



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2015

Thèse N° 156 15

LES UVEITES AU COURS DE LA MALADIE DE BEHÇET
(À PROPOS DE 14 CAS)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05/10/2015

PAR

Mr. JANATI IDRISSI YOUSSEF

Né le 19 Octobre 1988 à Taza

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Maladie de Behçet - Uvéite - Biothérapie - Cécité

JURY

M. EL BAAJ MOHAMED.....	PRESIDENT
Professeur de Médecine Interne	
M. MOHAMED KARIM MOUDDEN.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Médecine Interne	
Mme. RABHI SAMIRA	JUGES
Professeur agrégé de Médecine Interne	
M. LAKTAOUI ABDELKADER.....	
Professeur d'Ophtalmologie	
M. EL KARTOUTI ABDESLAM.....	
Professeur des médicaments et fongibles	
M. ZINEBI ALI	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Médecine Interne	

SOMMAIRE

INTRODUCTION	11
DEFINITION	13
HISTORIQUE	15
RAPPEL ANATOMIQUE DE L'ŒIL	18
1. Anatomie du globe oculaire	18
1.1-Contenant : les enveloppes ou tuniques de l'œil	21
1.1.1. La tunique externe : (ou couche protectrice)	21
1.1.2. L'uvée (ou couche moyenne)	23
1.1.3. La couche visuelle (ou couche interne)	37
1.2- Contenu de l'œil	62
1.2.1. L'humeur Aqueuse	62
1.2.2. Le cristallin	63
1.2.3. Le corps vitré	64
2. Les annexes	64
2.1. L'orbite osseuse	64
2.2. Les paupières	64
2.3. L'appareil lacrymal	65
2.4. Les muscles oculomoteurs	65
RAPPEL PHYSIOLOGIQUE	66
1. Fonctions du tractus uvéal	66
2. Barrières hémato-oculaires	66
2.1. Barrière hémato-aqueuse	67
2.2. Barrière hémato-rétinienne	68
ETIOPATHOGENIE	71
1. Génétique	71
2. Association antigène HLAB51 et maladie de Behçet	71
3. Autres gènes	72
4. Facteurs immunologiques	72
5. Etiologie infectieuse	73
6. Facteurs environnementaux	75

7. Etiologie vasculaire	75
PHYSIOPATHOLOGIE	77
I. Physiopathologie de la maladie de Behçet	77
II. Physiopathologie des uvéites au cours de la maladie de Behçet	78
1. Caractéristiques de l'immunologie oculaire	78
2. Histopathologie des lésions oculaires	79
3. Physiopathologie de l'uvéite	80
EPIDEMIOLOGIE	82
1. Prévalence et Distribution géographique	82
2. Incidence	84
3. Caractéristiques démographiques	85
CRITERES DE CLASSIFICATION ET DIAGNOSTIQUE	87
CLASSIFICATION DES UVEITES	89
1. La classification anatomique.....	89
2. Classification clinique.....	90
3. Classification étiologique	91
4. Classification pathologique.....	91
ETUDE CLINIQUE DES UVEITES	93
I. Interrogatoire.....	94
II. Examen ophtalmologique	96
III. Les formes cliniques des uvéites au cours de la Maladie de Behçet	103
1. Uvéite antérieure :	103
2. Uvéite intermédiaire :	104
3. Uvéite postérieure :	105
4. Uvéite totale (panuvéite) :	106
IV. Les autres manifestations ophtalmologiques de la Maladie de Behçet	107
1. Atteinte des annexes :	107
2. La vascularite rétinienne :	107
3. Les hémorragies rétiniennes :	107
V. Les manifestations extra-oculaires de la Maladie de Behçet.....	108
1. L'atteinte cutanéomuqueuse :	108
2. L'atteinte vasculaire	110

3. L'atteinte cardiaque	111
4. L'atteinte neurologique	111
5. L'atteinte articulaire	112
6. L'atteinte gastro-intestinale	112
7. Manifestations pleuro-pulmonaires	113
8. Manifestations rénales	113
9. Manifestations diverses	114
ETUDE PARACLINIQUE	115
1. Photométrie automatisée du Tyndall	115
2. Angiographie rétinienne à la fluorescéine	115
3. Angiographie au vert d'indocyanine	116
4. Tomographie en cohérence optique	117
5. Écho-Doppler	117
6. Ultra-biomicroscopie	117
FORMES CLINIQUES	119
1. Les uvéites chez l'enfant	119
2. Les uvéites chez la femme enceinte	119
3. Les uvéites chez le sujet âgé	120
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	121
COMPLICATIONS DES UVEITES AU COURS DE LA MALADIE DE BEHCET	123
1. Complications du segment antérieur	123
2. Complication du segment postérieur	124
MODALITES THERAPEUTIQUES	127
1. OBJECTIFS DU TRAITEMENT	127
2. MOYENS	129
3. INDICATIONS	145
4. Recommandations de l'EULARU	151
5. Traitement des complications oculaires	152
5.1. Traitement des complications antérieures.....	152
5.2. Traitement des complications postérieures.....	154
EVOLUTION /PRONOSTIC	156

ETUDE PRATIQUE	
159	
I. OBJECTIFS DE L'ETUDE	159
II. MATERIELS ET METHODES	159
III. Résultats	167
DISCUSSION	189
CONCLUSION	215
RESUME	217
REFERENCES	222

LISTE DE FIGURES

Figure 1 : Pr. Hulusi Behçet.

Figure 2 : Manifestations cliniques de la maladie de behçet.

Figure 3 : Vue globale montrant les différents éléments de l'œil.

Figure 4 : Coupe transversale du segment antérieur du globe oculaire.

Figure 5 : Coupe sagittale passant par le globe oculaire.

Figure 6 : Coupe schématique histologique de la cornée.

Figure 7 : Aspect histologique et rapport de la choroïde.

Figure 8 : Schéma montrant la vascularisation de la choroïde.

Figure 9 : Vue postérieure du corps ciliaire.

Figure 10 : Aspect histologie du corps ciliaire.

Figure 11 : Anatomie macroscopique et rapports de l'iris.

Figure 12 : Vue antérieure de l'iris.

Figure 13 : Aspect histologique de l'iris à fort grossissement.

Figure 14 : Structure de l'angle irido cornéen.

Figure 15 : Coupe sagittale de l'œil montrant la rétine.

Figure 16 : Photographie du fond d'œil montrant la macula et la papille du nerf optique.

Figure 17 : Aspect histologique de la Rétine.

Figure 18 : Modélisation 3D montrant l'épithélium pigmentaire et les photorécepteurs de la rétine.

Figure 19 : Modélisation 3D montrant les cônes et les bâtonnets.

Figure 20 : Représentation schématique d'une coupe histologique de la région maculaire.

Figure 21 : Coupe schématique montrant l'artère centrale de la rétine.

Figure 22 : Représentation schématique des unités microcirculatoires capillaires.

Figure 23 : Représentation schématique de la double couche des capillaires rétinien.

Figure 24 : Schéma du fond d'œil montrant les vaisseaux centraux de la rétine et leurs branches de division.

Figure 25 : Photographie du fond d'œil montrant la papille optique.

Figure 26 : Coupe de la papille et du canal scléral.

Figure 27 : Coupe schématique axiale du cristallin.

Figure 28 : Rupture de la barrière hémato-oculaire.

Figure 29 : Modèle hypothétique de la pathogénèse de la maladie de Behcet.
Implications physiopathologiques et thérapeutiques récentes.

Figure 30 : Répartition de la prévalence la maladie de Behcet dans le monde.
Les chiffres représentent des taux de prévalence pour 100 000 habitants

Figure 31 : Classification anatomique des uvéites.

Figure 32 : Prise en charge des uvéites postérieures au cours de la MB.

Figure 33 : Tyndall de la chambre antérieure.

Figure 34 : Précipités rétrocornéens.

Figure 35 : Image d'un Hypopion.

Figure 36 : Image montrant une Seclusion pupillaire.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques de 5 systèmes de classification de la MB.

Tableau 2 : Diagnostic différentiel en fonction des atteintes uvéales dans la MB.

Tableau 3 : Traitements disponibles des uvéites en cas de maladie de Behçet.

Tableau 4 : Répartition géographique des patients.

Tableau 5 : Fréquence des manifestations oculaires en fonction des données de l'examen ophtalmologique initial.

Tableau 6 : Fréquence des manifestations extra ophtalmologiques.

Tableau 7 : Causes de cécité secondaire aux uvéites.

Tableau 8 : Fréquence des formes juvéniles selon les séries marocaines.

Tableau 9 : Sex-ratio selon la littérature.

Tableau 10 : Prévalence de l'atteinte uvéale dans la littérature.

Tableau 11 : Fréquence de la maculopathie et de l'atteinte papillaire selon les auteurs.

Tableau 12 : Fréquence des manifestations extra-ophtalmologiques selon les séries.

Tableau 13 : Fréquence de la cataracte du Behçet dans la littérature.

Tableau 14 : Fréquence de la cécité au cours de la maladie de Behçet dans la littérature.

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1 : Pourcentage de l'uvéite au cours de la MB.

Graphique 2 : Répartition des patients en fonction du sexe.

Graphique 3 : Proportion des patients en fonction de la tranche d'âge.

Graphique 4 : Fréquence des formes pédiatriques et adultes.

Graphique 5 : Répartition des patients selon le délai de consultation.

Graphique 6 : Délai d'installation de l'uvéite/ à la MB.

Graphique 7 : Motif de consultation.

Graphique 8 : Mode d'installation des uvéites.

Graphique 9 : Localisation unilatérale ou bilatérale de l'uvéite.

Graphique 10 : Localisation antéro-postérieure de l'uvéite.

Graphique 11 : Répartition selon l'acuité visuelle de l'œil atteint avant le traitement.

Graphique 12 : Tonus oculaire.

Graphique 13 : L'évolution de l'acuité visuelle avant et après traitement.

LISTE DES ABREVIATIONS

AC	: Anticorps
Ag	: Antigène
Ag-S	: Antigène soluble rétinien
Art	: artère
AV	: Acuité visuelle
AVF	: acuité visuelle finale
AVI	: acuité visuelle initiale
AZA	: azathioprine
BAV	: Baisse de l'acuité visuelle
BHA	: Barrière hémato aqueuse
BHR	: Barrière hémato-rétinienne
CLD	: compte les doigts
Ct	: corticoïdes
CycA	: cyclosporine
DSR	: Décollement séreux de la rétine
FO	: Fond d'œil
HA	: Humeur aqueuse
HLA	: Human leucocytes antigens ou antigènes de leucocytes humains
HTIC	: hypertension intracrânienne
HTIO	: Hypertonie intra-oculaire
ICG	: Vert d'indocyanine (indocyanin green)
Ig	: Immunoglobuline
IL	: interleukine
INF	: interferon
IS	: immunosuppresseurs
ISG	: International Study Group
IVT	: intravitréen
JBDRC	: Japanese Behçet's Disease Research Committee
LAF	: Lampe à fente

LB	: lymphocyte B
LT	: lymphocyte T
MB	: Maladie de Behçet
MDD	: Mobilisation des doigts
MER	: membrane epimaculaire
MTX	: Methotrexate
NK	: Natural Killer
OCT	: tomographie par cohérence optique
OD	: Œdème droit
OG	: Œdème gauche
OM	: Œdème maculaire
PEV	: potentiels évoqués visuels
PL	: perception lumineuse
PLN	: Perception lumineuse négative
PLP	: Perception lumineuse positive
PRD	: précipités rétro-descemétiques
Sexe F	: 10olchici
Sexe M	: masculin
TNF	: tumor necrosed factor
UBM	: Ultra-biomicroscopie
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
Vn	: veine
VR	: Vascularite rétinienne

INTRODUCTION

La maladie de Behçet, décrite en 1937 par un dermatologue turc (Hulusi Behçet) (Figure 1), est une vascularite inflammatoire multi systémique chronique, évoluant par poussées, atteignant surtout l'adulte jeune, caractérisée par la fréquence et la bénignité des manifestations cutanéomuqueuses et articulaires, et la gravité des manifestations oculaires, neurologiques, vasculaires et digestives.

En absence de marqueur biologique pathognomonique, le diagnostic repose sur des critères cliniques établis par le groupe international d'étude sur la maladie. L'atteinte oculaire reste une complication bien connue, en raison de son intérêt diagnostique, pronostique et thérapeutique.

L'uvéite est la manifestation oculaire la plus fréquente dans la maladie de Behçet, caractérisée par une inflammation de l'uvée, composée de l'iris, le corps ciliaire et la choroïde. Elle réalise des tableaux divers et peut mettre en jeu le pronostic visuel des patients par l'installation de lésions irréversibles.

Cela nécessite par ailleurs une analyse clinique et paraclinique à la fois ophtalmologique et extra ophtalmologique avec une collaboration étroite entre le médecin interniste et l'ophtalmologiste. Pourtant, cette pathologie demeure une source de morbidité significative dominée par la cécité.

La corticothérapie et les immunosuppresseurs représentent les principales options thérapeutiques de la Maladie de Behçet avec le plus souvent des résultats mitigés surtout sur le plan oculaire. Le développement de nouvelles molécules apportent un espoir dans le traitement et le pronostic de cette pathologie ; notamment les anti-TNF α et l'interferon.

L'objectif de notre travail est de mettre le point sur le profil épidémiologique, ainsi que les différents aspects cliniques, thérapeutiques et évolutifs des uvéites au cours de la maladie de behçet à travers une étude rétrospective portant sur les cas de behçet uvéal hospitalisés au service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail (Meknès-Maroc), sur une période de 5 ans (de janvier 2010 à décembre 2014).



Figure 1 : Pr. Hulusi Behçet

DEFINITION

La maladie de Behçet est une affection inflammatoire systémique idiopathique caractérisée par une inflammation intraoculaire, des ulcérations orales et génitales, des lésions cutanées (Figure 2) ainsi que de nombreuses autres atteintes viscérales [1]. Elle peut concerner quasiment tous les organes, et est actuellement classée au sein des vascularites primitives non nécrosantes [2, 3].

L'évolution est chronique, alternant des phases d'exacerbation et des phases de quiescence spontanées, et pouvant compromettre sévèrement le pronostic fonctionnel et vital.

Le substratum anatomique est une vascularite à prédominance lymphocytaire ou polynucléaire ; selon l'âge des lésions ; des vaisseaux de petit calibre.

Les uvéites correspondent à un groupe de maladies caractérisées par une inflammation de l'uvée, et constituent la cinquième cause de cécité légale dans le monde, leur prise en charge constitue un véritable enjeu de santé publique [4,5].

Elles sont une cause classique de baisse d'acuité visuelle (BAV) et touchent principalement les adultes âgés entre 20 et 60 ans [6].

L'uvéite représente la principale atteinte oculaire de la maladie de Behçet.

Elle fait partie des critères diagnostiques de la maladie, et peut être de localisation antérieure, intermédiaire ou postérieure.

L'uvéite antérieure est non granulomateuse, souvent associée à un hypopion.

L'atteinte postérieure peut se manifester par la présence d'une hyalite, de vascularites essentiellement veineuses et parfois occlusives, d'un œdème maculaire, des foyers de rétinite nécrosante, et d'atteinte papillaire (papillite).

Le diagnostic de l'uvéite reste clinique. Les examens complémentaires peuvent être utiles pour apprécier la sévérité et l'extension de l'inflammation et permettre le suivi du traitement.

Plusieurs affections peuvent poser des problèmes diagnostiques avec la maladie de Behçet. En effet, son origine inconnue et l'absence de tests biologiques spécifiques font que certains auteurs distinguent Maladie de Behçet et syndrome de Behçet.

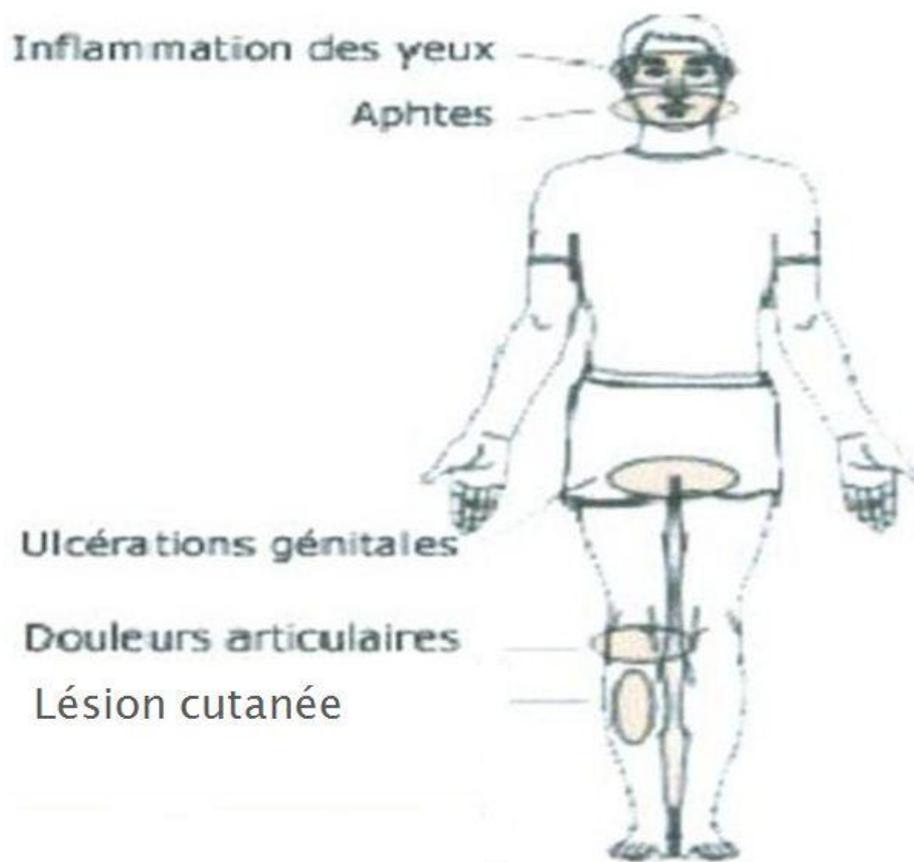


Figure 2 : Manifestations cliniques de la maladie de behçet

HISTORIQUE

La première description de ce que nous appelons à l'heure actuelle la maladie de Behçet a probablement été faite par Hippocrate il y a 2500 ans, qui, dans son oedème «Epidemion» (3eme livre), décrit une maladie endémique en Asie mineure, caractérisée par des ulcérations aphteuses, des défluxions des parties génitales et une atteinte ophtalmique aqueuse de caractère chronique faisant perdre la vue à de nombreuses personnes.

Il n'y eu plus ensuite de description de cette maladie dans la littérature médicale jusqu'au Xxe siècle où Huluci Behçet, dermatologue grec, qui donna son nom à cette affection, décrivit en 1937 la classique triade comportant hypopion, aphtose buccale et génitale.

