)
Heart disease	5 (12)
Renal disease	4 (10)
Neoplasms	4 (10)
Others	4 (10)
Unknown	3 (7)

# Mortalité au cours de la maladie de Behçet

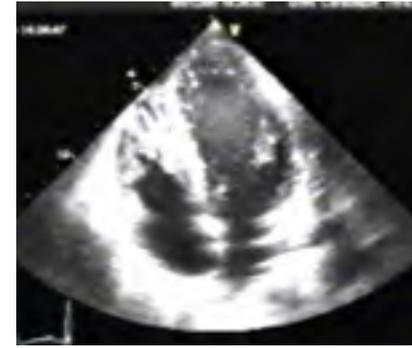
817 BD / suivi 7.7 ans / 41 décès (5%)  
 → 44% atteinte vasculaire majeure

	HR (95% CI)
Fréquence des rechutes $\geq 5$	2.5 (1.2-5.6)
Sexe masculin	5.81 (1.77-43.7)

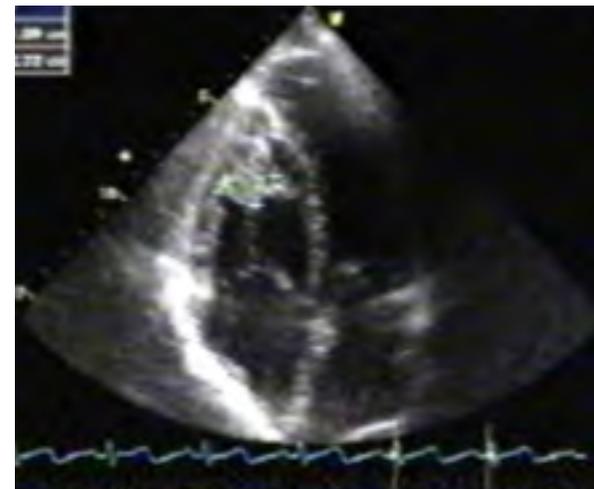
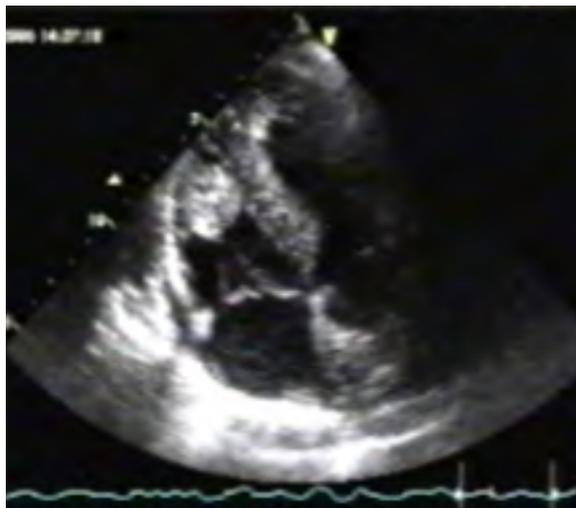


	HR (95% CI)
Syndrome de Budd Chiari	9.39 (2.05;43.07)
Atteinte artérielle	2.51 (1.1;5.9)

## Thromboses intracardiaques et maladie de Behçet



- Exceptionnelles mais classiques
- 50 cas rapportés dans la littérature
- Localisation au cœur droit dans 90%
- Association anévrismes des artères pulmonaires ++
- Rôle de la fibrose endomyocardique +++



# Homocystéine et maladie de Behçet

## Hyperhomocystéinémie :

- oui au cours de la MB, / non corrélée avec atteinte thrombotique ?