Certains appellent cette affection maladie d'Adamantiades-Behçet en référence au médecin grec Adamantiades qui décrivit cette affection six ans plus tôt que HuluciBehçet [7].

Beaucoup d'auteurs ce sont intéressés à cette maladie à laquelle ce sont consacrées plusieurs recherches et congrès internationaux :

- Zhong Jing Zhang (médecin japonais) : lième siècle avant JC, avait une description de la maladie similaire à celle d'Hippocrate nommée « Hu Huo Bing ».
- Janin : 1772 à Lyon, a présenté un cas d'atteinte oculaire récurrente chez un homme.
- GILBERT : En 1920, a avancé le terme d'« iridocyclite septique » et donne à ce syndrome le nom d' « ophtalmie lente ».

- En 1923, LIPSCHUTZ l'a décrit comme « Ulcère aigu de la vulve », et SHIGETA en 1924 a rapporté la première observation Japonaise.
- Kummer : 1930 a évoqué la notion d'aphtose chronique récidivante.
- En 1931, ADAMANTIADIS, (ophtalmologue grec), et Dascalipoulos ont insisté sur le caractère fébrile de la maladie qui associe : iritis à hypopion, ulcérations buccogénitales, phlébite et hydarthrose bilatérale des deux genoux [8,9].
- En 1937, un professeur de dermatologie turc, Hulusi Behçet (figure 1), a individualisé une entité associant une aphtose buccale, une aphtose génitale et une inflammation oculaire à type d'uvéite à hypopion, entité qui a porté son nom, et a émis l'hypothèse d'une étiologie virale [10, 11].
- Jensen : 1940 utilise pour la première fois le terme de syndrome de Behçet chez une patiente présentant une aphtose bipolaire avec des lésions cutanées et des ulcérations hémorragiques coliques. Il est le premier à ajouter le test de Pathergy comme critère diagnostique.
- Tournaire : 1941 et 1955 : a étudié la notion d'aphtose uni ou bipolaire, avec une hypothèse virale.
- 1966 à Rome : a eu lieu le 1^{er} symposium qui étudie l'aspect clinique et anatomopathologique des manifestations cutanéomuqueuses, oculaires et neurologiques.
- 1977 à Istanbul : a eu lieu le 2^{ème} symposium qui étudie les manifestations articulaires et les antigènes d'histocompatibilité type I.
- 1985 à Tokyo : l'étude portait sur l'apport de l'immunité cellulaire et humorale en matière d'étiopathogénie de la maladie.
- 1987 à Londres : la recherche s'est focalisée sur le rôle étiopathogénique des antigènes HLA type II et de quelques virus.

- 1988 à Istanbul : une mise au point a été faite sur les manifestations veineuses et artérielles de la maladie.
- Le cinquième symposium (Rochester 1989) a été marqué par la présentation et la discussion de critères de diagnostique et de classification proposés par International Study Group of Behcet Disease (ISG) [12].
- 1993 : a eu lieu le 6^{ème} symposium (Paris 1993) pour étudier les aspects pédiatriques de la maladie de Behçet. Au cours de cette conférence, les critères de Davatchi et al ainsi que les nouveautés thérapeutiques dont l'interféron ont été avancés.

A cette occasion également ont été discutés des critères d'activité et de sévérité de l'atteinte ophtalmologique.

- 1997 : année du 7^{ème} congrès international de la maladie, où les recherches étaient focalisées sur l'atteinte articulaire et spécifiquement la maladie de Behçet et les spondylarthropathies.
- 1998 : a eu lieu le 8^{ème} congrès international de la maladie où Silman a soulevé l'intérêt des critères diagnostiques pour les études et essais cliniques. Les recherches ont surtout porté sur l'immunopathogénie de la maladie.
- Mai 2000 à Séoul : 9^{ème} conférence internationale de la maladie de Behçet.
- Zouboulis a mis l'accent sur l'étiopathogénie et le rôle des chémokines surtout l'IL8. [8, 11, 12, 13,14]
- Les recommandations de l'EULAR ont été présentées lors de la 13^{ème} conférence internationale sur la maladie de Behçet qui a eu lieu en Mai 2008 en CEdème.

RAPPEL ANATOMIQUE DE L'ŒIL

1. Anatomie du globe oculaire :

L'œil (Figure 3) est l'organe récepteur de la vision [15], il permet de favoriser la formation des images sur la rétine qui seront par la suite transmises par les voies optiques aux centres corticaux visuels.

Il est formé d'un organe mobile (le globe oculaire) contenu dans l'orbite, qui est une cavité quadrangulaire creusée dans le massif faciale, qui lui empêche tout mouvement de translation (avant-arrière), mais qui lui permet la rotation grâce à des muscles permettant d'orienter le regard dans une infinité de directions (muscles oculomoteurs). C'est ce qu'on appelle le champ visuel, qui peut atteindre 200°. La puissance de l'œil est égale à 59 dioptries.

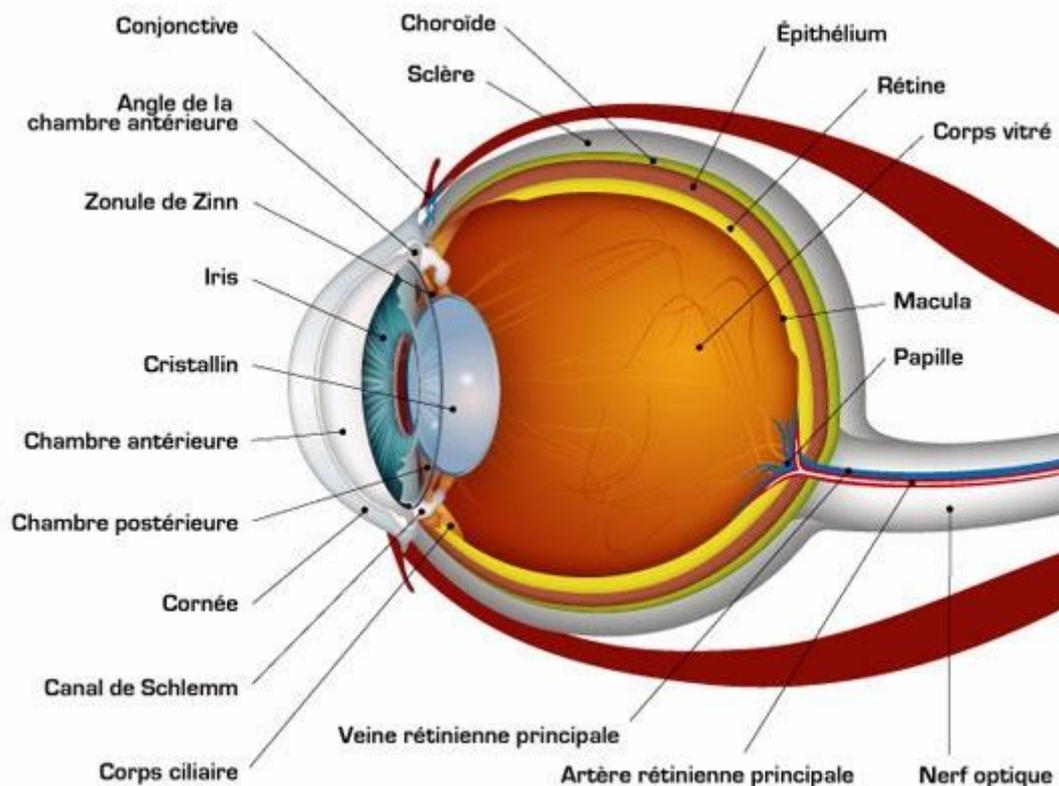


Figure 3 : Vue globale montrant les différents éléments de l'œil.

Le globe oculaire est la partie principale de l'appareil de la vision ; protégé par le cadre osseux et palpébral et séparé de celui-ci par un matelas graisseux.

Il est de forme grossièrement sphérique, présente un diamètre antérieur de 23 mm, un diamètre postérieur de 25 mm, un diamètre antéropostérieur d'environ 24 mm chez l'adulte emmétrope, un diamètre vertical d'environ 23 mm, et un diamètre transversal de 23,5 mm. Sa masse est d'environ 7 grammes, son volume est de 6,5 cm³, et Sa consistance est très ferme du fait du tonus oculaire maintenu par les liquides intérieurs [16, 17,18].

Le globe oculaire peut être décomposé en quatre parties principales : [19]

- la couche protectrice : cornée et sclère
- la couche vasculaire (aussi nommée uvée) : iris, corps ciliaire et choroïde
- la couche visuelle : rétine et nerf optique
- le contenu de la cavité interne : humeur aqueuse, cristallin et corps vitré.

Dans la partie antérieure de l'œil on délimite 2 zones principales :

- la chambre antérieure, qui se situe entre la cornée et l'iris, remplie par l'humeur aqueuse (figure 4) [20].
- la chambre postérieure entre l'iris et le cristallin.

L'œil est formé d'un contenant représenté par trois enveloppes et d'un contenu (Figure 5).

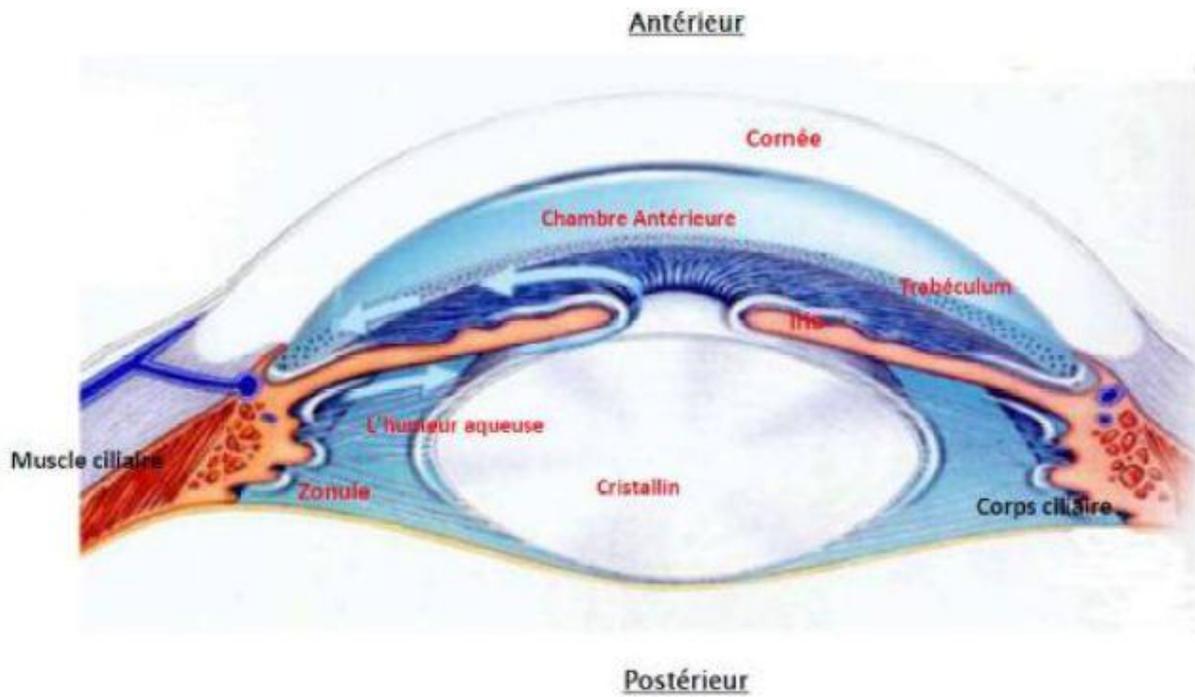


Figure 4 : Coupe transversale du segment antérieur du globe oculaire [20].

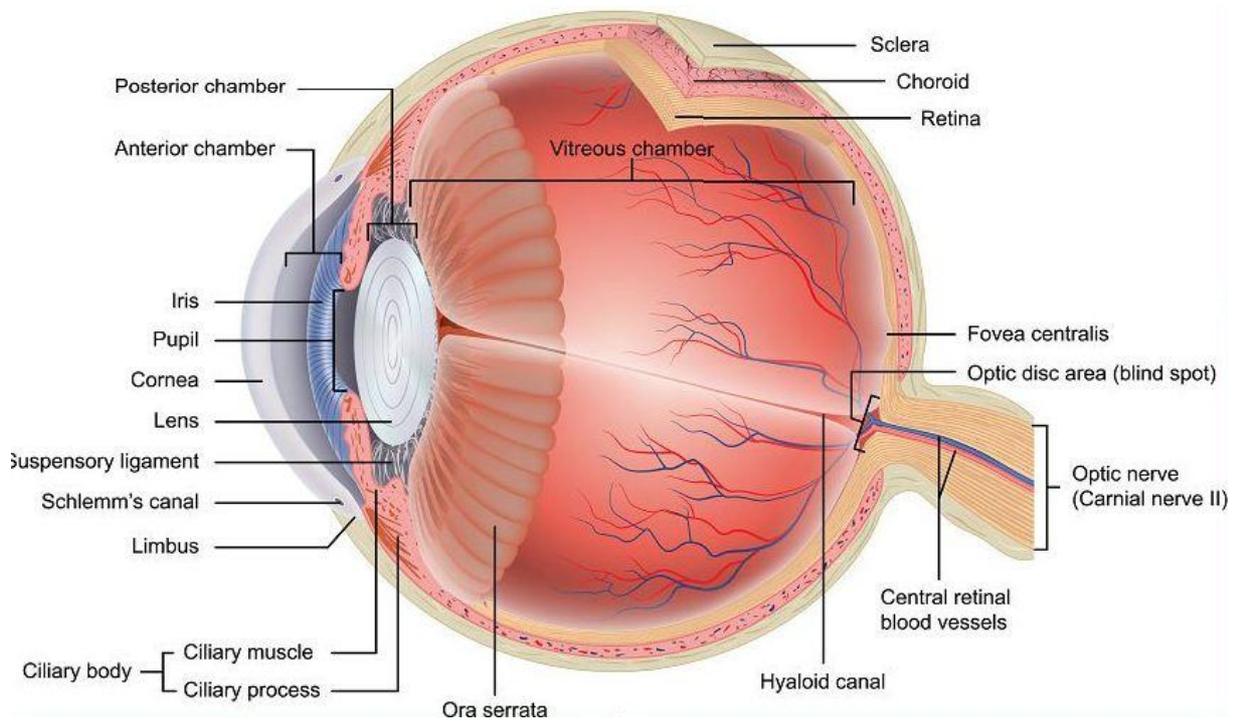


Figure 5 : Coupe sagittale du globe oculaire.

1.1. Contenant : les enveloppes ou tuniques de l'œil :

1.1.1. La tunique externe (ou couche protectrice) :

Composée de la sclère, opaque en arrière, et de la cornée transparente en avant.

- La sclérotique :

Il s'agit d'une membrane rigide, fibreuse, résistante, qui entoure et protège l'œil à l'extérieur tout en maintenant sa forme. C'est la tunique périphérique de l'œil. Elle est opaque, épaisse, inextensible, traversée par un grand nombre de petits canaux, et à l'arrière par une ouverture où passent les fibres du nerf optique.

Peu innervée et peu vascularisée. Sa face externe porte les insertions des muscles oculomoteurs. En avant La sclérotique est largement perforée pour loger la cornée [21].

- La conjonctive :

La conjonctive est une muqueuse tapissant la face postérieure des paupières et se réfléchissant sur la face antérieure du globe (bulbaire). La conjonctive se continue avec la peau au niveau du bord libre, avec la cornée au niveau du limbe sclérocornéen et avec l'épithélium des points lacrymaux. La partie bulbaire et la partie palpébrale se réunissent au niveau des culs-de-sac conjonctivaux [19].

- La cornée :

C'est le prolongement le plus bombé de la sclérotique, enchâssée dans l'ouverture antérieure de la sclérotique, constitue la principale lentille du système optique oculaire, son rayon de courbure en avant est de 7,8 mm, le rayon de courbure de la face arrière est de 6,8 mm, elle a une épaisseur variable : plus mince au centre : 0,45 mm, son indice de réfraction est $n=1,377$, et sa puissance est de 42

dioptries. La cornée est très innervée. Elle est transparente et doit le rester pour assurer une bonne vision.

- Anatomie microscopique :

La cornée (Figure 6) est formée de 5 couches cellulaires [22,23] différentes :

- épithélium cornéen : 32 microns d'épaisseur, cellules de type pavimenteux se renouvelant rapidement. La qualité de la réflexion qui donne l'éclat au regard est liée à la régularité de la surface épithéliale, et à l'intégrité du film de larmes.

- membrane de Bowman : couche de transition de 12 microns d'épaisseur, de nature conjonctive.

- stroma : très épais (400 microns), il représente 90% de l'épaisseur totale de la cornée. Son tissu conjonctif très spécifique comprend les éléments habituels du tissu conjonctif. Il contient de l'eau, des substances organiques, du collagène... Tous ces éléments sont présents dans des règles quantitatives et qualitatives très particulières assurant la transparence de la cornée.

- membrane de Descemet : 6 microns d'épaisseur.

- endothélium : 6 microns d'épaisseur, membrane interne, fragile, très fine. La qualité et la quantité de ces cellules varient avec l'âge.

Nutrition : est assurée par les larmes, essentiellement qui amènent l'oxygène, un peu par l'humeur aqueuse et les vaisseaux sanguins au niveau du limbe.

Si l'oxygénation de la cornée ne se fait plus ou se fait mal, exemple de lentille de contact trop serrée, alors des vaisseaux sanguins se forment et pénètrent dans la cornée pour amener l'oxygène nécessaire. Il en résulte un gêne visuel dû à ces vaisseaux qui forment une image constante dans le champ visuel.

La frontière entre cornée et sclère est appelée « limbe », c'est une zone semi-transparente qui a la particularité d'adhérer à la conjonctive, et elle est richement vascularisée et innervée tandis que la cornée est avasculaire.

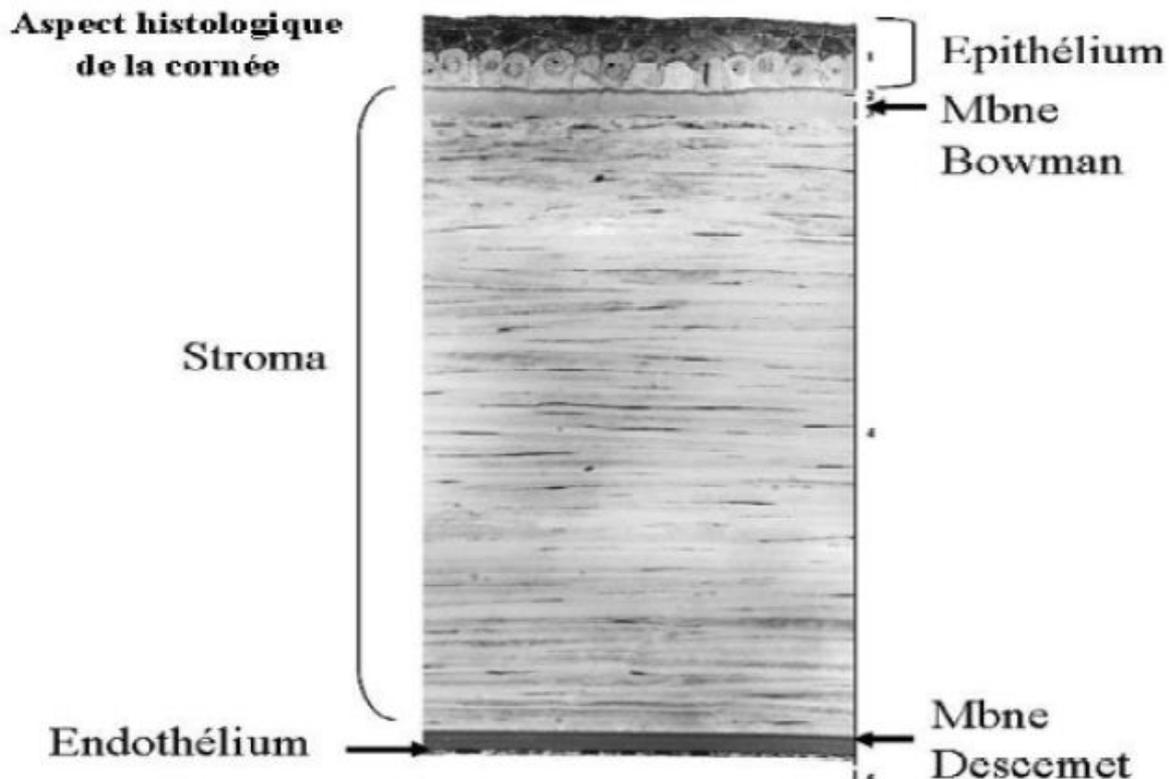


Figure 6 : Coupe schématique histologique de la cornée [18].

1.1.2. L'uvée (ou couche moyenne) : [15,24]

Est la partie intermédiaire pigmentaire de l'œil, c'est la tunique vasculaire qui comprend d'arrière en avant : la choroïde, le corps ciliaire et l'iris. Cette membrane est séparée de la sclère par un espace supra-choroïdien, et de la rétine par l'épithélium pigmentaire.

-Anatomie de la choroïde [15] :

La choroïde est une couche richement vascularisée qui assure la nutrition de l'iris et de la rétine. Elle est située entre la sclérotique et la rétine. Elle contient de nombreux pigments colorés et forme donc un écran. Elle maintient l'intérieur de l'œil en chambre noire.

1. EMBRYOLOGIE :

La choroïde dérive du mésenchyme qui entoure la cupule optique. Elle se différencie juste au contact de la cupule.

La 1^{ère} ébauche de la choroïde est un réseau capillaire qui apparaît précocement au contact de l'épithélium neural, tant à la surface de l'ébauche cérébrale que de la vésicule optique, les mélanocytes choroïdiens n'apparaissent qu'au 5^{ème} mois.

2. ANATOMIE MACROSCOPIQUE :

La choroïde fait partie de l'uvée postérieure, la choroïde est riche en vaisseaux et nerfs, elle occupe les 2 /3 postérieur du globe situé entre la sclère et la rétine.

Elle se continue en avant avec le stroma du corps ciliaire au niveau de l'Ora

Serrata, en arrière, elle adhère à la papille qu'elle entoure, et elle adhère également à la rétine par l'intermédiaire de la membrane de Bruch.

La supra-choroïde est un espace virtuel situé entre la choroïde et la sclère.

3. ANATOMIE MICROSCOPIQUE (Figure 7) :

- La supra-choroïde est faite de fibres élastiques, de rares fibres de collagène et essentiellement des mélanocytes.
- Le stroma choroïdien est constitué d'une trame conjonctive lâche avec de nombreux éléments cellulaires : fibrocytes, mélanocytes, mastocytes, macrophages, lymphocytes ...C'est une structure richement vascularisée.

- La membrane de Bruch : limite la choroïde en dehors et adhère étroitement à l'épithélium pigmenté. Elle est formée de 5 couches :
 - La membrane basale de la paroi interne du papillaire choroïdien.
 - Puis 3 couches formant la membrane de Bruch proprement dite :
 - Une couche centrale épaisse constituée de fibres élastiques.
 - Deux couches collagèneuses externe et interne de part et d'autre de la couche élastique.
 - La basale de l'épithélium pigmenté de la rétine.

4. VASCULARISATION ET INNERVATION :

La vascularisation de la choroïde (Figure 8) est assurée par les artères ciliaires courtes postérieures qui se divisent en son sein en un arbre vasculaire complexe, se terminant en capillaires.

Le drainage veineux est assuré par un réseau parallèle qui aboutit aux veines vortiqueuses ; Le système appelé chorio-capillaire assure l'irrigation des couches externes de la rétine.

Les artères ciliaires longues postérieures cheminent entre la choroïde et la sclère pour gagner le segment antérieur.

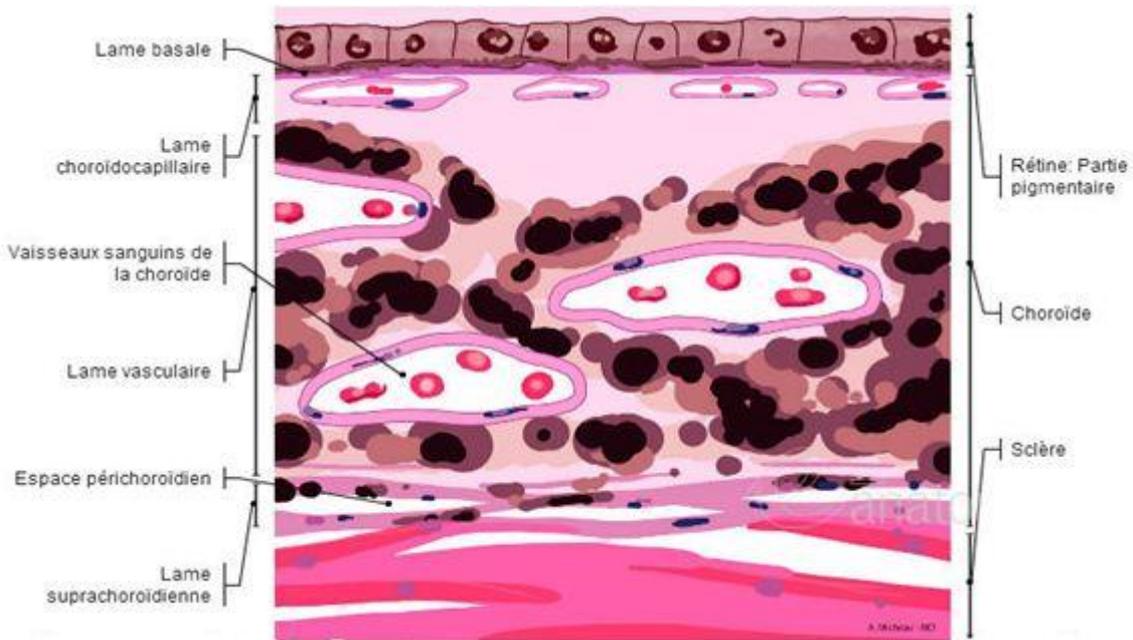


Figure 7 : Aspect histologique et rapport de la choroïde.

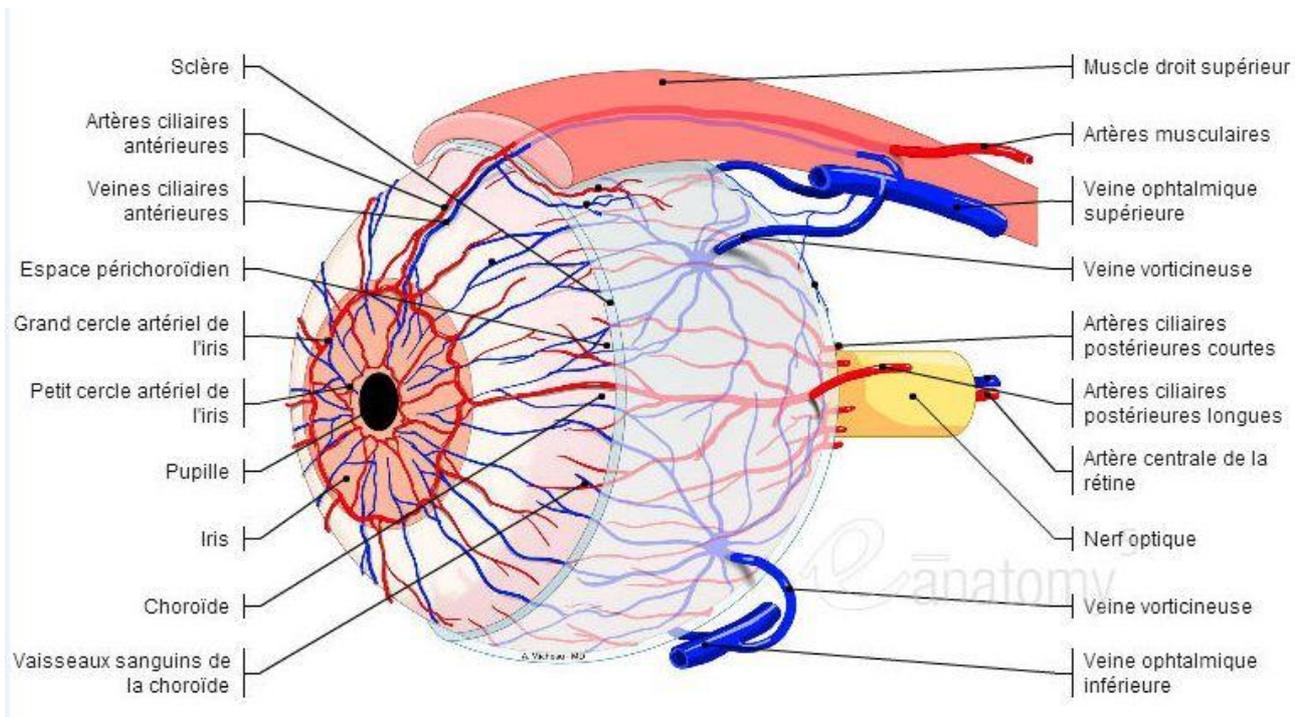


Figure 8 : Schéma montrant la vascularisation de la choroïde.

-Anatomie du corps ciliaire [15,24] :

1 -Embryologie :

Le corps ciliaire apparaît à la fin du 3^{ème} mois par la formation d'un plissement en arrière de la cupule optique qui est la 1^{ère} ébauche des procès ciliaires.

Les procès ciliaires s'accroissent et atteignent presque le cristallin.

A la fin du 5^{ème} mois, l'ora serrata est distincte et l'orbiculus ciliaris qui se distingue facilement entre l'ora et les procès ciliaires.

Au 7^{ème} mois, la portion radiaire est bien développée, mais le développement de la portion annulaire n'est terminé qu'après la naissance.

2 -Anatomie macroscopique :

Segment intermédiaire entre la choroïde en arrière et l'iris en avant, le corps ciliaire a la forme d'un anneau saillant vers l'intérieur du globe, il a une forme grossièrement triangulaire avec :

- Une base qui reçoit la racine de l'iris.
- Une face antéro-externe plaquée contre la sclérotique.
- Une face postéro-interne (Figure 9) regardant vers l'intérieur du globe oculaire, possède deux portions, l'une lisse en arrière (pars plana), et une zone saillante en avant du procès ciliaire.
- Un sommet qui se poursuit par la choroïde en arrière, au niveau de l'Ora Serata.

3- Anatomie microscopique :

De dehors en dedans, on trouve successivement :

- La supra-ciliaire qui prolonge la supra-choroïde, elle est faite de fibres conjonctives et élastiques.
- La couche conjonctive musculo-vasculaire :

Le stroma ciliaire fait d'un tissu conjonctif lâche qui fait suite du stroma de la choroïde, il sépare l'épithélium ciliaire du muscle ciliaire.

Le muscle ciliaire est formé de deux portions :

→Muscle de Bruke-Wallace fait de fibres longitudinales.

→Muscles de Rouget-Muller fait de fibres circulaires.

Les procès ciliaires (Figure 10) sont essentiellement vasculaires, chacun est centré d'une artériole provenant du grand cercle artériel de l'iris.

La lame vitrée est un prolongement de la membrane de Bruch.

L'épithélium ciliaire est formé de deux couches cellulaires :

→Une couche externe pigmentée.

→Une couche interne claire.

La couche externe représente la continuation de l'épithélium pigmenté de la rétine alors que la couche interne représente toutes les couches rétinienne.

Une membrane basale borde en dehors la couche pigmentée, c'est la limitante externe.

Une membrane basale borde l'épithélium clair en dedans, c'est la limitante interne.

La limitante externe continue en avant la membrane de Bruch de la choroïde, elle fait 1,5 à 4 μ d'épaisseur. L'épithélium pigmenté réalise une couche unicellulaire, de cellules cubiques étendues de la racine de l'iris de l'ora-serrata, alors que l'épithélium clair est constitué de cellules cylindriques étendues de la base de l'iris où elle fait suite à l'épithélium pigmenté, de la rétine neurosensorielle de l'ora serrata.

La limitante interne est constituée de la membrane cellulaire, de la membrane basale de l'épithélium clair, et de fibrilles d'insertion vitrénne et zonulaire.

4 -Vascularisation et innervation :

Le corps ciliaire reçoit sa vascularisation essentiellement du grand cercle artériel de l'iris.

Son innervation provient du plexus ciliaire situé dans la supraciliaire formé par les nerfs ciliaires longs et courts.

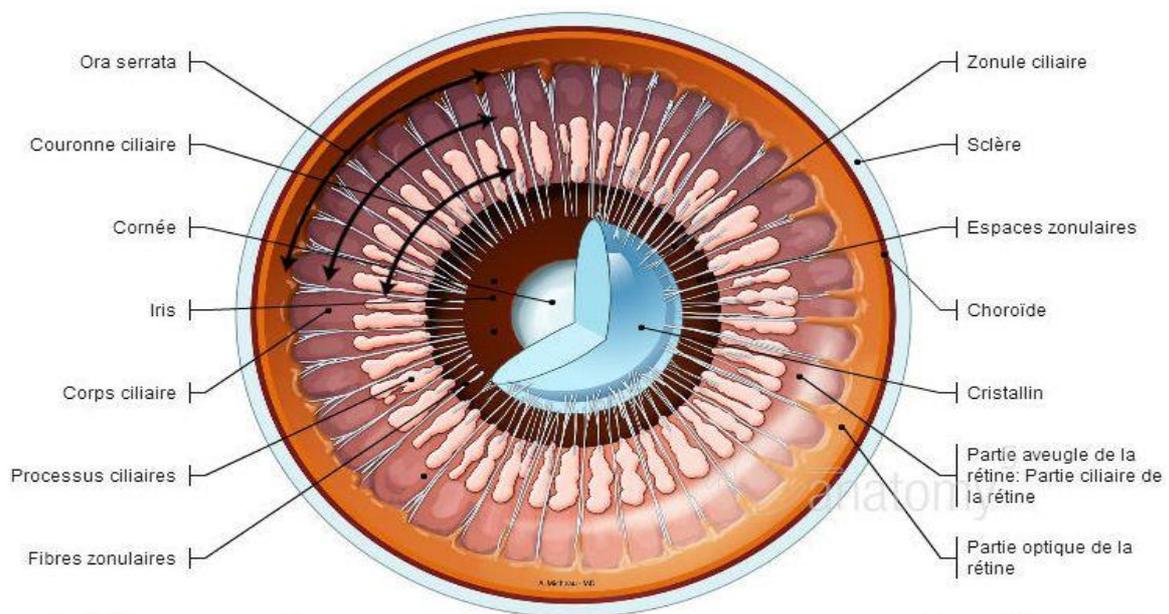


Figure 9 : vue postérieure du corps ciliaire.

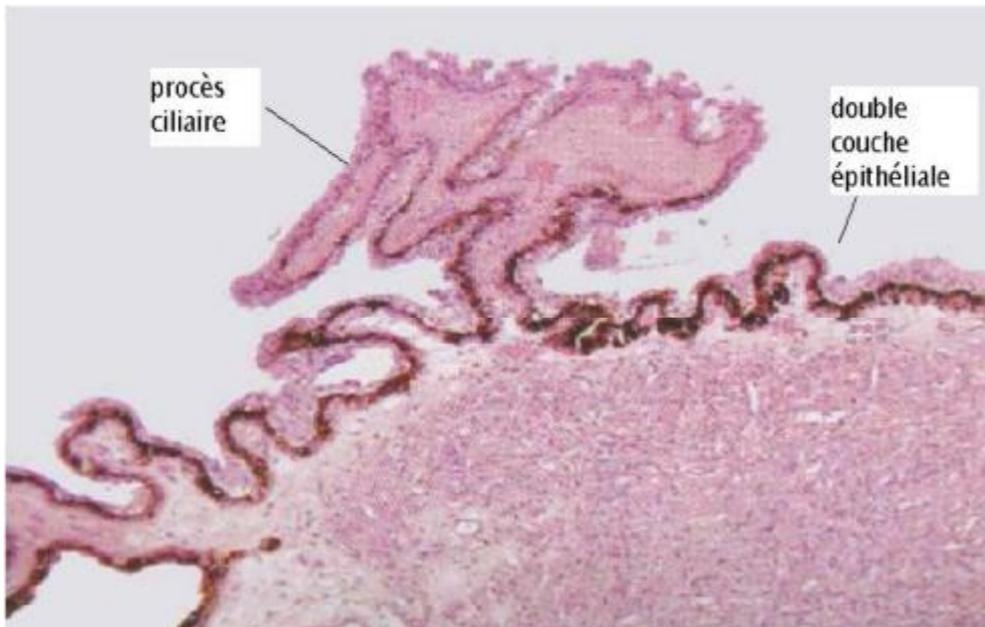


Figure 10 : Aspect histologie du corps ciliaire [22].

-Anatomie de l'Iris [15] :

1- Embryologie :

L'iris a une double origine embryologique :

- Mésodermique donnant le stroma irien et la membrane pupillaire.
- Neuro-ectodermique donnant l'épithélium et les muscles sphincter et dilatateur de l'iris.

Une poussée mésodermique, prend part à la formation du stroma irien vers les 6^{ème} – 7^{ème} semaines.

Une poussée vasculaire va constituer la tunique vasculaire du cristallin et la membrane pupillaire.

Le neuro-ectoderme est formé de 2 couches cellulaires épithéliales jointives sauf au niveau de leur berge interne où existe un orifice circulaire : le sinus marginal qui se forme vers le 7^{ème} mois.