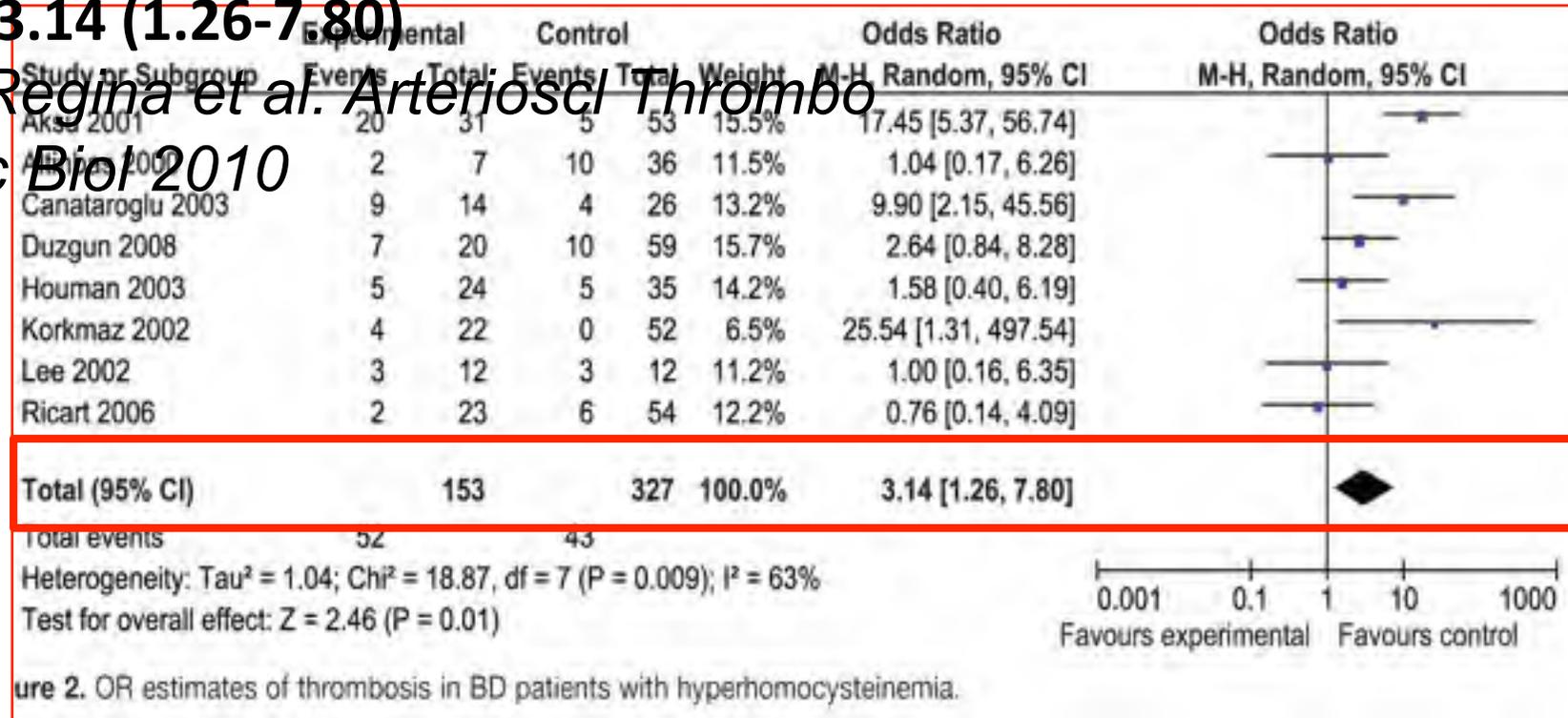
Aksu K et al. Rheumatol 2001,  
Houman H et al. Adv Exp Med Biol 2003,  
Ozdemir R et al. Am J Cardiol 2004

Meta-analyse :

16 études / 979 patients

OR : 3.14 (1.26-7.80)

ML Regina et al. Arterioscl Thrombo Vasc Biol 2010



**Large vessel vasculitis (LVV)**

- Takayasu arteritis (TAK)
- Giant cell arteritis (GCA)

**Medium vessel vasculitis (MVV)**

- Polyarteritis nodosa (PAN)
- Kawasaki disease (KD)

**Small vessel vasculitis (SVV)**

- Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV)
- Microscopic polyangiitis (MPA)
- Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA)
- Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA)
- Immune complex SVV
- Anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease
- Cryoglobulinemic vasculitis (CV)
- IgA vasculitis (Henoch-Schönlein) (IgAV)
- Hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV) (anti-C1q vasculitis)

**Variable vessel vasculitis (VVV)**

- Behçet's disease (BD)
- Cogan's syndrome (CS)

**Single-organ vasculitis (SOV)**

- Cutaneous leukocytoclastic angiitis
- Cutaneous arteritis
- Primary central nervous system vasculitis
- Isolated aortitis
- Others

**Vasculitis associated with systemic disease**

- Lupus vasculitis
- Rheumatoid vasculitis
- Sarcoid vasculitis
- Others

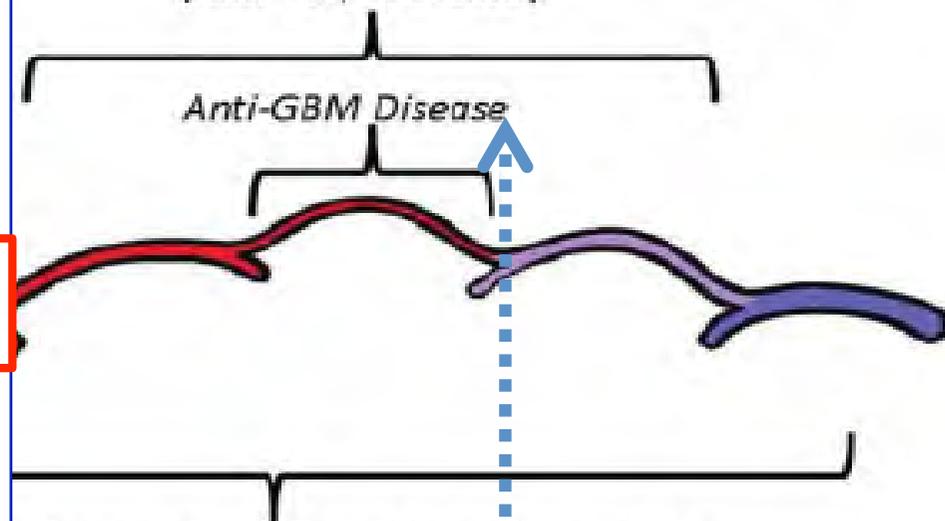
**Vasculitis associated with probable etiology**

- Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis
- Hepatitis B virus-associated vasculitis
- Syphilis-associated aortitis
- Drug-associated immune complex vasculitis
- Drug-associated ANCA-associated vasculitis
- Cancer-associated vasculitis
- Others

Jennette JC et al. Arthritis Rheum 2013

**Immune Complex Small Vessel Vasculitis**

- Cryoglobulinemic Vasculitis
- IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein)
- Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis (Anti-C1q Vasculitis)



**CA-Associated Small Vessel Vasculitis**

- Microscopic Polyangiitis
- Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's)
- Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss)

**La mala die de Behçet**