Le muscle sphincter de l'iris apparaît au cours du 4^{ème} mois, alors que le muscle dilatateur apparaît au cours du 5^{ème} mois par différenciation de l'épithélium antérieur.

La membrane pupillaire se résorbe généralement vers le 8^{ème} mois.

2- Anatomie macroscopique : (Figure 11)

L'iris est un disque perforé qui présente deux faces et deux bords :

Un bord interne pupillaire, et un bord externe périphérique inséré sur le corps ciliaire.

- La face antérieure (Figure 12) limite en arrière la chambre antérieure.
- La face postérieure, est à son origine, en avant du plan du cristallin et limite avec lui la chambre postérieure. Son bord s'appuie, au centre, sur la face antérieure du cristallin.

L'iris ne s'insère pas à la jonction cornéo-sclérale mais sur le corps ciliaire, il est mince à la racine (1 /10 mm), et atteint son épaisseur maximale au niveau de la collerette (6 /10 mm) pour s'amincir ensuite vers la pupille.

La face antérieure de l'iris, de couleur variable, est divisée en deux parties : centrale et périphérique par une ligne très irrégulière appelée « collerette ».

La partie centrale est appelée aussi pupillaire et l'externe est dite périphérique, ciliaire.

Face antérieur de l'iris :

La zone pupillaire :

Zone étendue entre le bord pupillaire et la collerette, mesure 2mm, elle présente 3 zones en allant de la pupille vers la collerette :

- Le bord pupillaire.
- La zone du sphincter.

- La zone des cryptes de Fuchs ou stromales.

La zone ciliaire :

Fait 3 à 4mm comporte 3 zones :

- Zone interne plane, fait suite à la collerette.
- Zone moyenne, formée de plis circulaires à disposition concentriques séparées par des sillons qui augmentent lors de la mydriase, les sillons de contraction, le pli le plus périphérique forme la ligne des crêtes de Busacca (ourlet marginal de Fuchs), il constitue par définition la limite de la paroi postérieure de l'angle irido-cornéen.
- Zone externe, comprenant des cryptes peu profondes.

Face postérieure de l'iris :

Uniformément pigmentée, elle présente trois plis :

- Les plis de contraction de Shwalbe, qui sont des fines lignes radiaires situées au pourtour de la papille.
- Les plis structuraux de Schwalbe, lignes radiaires tendues de la pupille à la périphérie irienne, correspondant à des vaisseaux.
- Les plis circulaires, concentriques à la pupille, correspondent à des différences d'épaisseur au niveau de l'épithélium pigmenté.

3- Anatomie microscopique : (Figure 13)

L'étude ultra-structurale permet de décrire d'avant en arrière :

- Une couche cellulaire antérieure composée de fibroblastes et de mélanocytes.
- Le stroma et le muscle sphincter, le stroma étant formé d'un tissu conjonctif lâche fait de fibres collagènes sans fibres élastiques.

Le muscle sphincter est constitué de faisceaux de 5 à 8 cellules musculaires lisses, qui sont en contact les unes des autres grâce à des jonctions cellulaires étroites, et entouré d'un tissu collagène qui amarre le sphincter irien aux vaisseaux, aux nerfs, au tissu conjonctif de l'iris.

- L'épithélium irien comprend deux couches : une couche antérieure myoépithéliale conduisant à la formation du muscle dilatateur, et une couche postérieure unicellulaire très pigmentée

La couche antérieure mesure 12,5 μm d'épaisseur, chaque cellule présente une portion apicale épithéliale et une portion basale musculaire.

L'épithélium pigmenté postérieur de l'iris est le prolongement antérieur de la rétine, il est formé d'une seule couche de cellules très pigmentées sauf vers la racine de l'iris où elles deviennent de moins en moins pigmentées pour se poursuivre avec l'épithélium clair du corps ciliaire.

4- Vascularisation et innervation :

La vascularisation est assurée par le grand cercle artériel de l'iris, formé par les branches terminales supérieures et inférieures des artères ciliaires longues.

Du grand cercle artériel naît des branches implantées en dents de peigne qui s'orientent radialement vers la pupille, elles s'anastomosent dans la région de la collerette dessinant un petit cercle artériel et se résolvent en capillaires au pourtour de la pupille.

Les veines parallèlement orientées se portent vers les veines ciliaires antérieures.

Les vaisseaux iriens possèdent une gaine adventicielle collagèneuse très épaisse, les capillaires iriens disposent d'un endothélium non fenestré.

L'innervation de l'iris est assurée par les nerfs ciliaires longs et courts qui forment un plexus au niveau du corps ciliaire, de ce plexus se forme un plexus antérieur dans la limitante antérieure, un plexus périvasculaire, et un destiné au dilatateur et au sphincter [15, 24,25].

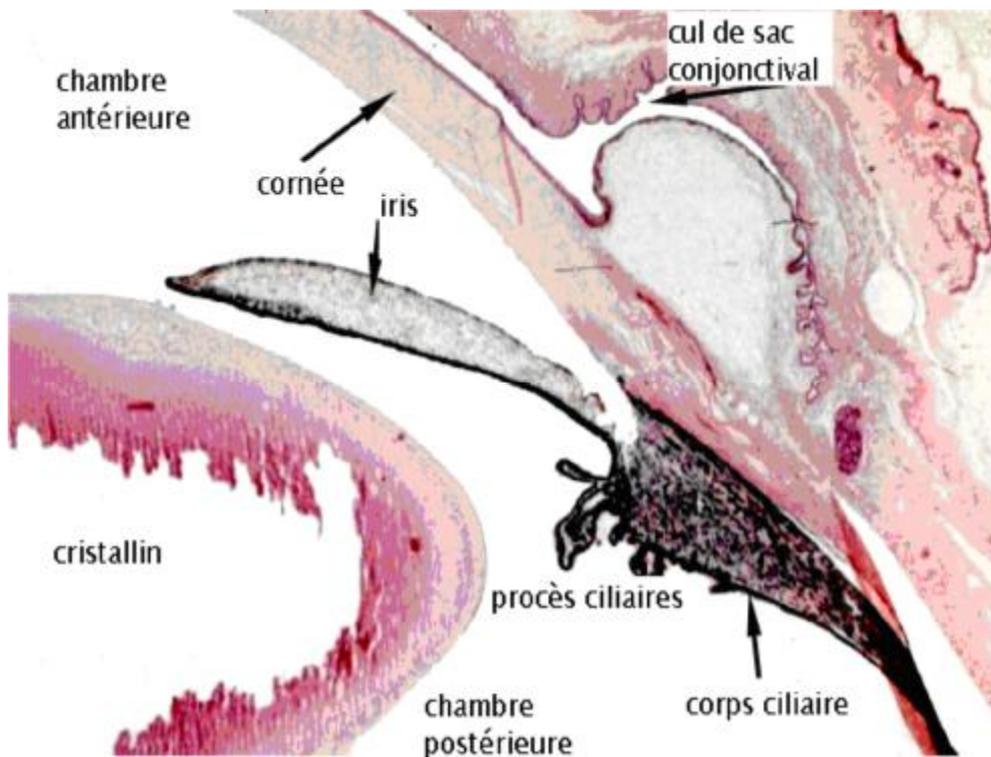


Figure 11 : Anatomie macroscopique et rapports de l'iris.

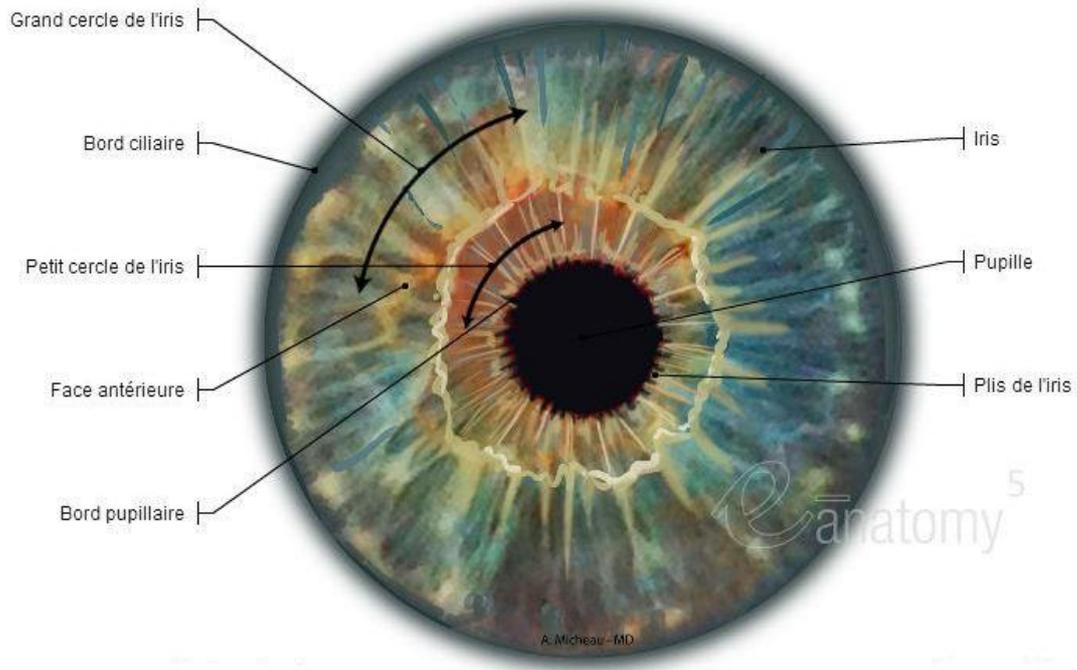


Figure 12 : Vue antérieure de l'iris.

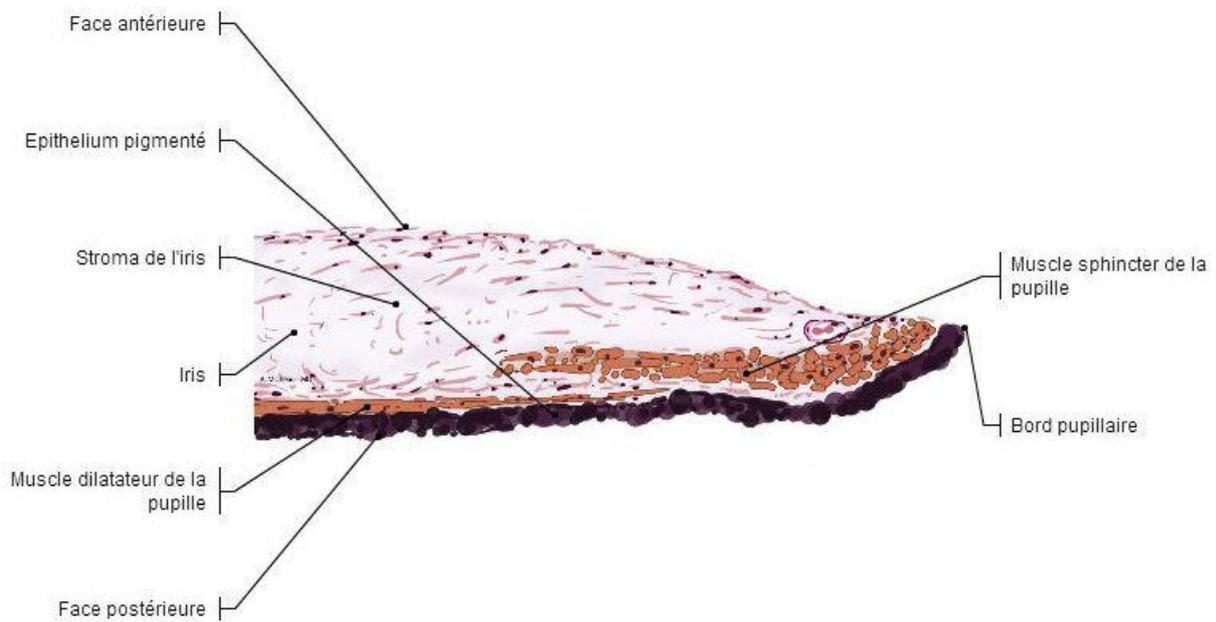


Figure 13 : Aspect histologique de l'iris à fort grossissement.

- L'angle irido-cornéen :

C'est l'angle (Figure 14) formé dans la chambre antérieure, par la face postérieure de la cornée à sa périphérie et la face antérieure de l'iris.

Elle est constituée de plusieurs couches visibles à la gonioscopie : anneau de schwalbe, trabéculum scléral, éperon scléral, bande ciliaire.

Au niveau du trabéculum, qui a un rôle de filtre microscopique, se draine l'humeur aqueuse (ultra filtrat produit par le corps ciliaire) La pression intra oculaire normale est de 10 à 20 mm Hg. Elle est maintenu stable grâce à un mouvement équilibré de sécrétion et d'excretion de l'humeur aqueuse [24].

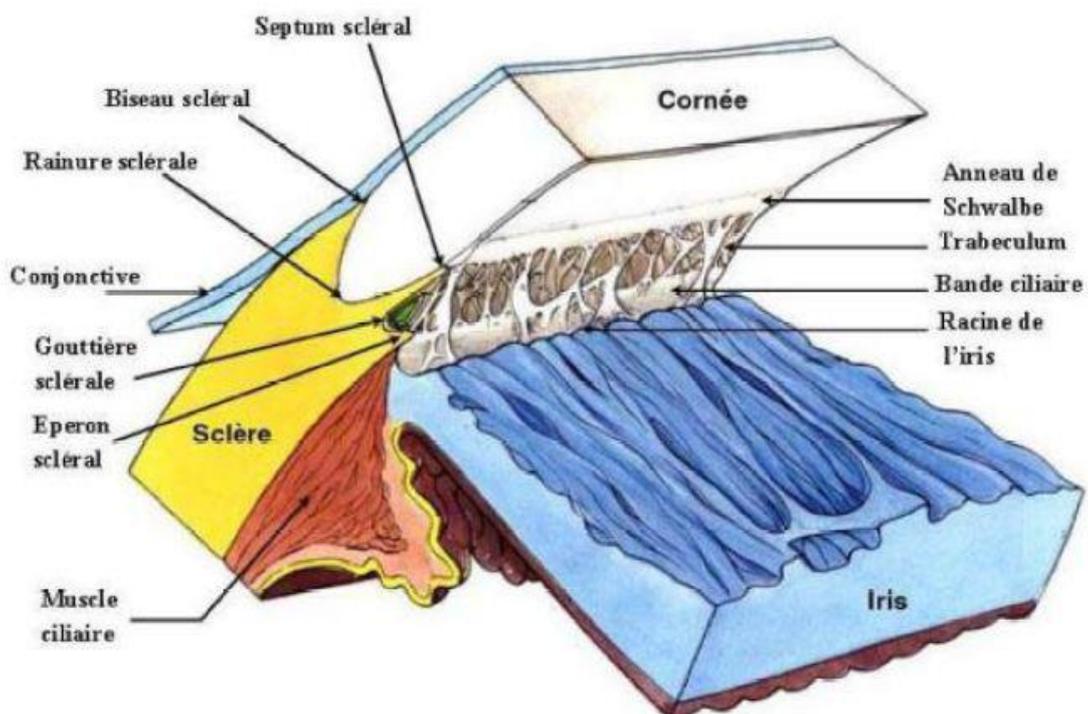


Figure 14 : structure de l'angle irido cornéen.

1.1.3. La couche visuelle (ou couche interne) :

C'est la couche la plus interne des couches qui constituent le globe oculaire.

Elle comprend la rétine et le nerf optique [25].

- La Rétine : [26]

Membrane sensorielle hypersensible destinée à recevoir les impressions lumineuses et à les transmettre au cerveau par le nerf optique, la rétine forme la tunique la plus interne du globe oculaire, recouvrant toute sa surface depuis la papille jusqu'à l'ora serrata.

C'est un tissu sensible et fragile. Elle a comme épaisseur 1/10 à 4/10 de mm. Elle est très vascularisée : important réseau de veines et artères.

Elle est parcourue de très nombreux petits vaisseaux, et composée de centaines de millions de cellules nerveuses : les cônes et les bâtonnets.

Le rôle de ces cellules est capital, elles permettent de voir les détails, les lumières, les couleurs, les formes et les mouvements.

La lumière qui pénètre dans l'œil doit traverser la rétine pour atteindre la couche sensible des cônes et des bâtonnets.

Les cônes et les bâtonnets sont les cellules photoréceptrices. Ce sont ces cellules qui captent l'influx nerveux et le transmettent au cerveau pour le décoder et former une image.

-Anatomie de la rétine :

Fine membrane tapissant la surface interne du globe, la rétine est un tissu neurosensoriel, capable de capter les rayons lumineux et de transmettre les informations visuelles au système nerveux central.

Issue du neuroblaste, c'est une structure nerveuse constituée de neurones et de cellules gliales.

Elle est caractérisée par la présence de cellules hautement spécialisées, les photo-récepteurs.

L'aspect de la rétine varie de la zone centrale à la périphérie.

Sa double vascularisation est fournie par un système artériel propre, issu de l'artère centrale de la rétine et par un apport de voisinage situé au niveau de la chorio-capillaire.

1. ANATOMIE MACROSCOPIQUE (Figure 15) :

C'est une membrane de coloration rosée, transparente, bien vascularisée. Etendue de la papille à l'ora serrata, elle adhère fortement à ces deux zones, entre lesquelles elle tapisse de façon harmonieuse la choroïde.

Par l'intermédiaire de son feuillet externe, l'épithélium pigmentaire, elle est solidaire de la choroïde.

Sur son versant interne, elle est en contact avec le vitré par l'intermédiaire de la membrane hyaloïde. Au niveau de la base du vitré, près de l'ora serrata, rétine et vitré contractent des adhérences importantes.

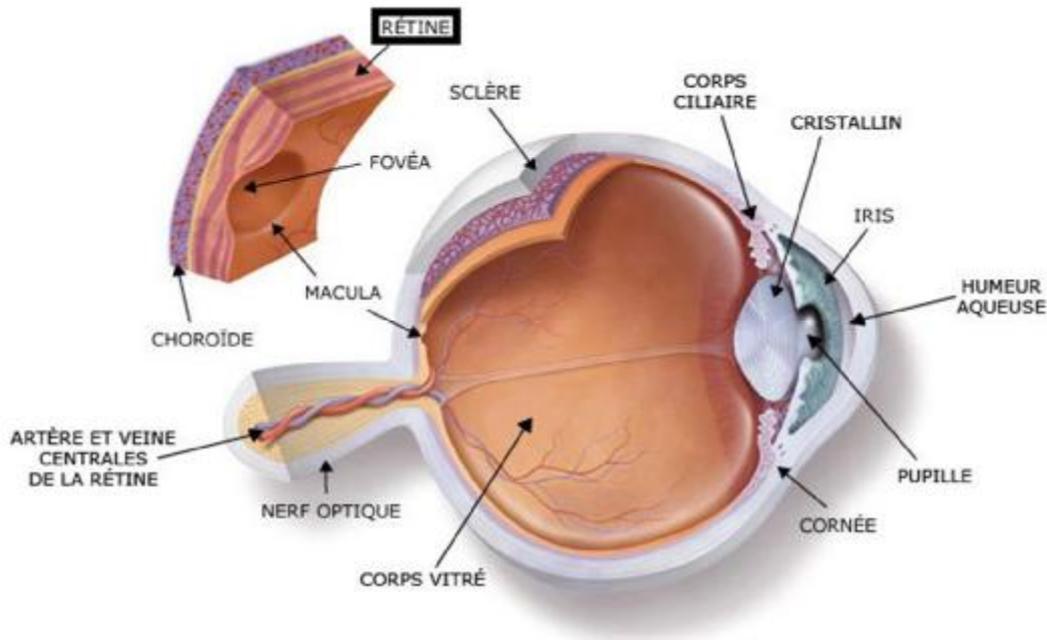


Figure 15 : Coupe sagittale de l'œil montrant la rétine.

On distingue dans la rétine deux grandes zones :

* La rétine centrale : de 5 à 6 mm de diamètre (Figure 16)

Située au pôle postérieur de l'œil, dans l'écartement des artères temporales supérieure et inférieure, elle comprend la foveola, la fovea, la région maculaire.

- La foveola, dépression centrale de la fovea, située à deux diamètres papillaires en dehors du bord temporal de la papille, a un diamètre de 200 à 300 μ .
- La fovea, zone elliptique de 2 mm de large pour 1 mm de hauteur, comprend la foveola au centre, et le clivus qui borde latéralement la dépression foveolaire. Les capillaires rétiniens s'arrêtent à 300 μ du centre de la foveola, limitant ainsi une aire avasculaire centrale de 500 à 600 μ de diamètre.

- La région maculaire est formée par la fovéa, les régions parafovéale et péri fovéale qui entourent la fovéa.

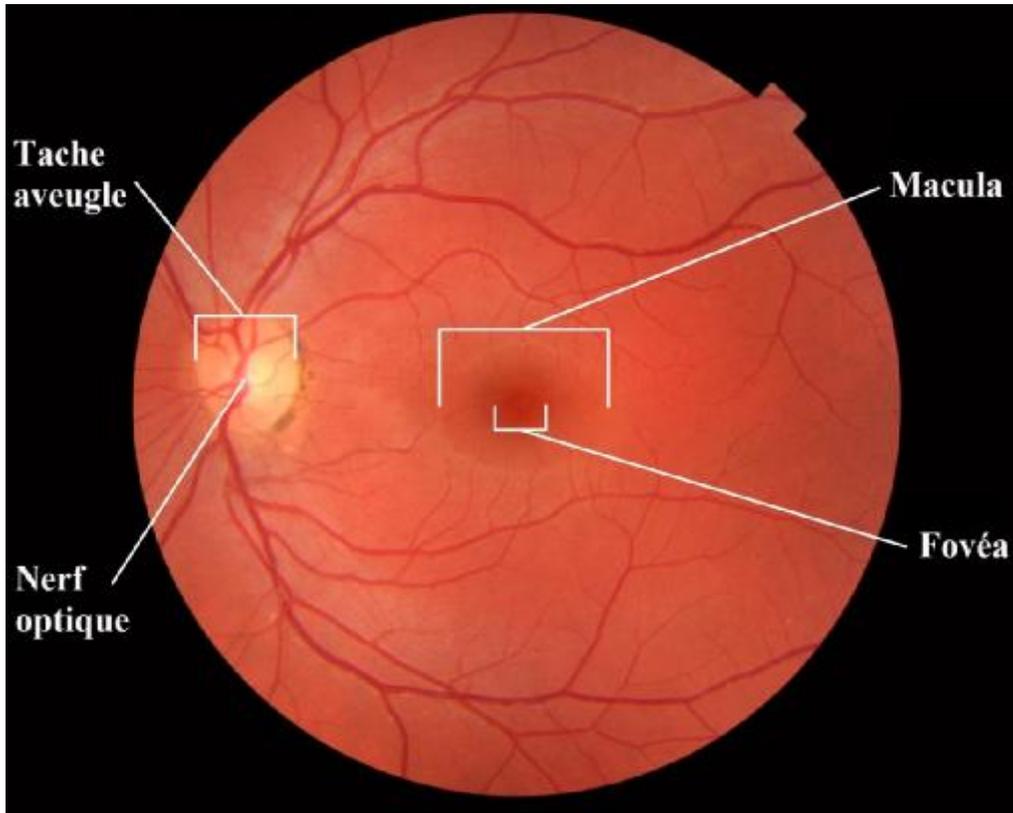


Figure 16 : Photographie du fond d'œil montrant la macula et la papille du nerf optique.

*La rétine périphérique : classiquement divisée en quatre zones :

- La périphérie proche : au contact du pôle postérieur, s'étend sur 1,5 mm.
- La périphérie moyenne : mesure 3 mm.
- La périphérie éloignée : s'étend sur 9 à 10 mm du côté temporal et 16 mm du côté nasal.
- L'ora serrata : ou extrême périphérie mesure 2,1 mm en temporal et 0,8 mm en nasal.

On peut également retenir une division topographique de la rétine plus clinique en se basant sur les éléments anatomiques visibles au fond d'œil, on distingue alors :

- Le fond d'œil central ou postérieur, limité en avant par un cercle reliant le bord postérieur des orifices de pénétration sclérale des veines vortiqueuses.
- La périphérie du fond d'œil, comprise entre ce cercle et une limite antérieure correspondant au bord antérieur de la base du vitré. La périphérie du fond d'œil mesure en moyenne 11 mm (12 mm du côté temporal et 10 mm du côté nasal).

L'épaisseur de la rétine varie suivant les régions : très mince au niveau de la foveola (130 μ), elle s'épaissit au niveau du clivus atteignant 410 μ , puis elle a tendance à s'amincir progressivement en allant vers la périphérie : son épaisseur est estimée à 180 μ à l'équateur et à 100 μ à l'ora serrata.

2. ANATOMIE MICROSCOPIQUE (Figure 17) :

La rétine humaine présente dix couches ; qui sont de l'extérieur vers l'intérieur :

- L'épithélium pigmentaire ;
- La couche des photorécepteurs : cônes et bâtonnets ;
- La membrane limitante externe ;
- La couche nucléaire externe (formée par les noyaux des cellules photoréceptrices) ;
- La couche plexiforme externe ;
- La couche nucléaire interne ;
- La couche plexiforme interne ;
- La couche des cellules ganglionnaires ;

- La couche des fibres optiques ;
- La membrane limitante interne.
- L'épithélium pigmentaire (Figure 18) :

Couche la plus externe de la rétine, elle s'étend de la papille à l'ora serrata, où elle se prolonge par l'épithélium pigmenté du corps ciliaire. Elle adhère fortement à la membrane de Bruch.

Les cellules épithéliales présentent un ensemble de systèmes jonctionnels qui les solidarisent les unes aux autres ; du pôle basal vers le pôle apical, on retrouve : des « gaps junctions », des zonulae occludentes imperméables

(Véritable siège de la barrière hématorétinienne externe), des zonulae adhérentes, perméables.

Les rôles de l'épithélium pigmentaire : rôle d'écran, siège d'échanges hydro électrolytiques et d'oxygène par des phénomènes de transports passifs ou actifs, rôle dans le métabolisme de la vitamine A et dans la phagocytose des articles externes des photorécepteurs.

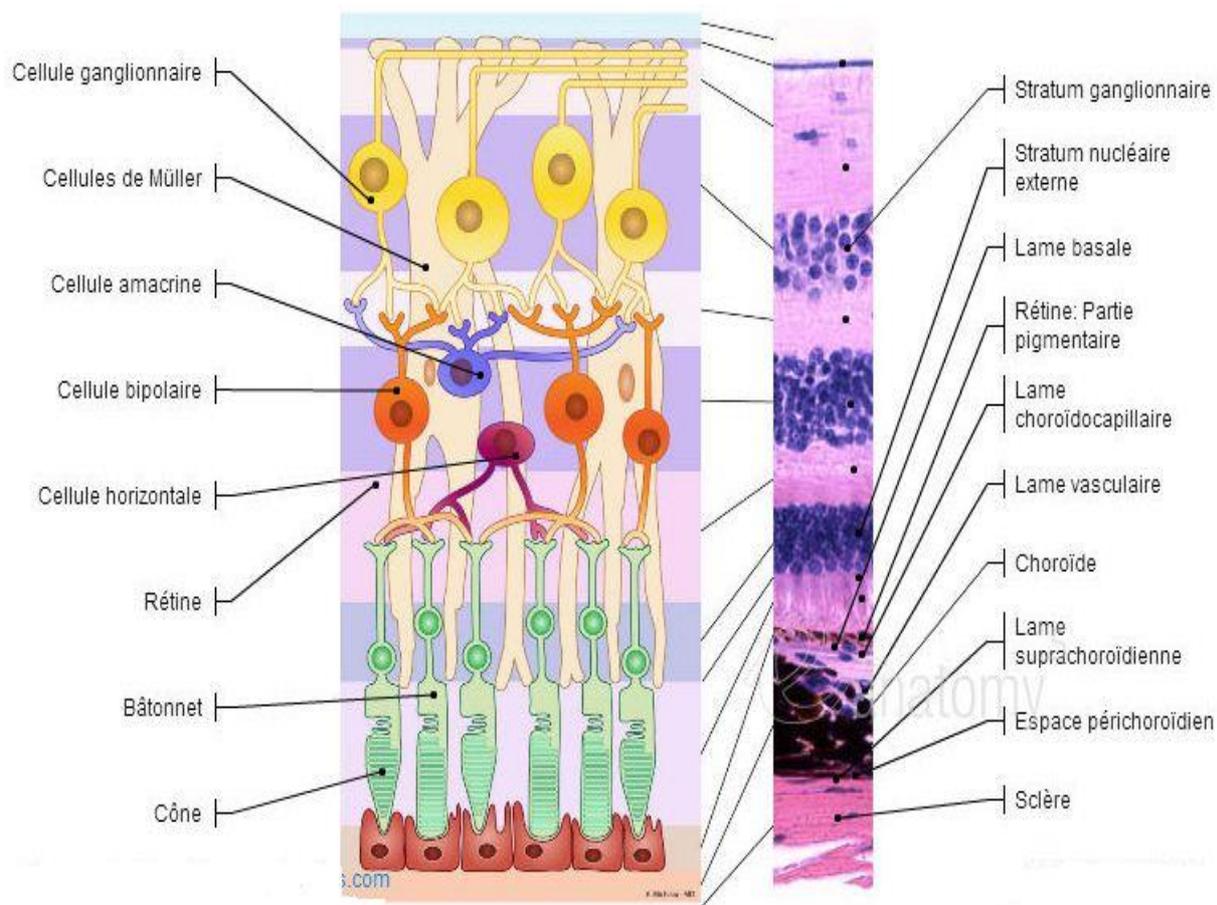


Figure 17 : Aspect histologique de la Rétine.

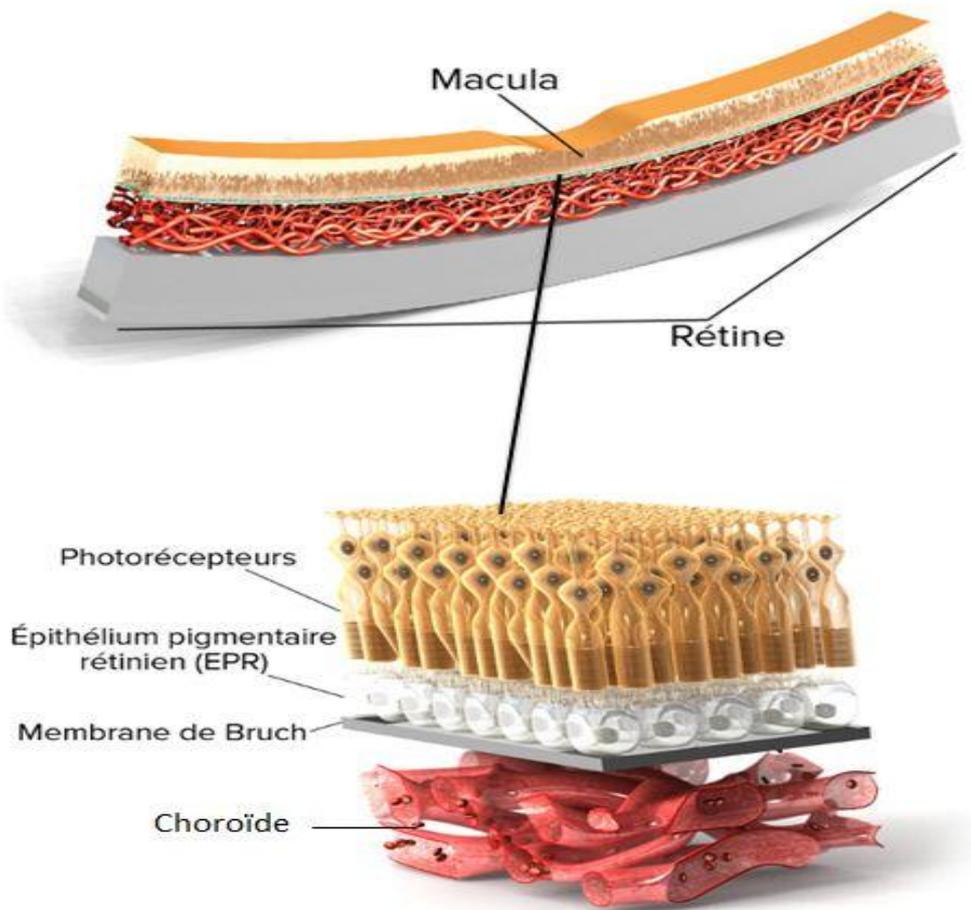


Figure 18 : Modélisation 3D montrant l'épithélium pigmentaire et les photorécepteurs de la rétine.

-La couche des photorécepteurs :

On distingue deux types de cellules photoréceptrices : les bâtonnets, et les cônes (Figure 19). Epaisse en moyenne de $40\ \mu$, cette couche est constituée de 110 à 130 millions de bâtonnets pour 7 millions de cônes.

La répartition des cônes et des bâtonnets est très différente : au niveau de la foveola, seuls les cônes sont présents et nombreux : 150 000 par mm^2 , puis leur nombre diminue en allant vers la périphérie. Les premiers bâtonnets sont visibles à $500\ \mu$ de la foveola ; ils atteignent leur concentration maximale à 5-6 mm du centre.

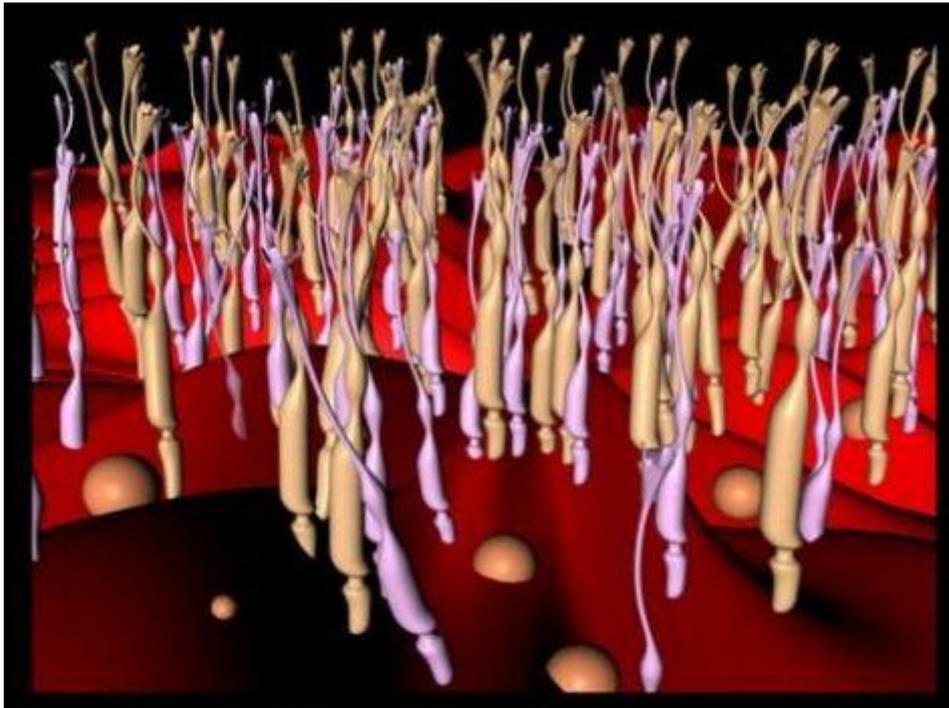


Figure 19 : Modélisation 3D montrant les cônes et les bâtonnets.

- La membrane limitante externe :

Située à la jonction des expansions externe et interne des photorécepteurs, elle se présente comme une fine lame perforée par ces cellules.

- La couche nucléaire externe :

Couche granuleuse externe, elle est constituée par les expansions internes des cellules photoréceptrices et par quelques corps cellulaires des cellules de Müller.

L'agencement des noyaux des photorécepteurs rend compte des différences d'épaisseur de cette couche : 50 μ au niveau de la fovea, alors qu'en périphérie, elle a une épaisseur moyenne de 22 μ .

- La couche plexiforme externe :

Epaisse de 2 μ en rétine moyenne, la couche plexiforme externe s'épaissit considérablement au niveau du clivus où elle atteint 50 μ et forme alors la couche de Henle.

Elle est constituée par des synapses entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires. Cette couche se situe à la jonction des deux systèmes artériels qui vascularisent la rétine.

- La couche nucléaire interne :

Ou granuleuse interne, cette couche n'existe pas au niveau de la foveola, elle contient les corps cellulaires de quatre types de cellules : les cellules bipolaires, horizontales, amacrines et les cellules de Müller. Epaisseur moyenne de 35 à 40 μ .

- La couche plexiforme interne :

Absente au niveau de la foveola, son épaisseur moyenne est de 20 à 30 μ .

C'est une zone de synapses entre les cellules bipolaires, les cellules ganglionnaires et les cellules amacrines.

- La couche des cellules ganglionnaires :

Egalement absente au niveau de la foveola, son épaisseur est maximale au niveau du clivus où elle atteint 80 μ (8 à 10 rangées de cellules).

La cellule ganglionnaire est un neurone présentant des dendrites s'étendant latéralement et dans la couche plexiforme interne, un corps cellulaire et un axone très long qui va former la couche des fibres optiques.

- La couche des fibres optiques :

Constituée par les axones des cellules ganglionnaires, son épaisseur augmente de la périphérie vers la papille, y atteignant 30 μ . Elle est également absente au niveau de la foveola.

- La membrane limitante interne :

Elément le plus interne de la rétine, c'est une véritable membrane, épaisse de 0,2 à 1 μ .

En dedans elle est au contact du vitré, elle répond à la base du vitré en avant et à la hyaloïde postérieure en arrière. Cette dernière, contient des fibrilles

vitréennes qui adhèrent et traversent la membrane limitante pour constituer des adhérences vitréo-rétiniennes, qui sont plus importantes au niveau de la base du vitré, autour de la papille, de la macula et au niveau de certains vaisseaux.

3. TROIS RÉGIONS REMARQUABLES DANS LA RETINE :

Trois régions méritent d'être étudiées séparément :

- La région papillaire :

La papille ou tête du nerf optique, origine du nerf optique, est constituée par la convergence des fibres optiques issues des cellules ganglionnaires.

Ovale, à grand axe vertical, son centre se situe en dedans (4 mm) et légèrement au-dessus (0,8 mm) de la foveola. Elle est facilement repérable à l'ophtalmoscope par sa couleur jaune clair tranchant sur la couleur rose-orangé de la rétine.

Elle est creusée d'une excavation plus ou moins importante suivant les individus (représentant en moyenne 3/10) et qui constitue l'excavation physiologique. A son niveau, émerge l'artère centrale de la rétine et se forme le tronc de la veine centrale de la rétine.

Dépourvue de cellules photo-réceptrices, la zone papillaire est « aveugle » et repérable sur le champ visuel par la tache aveugle de Mariotte.

La rétine péripapillaire est épaisse, du fait surtout de la concentration à son niveau des fibres optiques.

- La région maculaire (Figure 20) :

La fovéa, région central, comprend deux parties : la fovéola, dépression centrale et le clivus qui forme un bourrelet autour de la fovéola.

La fovéola est constituée par une rétine très mince : 130 μ d'épaisseur. Cette minceur caractéristique est due à l'absence des couches internes de la rétine. Cette zone ne contient pas de capillaires rétinien.

Les capillaires rétinien réapparaissent à 300 μ du centre de la fovéola, formant l'arcade périfovéolaire qui limite l'aire avasculaire centrale.

Au pourtour de la fovea, la région maculaire se poursuit par la parafovea puis la périfovea.

- L'extrême périphérie rétinienne (la région de l'ora serrata) :
- Située à 6,5 mm du limbe sur le méridien temporal et à 5,7 mm sur le méridien nasal (en corde d'arc), elle tranche par sa couleur blanche, comparée à la couleur brune de la pars plana du corps ciliaire.
- Elle se caractérise par une raréfaction progressive de ses différents constituants de la rétine.
- Les capillaires rétinien s'arrêtent avant l'ora serrata.
- Elle représente une zone d'adhérence majeure entre vitré, rétine et corps ciliaire.

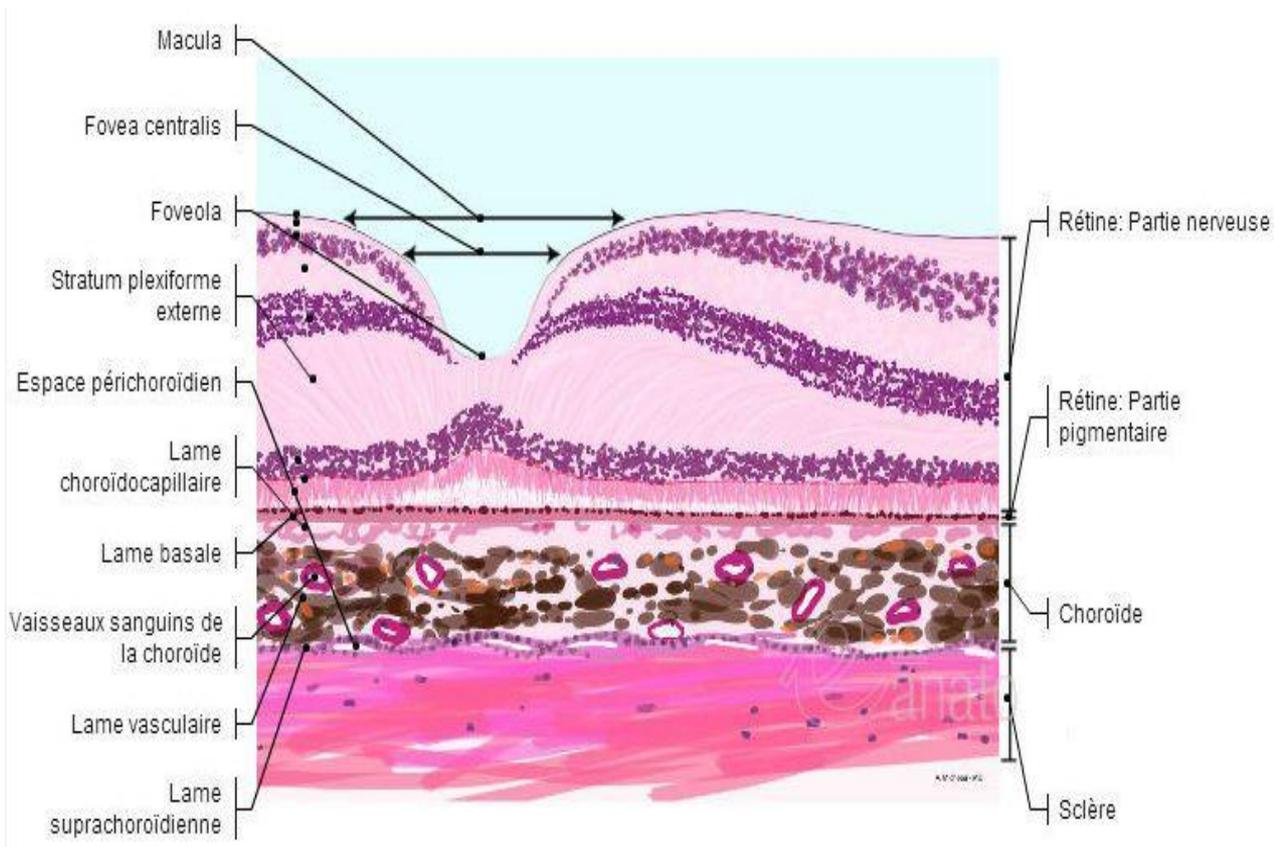


Figure 20 : Représentation schématique d'une coupe histologique de la région maculaire.

4. VASCULARISATION RÉTINIENNE :

4.1. VASCULARISATION ARTERIELLE :

La rétine reçoit son apport sanguin par un double système :

- La choriocapillaire vascularise les couches externes et notamment les photorécepteurs. Elle joue un rôle fondamental dans la vascularisation fovéolaire.
- Un système d'artères intrarétiniennes, branches de l'artère centrale de la rétine (Figure 21), vascularise les couches internes de la rétine. A ce réseau, peuvent s'ajouter des artères surnuméraires comme les artères ciliorétiniennes.

4.1.1- La vascularisation des couches externes :

- Elle se fait par diffusion à partir de la choriocapillaire, à travers la membrane de Bruch.
- La choriocapillaire forme une couche unique de capillaires d'un diamètre allant de 12 μ (au niveau maculaire) à 200 μ (au niveau de l'ora serrata), provenant des ramifications des artères ciliaires courtes postérieures et en avant des artères récurrentes du grand cercle artériel de l'iris.
- Ces capillaires sont les plus gros de l'organisme ; ils sont limités par un endothélium unistratifié continu, présentant néanmoins des pores de 500 à 800 Å situés du côté de la membrane de Bruch. Une membrane basale entoure en totalité l'endothélium. Il n'y a pas de péricyte.
- Cet aspect de capillaire fenêtré facilite les transferts vers l'épithélium pigmentaire et l'oppose aux capillaires rétinien de type continu sans pores.
- La choriocapillaire peut ainsi assurer, par diffusion à travers la membrane de Bruch, l'apport artériel à l'épithélium pigmentaire et aux photorécepteurs.

Son territoire s'étend en partie à la couche plexiforme externe.

4.1.2- La vascularisation des couches internes :

- Assurée principalement par les branches (Figure 22) de l'artère centrale de la rétine et accessoirement par les artères cilio-rétiniennes, inconstantes.
- L'artère centrale de la rétine est une artère constante. Son origine peut être : soit à partir de l'artère ophtalmique, soit à partir de l'artère ciliaire

longue médiale, soit à partir d'une autre artère orbitaire : musculaire inférieure ou ciliaire longue latérale.

Son trajet est simple, elle chemine sous le nerf optique sur une distance de 3 à 20 mm, en faisant parfois une boucle sous le nerf optique, puis pénètre la face inférieure du nerf toujours en position médiane à une distance située de 6 à 15 mm en arrière de la papille.

A partir de ce point de pénétration, l'artère devient intra-neurale et se dirige vers l'avant à l'intérieur du nerf optique jusqu'à la papille où elle se divise en ses branches terminales.

Ce sont ces branches terminales de division que l'on peut examiner à l'ophtalmoscope. Classiquement, juste après son émergence de la papille, elle se divise en deux branches supérieure et inférieure qui se redivisent très

vite pour donner quatre branches : deux artères temporales, supérieure et inférieure, et deux artères nasales, supérieures et inférieures.

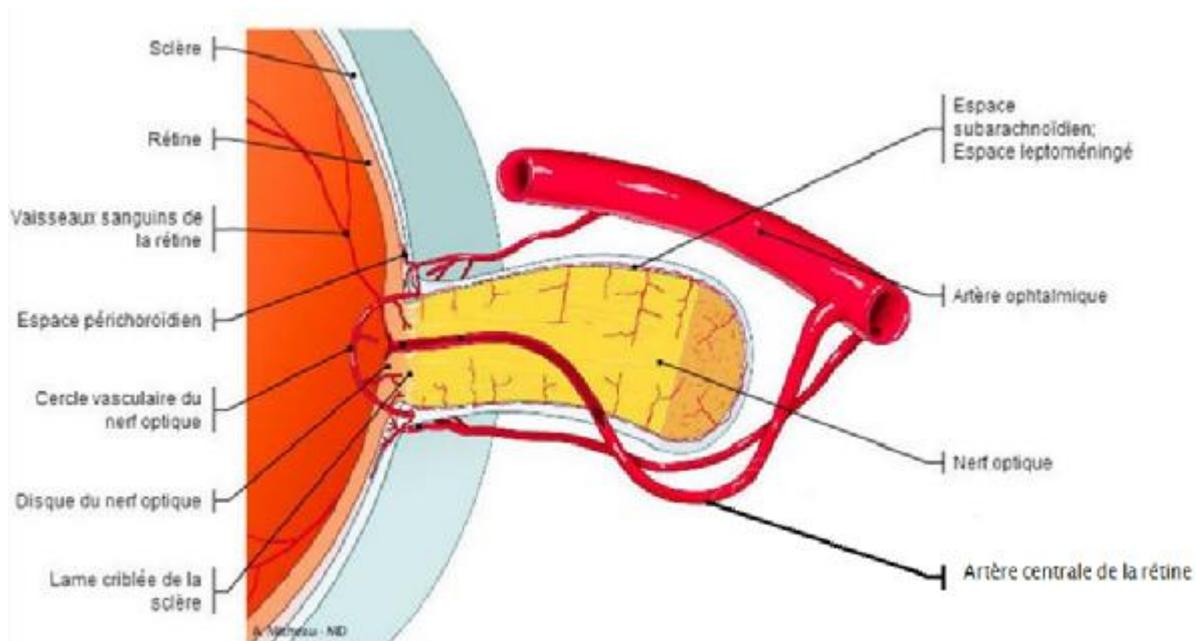


Figure 21 : Coupe schématique montrant l'artère centrale de la rétine.

Ces branches terminales de l'artère centrale de la rétine émettent le long de leur trajet des branches collatérales puis se divisent en branches terminales. L'ensemble de ces branches forme un réseau grillagé et, schématiquement, chacune de ces quatre artères principales prend en charge la vascularisation d'un quadrant rétinien.

Par ce processus de division, on aboutit à un réseau d'artéριοles qui donneront naissance aux capillaires rétiniens.

Les artères cilio-rétiniennes, émanant du cercle artériel de Zinn, émergent le plus souvent le long du bord temporal de la papille.

Inconstantes, leur fréquence est diversement appréciée suivant les auteurs : de 6 à 20 % des sujets. Lorsqu'elles sont présentes, il en existe généralement une par papille, parfois deux.

Ces artères cilio-rétiniennes plus ou moins longues se dirigent habituellement vers le pôle postérieur et peuvent prendre en charge une partie plus ou moins étendue de la vascularisation de la région maculaire.

Leur existence prend toute son importance lors d'oblitération du tronc de l'artère centrale de la rétine permettant une éventuelle épargne maculaire.

Ce réseau formé par des divisions artérielles successives est un réseau terminal et il n'existe normalement pas d'anastomoses artério-artérielles, ce qui explique la gravité des oblitérations artérielles.

4.1.3- Aspects histologiques des artères et artéριοles rétiniennes :

Artères de petit calibre (de 0,1 mm de diamètre au niveau de la papille, à 8-20 μ en périphérie), elles possèdent comme toutes les artères trois couches :

* l'intima formée par un endothélium reposant sur une membrane basale fine comportant des fibres élastiques.

* la média, musculaire, formée de fibres musculaires lisses à disposition annulaire, contenant des myofilaments.

* l'adventice, formé de tissu conjonctif, toujours séparée des fibres nerveuses par une membrane basale.

4.1.4- Les capillaires réiniens :

Chaque artériole va donner naissance à un nombre variable de capillaires qui seront drainés par une veinule, l'ensemble réalisant une unité microcirculatoire (Figure 22).

Entre les capillaires ainsi formés, se trouve une zone « avasculaire » bien visible en angiographie. Ces zones avasculaires sont plus larges en périphérie, atteignant 120 μ .

Les artères et les artérioles sont placées à la partie superficielle de la couche des fibres optiques, le réseau capillaire, quant à lui, se situe à deux niveaux (Figure 23) :

- le réseau capillaire superficiel situé dans la couche des fibres optiques ;
- le réseau capillaire profond, plus dense, siège à la jonction des couches nucléaire interne et plexiforme externe. Il est relié au réseau superficiel par des capillaires verticaux.

Aspects histologiques des capillaires réiniens :

- C'est des capillaires continus, non fenêtrés, ce qui les oppose à ceux de la choriocapillaire.
- Les cellules endothéliales jointives, au moyen de zonulae occludentes, ne présentent pas de pore, formant la barrière hématoréiniene interne. Elles contiennent des vésicules de pinocytose témoignant de leur activité métabolique.

- Ces capillaires rétiniens sont dépourvus de fibres nerveuses.

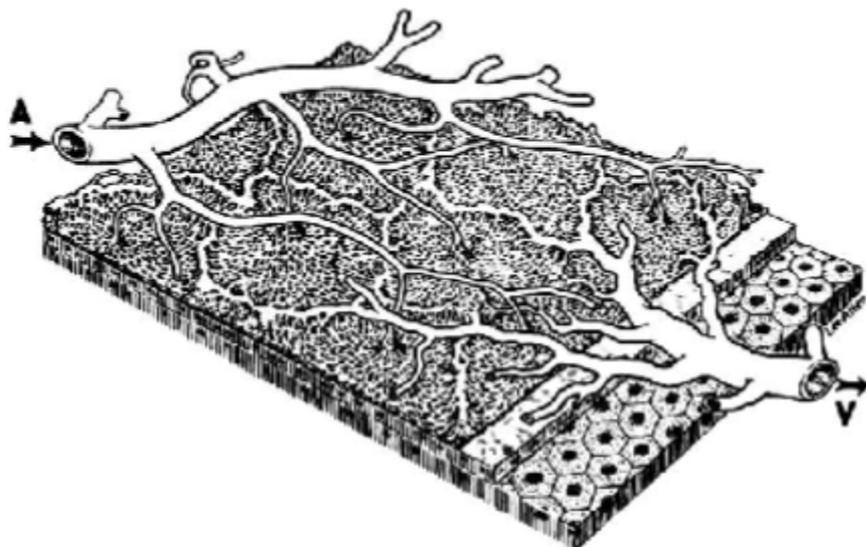


Figure 22 : Représentation schématique des unités microcirculatoires capillaires.

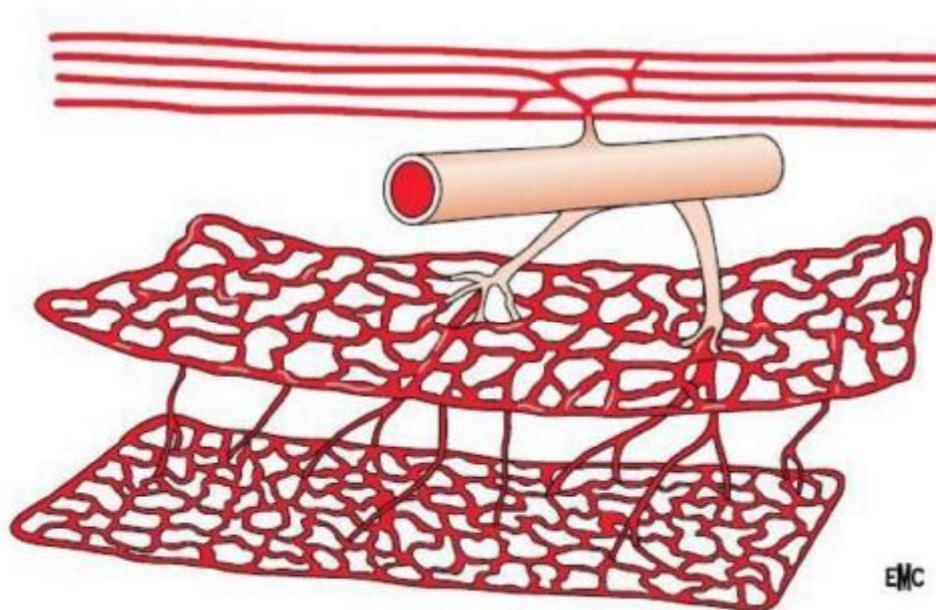


Figure 23 : Représentation schématique de la double couche des capillaires rétiniens.

4.2. VASCULARISATION VEINEUSE (Figure 24) :

Le drainage veineux de la rétine est assuré principalement par la veine centrale de la rétine.

4.2.1- Veinules :

De petit calibre : (2 à 20 μ), elles se réunissent de façon centripète, de l'ora vers la papille pour fournir des veines de plus en plus importantes qui se drainent habituellement dans quatre troncs : les veines temporales supérieure et inférieure, les veines nasales supérieure et inférieure.

La jonction des deux branches supérieures forme la veine supérieure ; celle des deux branches inférieures, la veine inférieure. Ces deux troncs vont se réunir pour former la veine centrale de la rétine au niveau de la papille.

La structure des veinules et des veines ressemble à celle des artères.

4.2.2- Disposition veineuse :

Les arcades veineuses sont plus proches de l'ora que les arcades artérielles.

En se rapprochant de l'équateur, les veines se rapprochent des artères et en deviennent satellites.

Ensuite, artère et veine cheminent ensemble, se croisant par au-dessus ou par au-dessous.

Au niveau des croisements, elles partagent une adventice commune, d'où la possibilité d'un écrasement de la veine par l'artère.

A l'examen du fond d'œil (Figure 24), les veines paraissent plus sombres et plus tortueuses que les artères.

La pénétration dans la papille se fait le plus souvent au centre ou au voisinage du centre, plus rarement dans sa partie nasale ou temporale.

Une fois formé, le tronc veineux central se place sur le flanc temporal du tronc de l'artère centrale et chemine avec elle dans le nerf optique. Elle le quitte en même temps que l'artère, parfois plus en arrière, et va gagner le sinus caverneux.

A côté de ce courant veineux principal, il faut citer la possibilité des veines cilio-rétiniennes, rejoignant le réseau choroïdien, beaucoup plus rares que les artères cilio-rétiniennes.

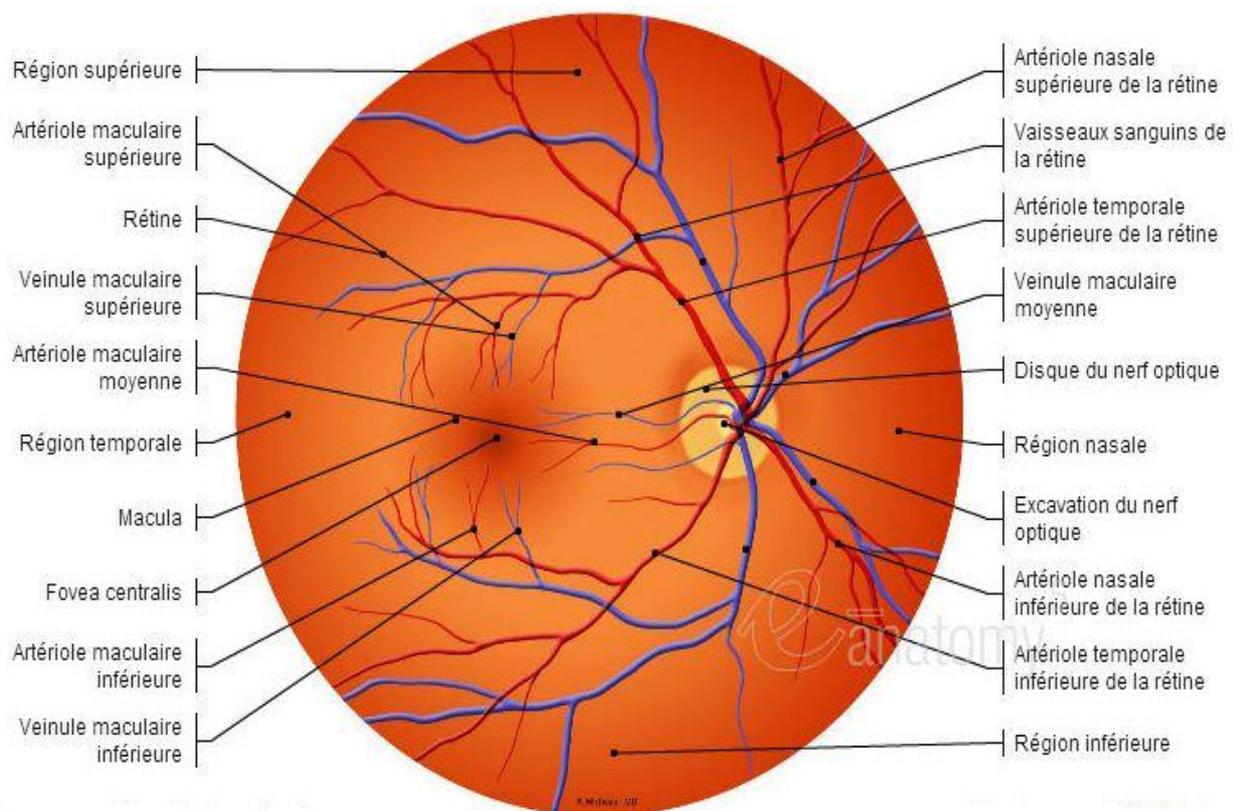


Figure 24 : Schéma du fond d'œil montrant les branches de division des vaisseaux centraux de la rétine.

- La papille optique :

1. Anatomie macroscopique [24,27] (Figure 25)

La papille optique ou tête du nerf optique apparaît comme un disque peu saillant par rapport au plan rétinien, elle est légèrement ovalaire à grand axe vertical, et son diamètre moyen est de 1,5mm. Elle est située à 3,5mm en dedans et à 1mm au dessus du pôle postérieur de l'œil et prend une coloration blanc rosée, cette couleur blanchâtre vient de la présence, en arrière des fibres nerveuses myélinisées, alors que la présence d'un riche réseau capillaire la fait apparaître comme rosée. A son centre, émergent les vaisseaux centraux de la rétine qui se divisent classiquement à ce niveau.

On distingue à la papille deux parties : l'excavation papillaire et la bordure neurorétinienne qui sont entourés par l'anneau scléral péripapillaire.

Excavation papillaire :

C'est la portion centrale de la tête du nerf optique dépourvue de toute fibre axonale.

L'excavation papillaire est chiffrable chez le sujet normal de $0,73 \pm 0,059$ mm². Le diamètre vertical est habituellement plus petit, que le diamètre horizontal.

- Rapport Cup/Disc

Comme le nerf optique est ovalisé verticalement et que l'axe de l'excavation est ovalisé horizontalement, le rapport Cup/Disc est plus large horizontalement que verticalement. Dans une population normale, celui-ci est chiffrable de 0,0 à 0,84 et n'est, en aucun cas, représentatif du nombre de fibres rétiniennes passant au niveau de la tête du nerf optique.

Bordure neurorétinienne :

C'est le passage obligé de l'ensemble des fibres nerveuses. Elle est plus large en inférieure et de plus en plus étroite depuis la partie inférieure puis supérieure, nasale puis temporale. Mais là aussi, il existe une grande variabilité interindividuelle.

Anneau scléral péripapillaire :

Cet anneau apparaît sous la forme d'une ligne blanche. Il réalise une séparation entre les portions intrapapillaire et péripapillaire qui correspond au calcul de la surface réelle de la tête du nerf optique. En ophtalmoscopie, il est plus large à la partie temporale horizontale et de plus en plus fin depuis la partie temporale inférieure puis supérieure et enfin nasale. Il est plus visible chez les yeux porteurs d'une atrophie optique.

2. Anatomie microscopique :

Classiquement nous pouvons séparer la tête du nerf optique, selon la situation par rapport à la lame criblée, en trois parties (Figure 26) :

- a. la portion prélaminaire ;
- b. la région intralaminaire ;
- c. la région rétrobulbaire.

Portion prélaminaire :

La portion prélaminaire est limitée à ce niveau par la rétine et la choroïde qui se terminent à distance du canal scléral, sauf parfois la couche des cellules de l'épithélium pigmentaire qui peut venir au contact (visible sous la forme d'un croissant pigmenté péripapillaire). Elle est constituée des fibres nerveuses, des vaisseaux rétiniens et principalement des astrocytes se réunissant ensemble pour former une structure dense avec des tunnels en relation avec les pores astrocytaires de la lame criblée.

Portion intralaminaire : la lame criblée

Cette portion est en rapport avec les parois du canal scléral et de la choroïde.

Morphologiquement, il s'agit d'un tamis légèrement incurvé à concavité postérieure. Sa partie interne est en relation avec le réseau glial prélaminaire. La portion externe débouche dans les septums conjonctivaux rétrobulbaires du nerf optique.

La lame criblée est composée d'élastine, de collagène III, de collagène I, de collagène IV, de laminine entourant les vaisseaux passant par les pores et d'astrocytes. Comme dans la rétine, les astrocytes sont un élément glial prédominant dans les septums, isolant individuellement chaque axone (non myélinisé) des autres et du tissu conjonctif voisin.

Portion rétrobulbaire :

Cette portion postérieure est le point de départ du tronc du nerf optique proprement dit. Elle débute à la partie postérieure de la lame criblée, et elle est constituée de :

- Fibres nerveuses ;
- Oligodendrocytes (avec la myéline entourant les fibres et les séparant du tissu conjonctif) ;
- Astrocytes entourant les fibres myélinisées, les séparant du tissu conjonctif voisin et des vaisseaux ;
- Septums du nerf optique divisant incomplètement les fibres nerveuses en paquets de fibres et jouant un rôle nutritionnel et de support ;
- Vaisseaux centraux de la rétine ;
- Gaines du nerf optique avec pie-mère à la partie interne, arachnoïde et dure-mère à l'extérieur.

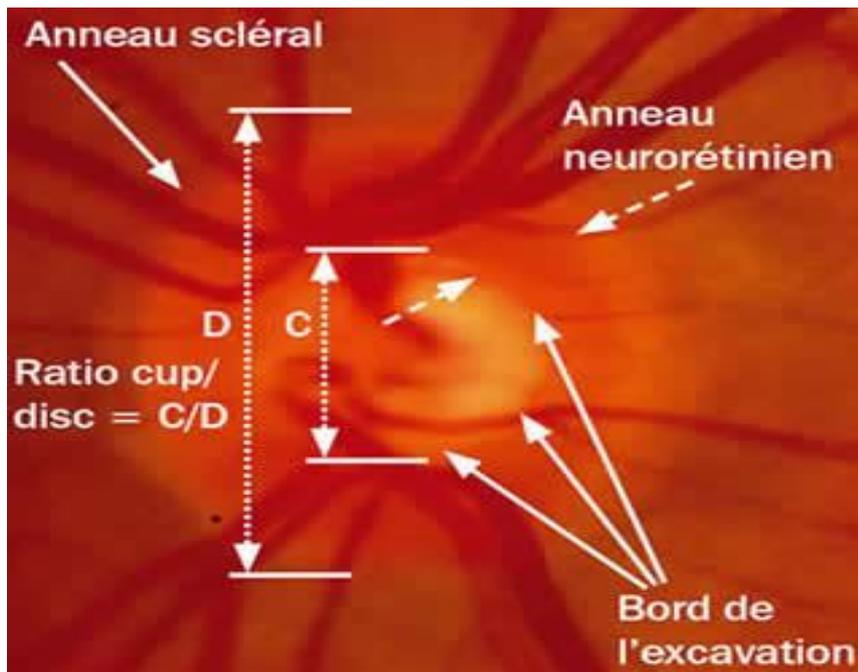


Figure 25 : Photographie du fond d'œil montrant la papille optique.

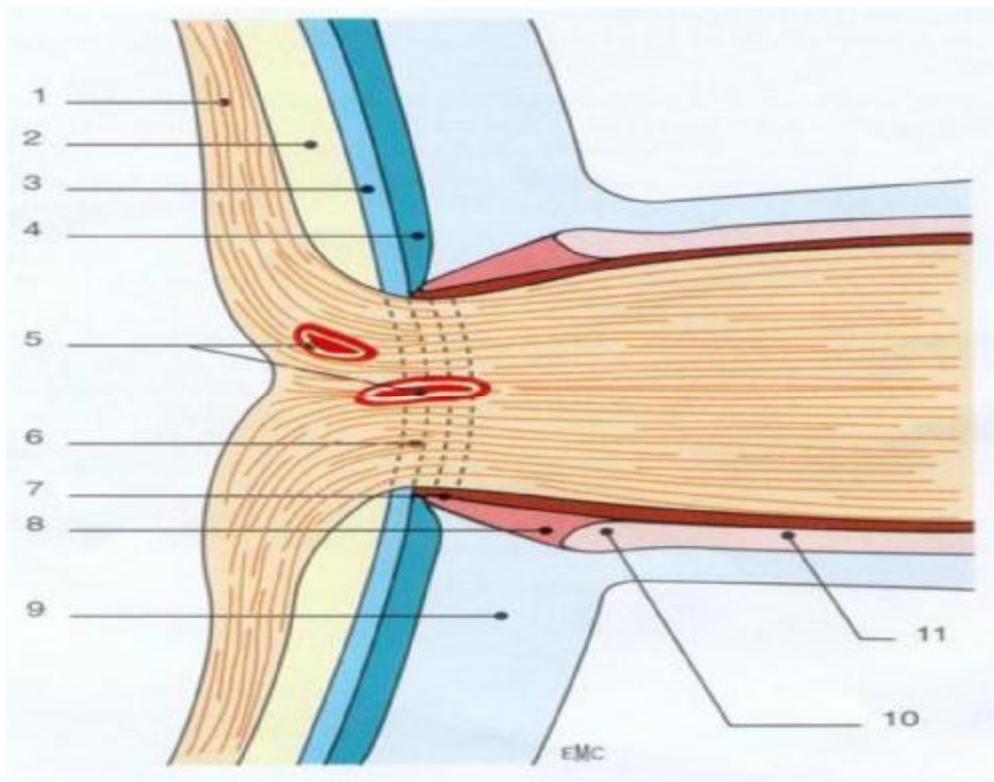


Figure 26 : Coupe de la papille et du canal scléral.

1. Fibres optiques ; 2. Rétine ; 3. Epithélium pigmentaire ; 4. Choroïde
5. Coupe des vaisseaux ; 6. Lame criblée ; 7. Eperon scléral ; 8. Tissu d'Elschnig ; 9. Sclérotique ; 10. Cul-de-sac intervaginal ; 11. Espace sous-arachnoïdien

- Le nerf optique [15] :

Le nerf optique est la 2^{ème} paire crânienne, transmet les informations au cerveau ; Toutes les fibres optiques issues des cellules visuelles convergent vers un point précis de la rétine : la papille. Ce point ne contient donc pas de cellules visuelles mais seulement les fibres nerveuses.

La papille est donc un point de l'œil qui ne voit pas. On l'appelle aussi la tache aveugle. En ce point débouche aussi le réseau veineux et artériel de la rétine.

Les fibres optiques se rejoignent toutes là pour former un câble appelé le nerf optique. Il mesure 4 mm de diamètre et 5 cm de long.

Ce nerf est entouré par des gaines méningées et sa vascularisation est assurée par des branches de l'artère ophtalmique.

Il y a un nerf optique par œil, donc 2 nerfs optiques en tout. Ces 2 nerfs se croisent dans une zone appelée chiasma optique en une bandelette blanche, quadrilatère.

A cet endroit se détache en arrière les deux bandelettes optiques, formant des Cordons blancs continuant l'angle postérieur du chiasma pour se terminer dans les corps genouillés externes.

A ce niveau, Les radiations optiques vont sortir du corps genouillé externe pour se localiser au niveau du cortex occipital qui constitue Le centre visuel cortical ; il est situé sur la face interne du lobe occipital, de part et d'autre de la scissure calcarine. Deux aires le composent : l'aire visuelle, et l'aire visio-psychique.

1.2. CONTENU DE L'ŒIL :

1.2.1. L'humeur Aqueuse [15] :

Liquide transparent et fluide, remplit la chambre antérieure, qui est délimitée par la cornée en avant et l'iris en arrière. Il est constamment renouvelé et permet le maintien la pression intraoculaire.

L'humeur aqueuse est produite par les procès ciliaires de façon permanente. Elle passe de la chambre postérieure vers la chambre antérieure à travers la pupille. Dans la chambre antérieure, elle est éliminée au niveau du trabéculum (dans l'angle irido-cornéen) ou elle passe dans le canal de Schlemm qui rejoint la circulation générale.

Le trabéculum est une sorte de filtre. Si le trabéculum se bouche (débris d'iris, excès de protéines), on a alors augmentation de la pression d'où glaucome. L'humeur aqueuse est composée essentiellement d'eau, mais aussi de vitamine C, de glucose, d'acide lactique, de protéines. Elle se renouvelle en 2-3 heures.

Son rôle est surtout nourricier (endothélium cornéen et iris), réparateur, régulateur de la pression intraoculaire, ainsi que du maintien de la forme de l'œil. La pression normale de l'œdème pour des sujets de moins de 40 ans est de 13-19 mm. Chez les sujets de plus de 40 ans, elle est de 16-23 mm.

- Lors de glaucome, la pression augmente. On a dégénérescence des tissus rétiniens, et atrophie du nerf optique.
- Lors de diminution de la pression oculaire (hypotonie), on a un œdème d'où une cornée trouble, et soulèvement de la choroïde.

1.2.2. Le cristallin (Figure 27) :

C'est une lentille biconvexe, convergente, transparente, vascularisée, placée dans le plan frontal derrière l'iris, et devant le corps vitré, et enveloppée par une capsule. Il est centré par la pupille et amarré aux procès ciliaires par son ligament suspenseur, la zonule de zinn, il est capable de se déformer par tension ou relâchement de cette zonule sous l'effet de la contraction du muscle ciliaire, et de modifier ainsi son pouvoir de convergence : ceci permet le passage de la vision de loin à la vision de près qui constitue l'accommodation ; la perte du pouvoir d'accommodation du cristallin avec l'âge suite à la perte de son élasticité est responsable de la presbytie qui nécessite le port de verres correcteurs convergents pour la lecture. Le jaunissement du cristallin, ou perte de transparence avec le temps provoque une opacification. C'est la cataracte.

Il a un diamètre de 10mm, une épaisseur de 5mm, et un poids de 25cg. Son indice $n = 1,42$ et sa puissance est de 16 dioptries.

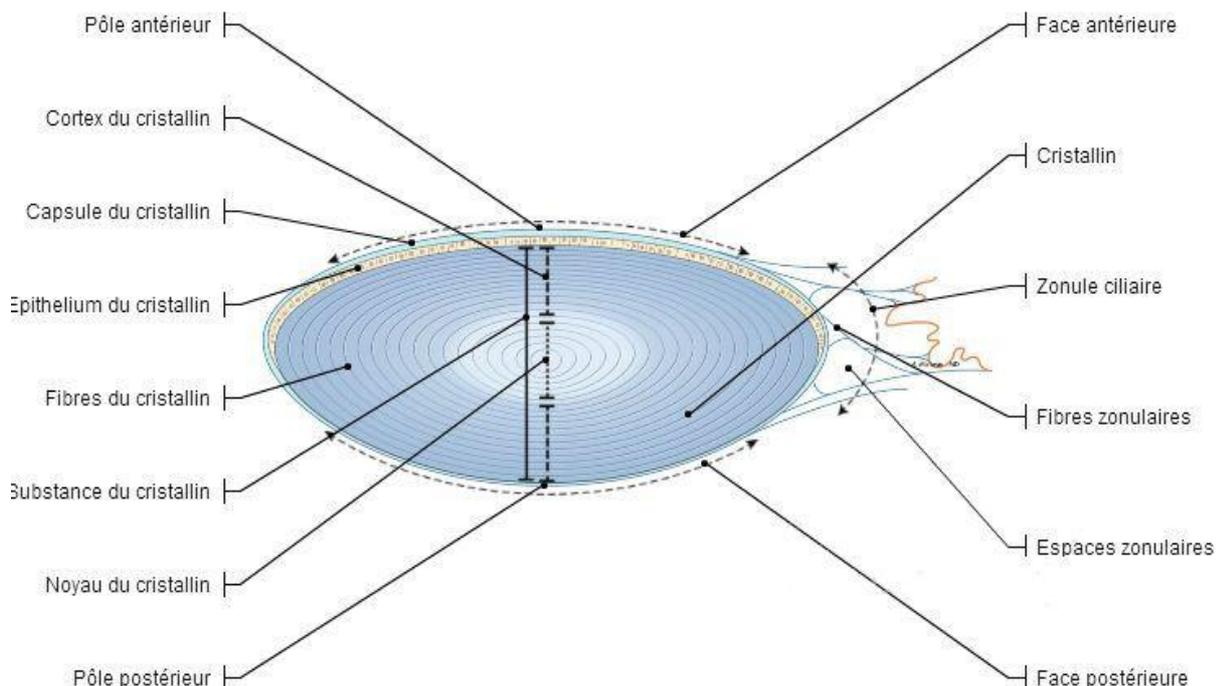


Figure 27 : Coupe schématique axiale du cristallin.

1.2.3. Le corps vitré :

Masse gélatineuse claire capable d'amortir les chocs, constitue 90% du volume de l'œil et situé entre le cristallin et la rétine.

C'est un tissu conjonctif transparent. Il est entouré par une membrane appelée membrane hyaloidienne.

C'est un matériel de remplissage. Il représente les 4/5 du volume de l'œdème, et est le premier constituant de l'œil.

Son rôle est de maintenir la rigidité du globe oculaire, et de maintenir la rétine en place bien collée contre le fond du globe oculaire.

Sa structure visqueuse, le fait intervenir dans le maintien de la pression intraoculaire et lui permet d'absorber les pressions auxquels il est soumis sans altérer la fonction de l'œil. Il est formé de 95% d'eau.

2. Les annexes [15] :

2.1. L'orbite osseuse :

C'est une pyramide quadrangulaire, au nombre de 2, situées entre le massif facial en bas et le crâne en haut.

Il présente 2 orifices : trou optique et fente sphénoïdale.

2.2. Les paupières :

Aux nombres de deux : supérieure et inférieure, elles délimitent la fente palpébrale et se joignent à l'extérieur par l'angle externe ou le canthus externe et à l'intérieur par l'angle interne ou le canthus interne.

Les mouvements des paupières sont assurés par deux muscles antagonistes : le releveur de la paupière supérieure et le muscle orbiculaire.

2.3. L'appareil lacrymal :

La glande lacrymale est située au niveau de l'angle supéro-externe de l'orbite et elle assure la sécrétion des larmes avec les glandes lacrymales accessoires.

Les voies lacrymales excrétrices sont représentées par les points lacrymaux, les canalicules lacrymaux, le sac lacrymal et canal lacrymo-nasal.

Les larmes jouent un rôle de défense, de nutrition, de perfection optique, et d'oxygénation de la cornée.

2.4. Les muscles oculomoteurs :

Ils sont au nombre de six : quatre muscles droits et deux muscles obliques, ils sont innervés par la IIIème, IVème et VIème paires crâniennes.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

1. Fonctions du tractus uvéal :

Le tractus uvéal assure de multiples fonctions :

- L'iris joue le rôle de diaphragme contrôlant la quantité de lumière pénétrant dans l'œil.
- Le corps ciliaire préside à l'accommodation en modifiant la réfraction du cristallin qui lui est attaché par les fibres zonulaires.
- L'humeur aqueuse, sécrétée activement par les procès ciliaires, assure une fonction nourricière au niveau du segment antérieur de l'œil (cornée, cristallin), et le maintien du tonus oculaire.
- Par sa richesse vasculaire, la choroïde réchauffe le milieu intérieur et permet la nutrition des couches externes de la rétine.

Elle peut être assimilée à un « ganglion lymphatique interne » de l'œil.

En effet, bien qu'elle ne contienne que peu de cellules immunologiquement compétentes, ses vaisseaux représentent une source importante de cellules effectrices (lymphocytes) et des substances humorales immunologiquement actives qui peuvent permettre une réaction immunitaire locale intraoculaire [28].

2. Barrières hémato-oculaires :

Les barrières hémato-oculaires (Figure 28) empêchent la libre diffusion des substances entre le sang et les tissus ou espaces intraoculaires et permettent ainsi le maintien d'une composition constante des fluides intraoculaires.

2.1. Barrière hémato-aqueuse

- Siège de la BHA :

Elle est formée par la couche claire de l'épithélium ciliaire, l'épithélium postérieur de l'iris et l'endothélium des vaisseaux iriens. Ces structures possèdent cependant des jonctions intercellulaires de type macula occludens qui sont fragiles pouvant permettre la diffusion de substances variées lors de la moindre agression. Au niveau de cette barrière, les échanges se font essentiellement du sang vers les espaces intraoculaires. L'humeur aqueuse n'est pas un simple ultra filtrat mais résulte à la fois d'une sécrétion active prédominante et d'une ultrafiltration qui est en partie fonction de la pression sanguine.

- Rôle de la BHA :

La barrière hémato-aqueuse est un système régulant le débit et la composition de l'humeur aqueuse. Par son intermédiaire, elle joue un grand rôle dans le maintien du tonus oculaire et dans le transport de l'oxygène et des substances nutritives pour le cristallin, la face postérieure de la cornée et pour le vitré. Le corps ciliaire est capable de retirer activement certaines substances de l'humeur aqueuse vers le sang, ainsi, un grand nombre d'acides organiques peuvent être accumulés par le corps ciliaire puis transportés hors de l'œil par des mécanismes actifs.

- Conséquences de la rupture de la BHA :

La BHA est fragile et peut être rompue dans de nombreuses circonstances (Inflammation, mécanismes immunologiques,...), ce qui conduit à la formation de l'humeur aqueuse seconde qui diffère de l'humeur aqueuse normale par sa composition proche du plasma, et donc par la présence de cellules variées qui normalement en est dépourvue, et par un taux élevé de protéines.

Le point de départ de la rupture peut être situé soit au niveau des cellules claires de l'épithélium ciliaire soit au niveau des capillaires iriens [28].

2.2. Barrière hémato-rétinienne

- Siège de la BHR :

Elle est formée d'une composante externe, l'épithélium pigmentaire de la rétine et d'une composante interne, l'endothélium des vaisseaux rétiens. Elle empêche les échanges entre le vitré et la lumière vasculaire.

Ces deux membranes possèdent des jonctions intercellulaires de types

Zonula occludens très étanches. Cette BHR présente une grande analogie avec la barrière hémato-cérébrale.

D'une façon analogue, l'épithélium pigmenté de la rétine assure l'étanchéité entre la rétine et la choroïde dont l'endothélium des capillaires est fenestré. Au niveau du segment postérieur de l'œil, les échanges se font principalement des milieux intraoculaires vers le sang ; seule est possible la pénétration dans l'œil de quelques substances sériques importantes sur le plan métabolique.

- Rôle de la BHR :

La barrière hémato-rétinienne sert à la protection et à l'homéostasie de la rétine. La fonction de protection s'exercerait contre des substances neurotoxiques ou contre les variations de leurs concentrations sanguines.

- Mécanisme et Conséquences de la rupture des BHR :

La question de savoir si la rupture de la barrière est nécessaire à l'infiltration des tissus ou si c'est l'infiltration des tissus qui provoque une rupture des barrières n'est pas tranchée. Il s'agit en fait probablement d'un phénomène mixte.

Les données humaines et expérimentales dans l'uvéïte soutiennent la théorie d'une autoimmunité chez des personnes présentant un terrain génétiquement prédisposant.

Cette auto-immunité serait exprimée par la génération de Lymphocytes T CD4 +auto réactifs, amplifiée par diverses cytokines et par les prostaglandines.

Une conséquence majeure de cette inflammation est la rupture des barrières hématorétiniennes interne et externe caractérisée par des modifications morphologiques de l'endothélium vasculaire rétinien et l'expression de molécules d'adhésion par l'endothélium dirigées vers le ligand des lymphocytes activés.

Le vitré se comporte en outre comme un réservoir inflammatoire dans lequel pénètrent des lymphocytes activés et des cytokines qui sont ensuite relargués progressivement en direction de la rétine.

Cette rupture peut être objectivée en clinique par la détection dans le vitré ou la rétine d'un marqueur injecté dans la circulation générale. Le marqueur le plus souvent utilisé est la fluorescéine, dont la diffusion hors des vaisseaux rétiniens, ou à travers l'épithélium pigmentaire, est appréciée par l'angiographie et la fluorophotométrie du vitré [28].

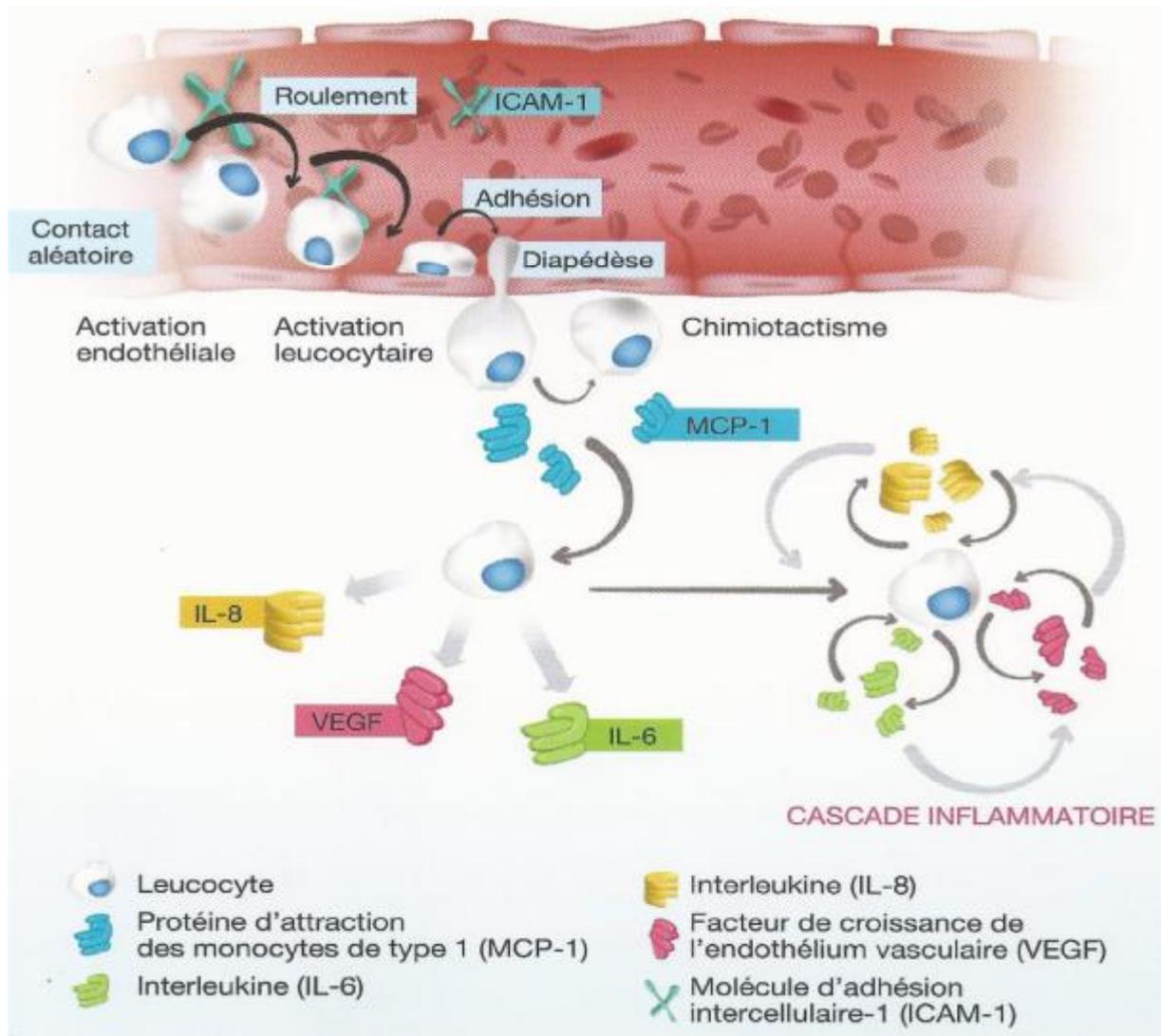


Figure 28 : Rupture de la barrière hémato-oculaire.

ETIOPATHOGENIE

1. Génétique :

La MB survient sur un mode sporadique. Quelques formes familiales sont signalées dans la majorité des grandes séries [29].

2. Association antigène HLAB51 et maladie de Behçet :

Le rôle du HLAB51 dans l'étiopathogénie de la MB, a été évoqué en premier par Ohno en 1982 [30] puis confirmé par plusieurs auteurs qui se sont basés sur les données épidémiologiques suivantes : l'allèle HLAB51 est retrouvé dans 60% à 80% des cas selon les séries [31,32]. Ces données sont aussi confirmées chez les malades marocains [33].

Dans une étude réalisée en 2009 sur le polymorphisme HLA et MB dans la population marocaine au CHU Ibn Sina de Rabat et qui a porté sur 199 patients atteints de la MB (73 femmes et 126 hommes) pour la classe I et 122 (41 femmes et 81 hommes) pour la classe II. Les témoins, non apparentés, au nombre de 183 et 215 respectivement, ont été appariés avec les patients pour l'âge et l'origine ethnique. Ils comportent des volontaires, des donneurs de moelle osseuse et d'organes. Les patients, dont l'âge varie entre 20 et 60 ans, sont suivis dans le service d'ophtalmologie et médecine interne.

La comparaison des haplotypes HLA des malades et des témoins a révélé une augmentation de la fréquence haplotypique de A2-B51 ($p < 0,000$ et $RR = 6,33$) [34].

Les gènes HLA du CMH sont localisés sur le bras court du chromosome 6 et codent pour un ensemble de molécules qui jouent un rôle crucial dans la présentation d'antigène aux lymphocytes T.

Les molécules HLA ont une fonction clé dans le maintien de l'intégrité de l'organisme et dans le contrôle des réponses immunes [35].

L'HLA B51 présente 25 différents allèles (B501-B5125) qui participent à la présentation des antigènes synthétisés des CD8+ cytotoxiques supprimeurs des lymphocytes T. Ainsi si l'HLA B* 51 est impliqué dans la prédisposition de la MB c'est par l'intermédiaire des acides aminés communs à tous les sous types. En revanche, l'antigène HLA B52, sous division de l'antigène B5, n'est pas associé à la MB.

3. Autres gènes :

Le gène du TNF : Le TNF est une cytokine majeure de la MB. Le gène du TNF est proche du locus HLA B et le polymorphisme du gène du TNF pourrait influencer la production du TNF et son augmentation au cours de la MB [36].

Le gène MEFV : C'est le gène impliqué dans la transmission de la fièvre méditerranéenne familiale. Une étude a montré que le polymorphisme P706 du gène MEFV était significativement plus fréquent dans la MB (10,5%) comparés aux chromosomes contrôles (1.6% ; $p=0,01$) [36].

4. Facteurs immunologiques :

Au cours de la MB, on observe une augmentation des cytokines et de certains types lymphocytaires avec un déséquilibre de la voie Th1/Th2. Ainsi, les

lymphocytes T activés expriment des marqueurs d'activation dans le sang et les tissus comme le CD 29, CD 69 et CD8+ et CD11 γ +. L'invasion de la chambre antérieure dans les formes oculaires de la MB par ces types lymphocytaires est un argument en faveur de leur rôle pathogène dans la MB oculaire [37].

L'augmentation des populations lymphocytaires Th1 dans le sang périphérique est corrélée à l'activité de la maladie en étant responsable d'une production accrue de cytokines essentiellement pro inflammatoires, notamment les interleukines II2, II6, II8, II12, II18, le TNF α et l'interféron γ . La diminution de leur taux est observée après l'instauration d'un traitement de la maladie [38].

Concernant les populations de lymphocytes Th2 (avec production d'II4 et d'II10), les résultats des études restent controversées et contradictoires. Ainsi, certains auteurs considèrent la MB comme une maladie auto-immune à médiation humorale possiblement prédominante, du fait de la présence d'un taux élevé de complexes immuns circulants chez 60% des patients atteints de la MB [39].

5. Etiologie infectieuse :

1) Théorie virale :

Plusieurs virus de la famille herpes ont été incriminés dans la genèse de la MB : HSV 1, CMV, EBV et le VZV. Cette hypothèse est fondée sur une séroprévalence des Ac anti HSV accrue chez les malades, sur la mise en évidence de l'ADN des virus par amplification génomique dans les lésions muqueuses des patients et sur un modèle murin de MB induite par une infection par HSV [40].

Cependant, la forte prévalence de l'immunisation anti HSV au sein de la population générale et l'absence d'efficacité des traitements antihépatiques dans la MB rend cette hypothèse peu probable [40].

2) Théorie streptococcique :

Cette théorie est fortement défendue par le comité de recherche Japonais sur la MB en se basant sur les données suivantes :

- Les amygdalites, les caries dentaires et les parotidites sont plus fréquentes chez les patients atteints de la MB que chez les témoins sains.
- Les soins dentaires peuvent induire une exacerbation de la symptomatologie.
- Les tests cutanés aux antigènes streptococcique entraînent des réactions locales fortes et avec des poussées cutanéomuqueuses, oculaires, articulaires et digestives [41].
- Certains antigènes bactériens montrent des séquences communes avec les protéines de réponse au choc thermique HSP (Heat Shock Proteins) exprimées en situation de stress ou de stimulation microbienne. Ainsi la production d'Ac anti HSP à l'encontre des antigènes microbiens montre une réaction croisée avec les antigènes HSP humains dans la MB [42].
 - Les HSP jouent probablement un rôle dans les atteintes oculaires et cutanéomuqueuses sur les arguments suivants :
 - existence d'une homologie moléculaire entre la HSP 65 des streptocoques et la HSP 60 rétinienne.
 - existence d'une prolifération de lymphocytes T périphériques contre les antigènes rétiens.
 - Déclenchement d'une uvéite par injection sous cutanée de peptide HSP en modélisation expérimentale animale.

6. Facteurs environnementaux :

Au Japon, la MB est nettement plus fréquente dans le nord du pays que dans le sud. Par ailleurs, les japonais aux USA font moins de MB [43].

Les descendants des individus provenant de zones endémiques qui ont immigré vers les régions à faible prévalence de la maladie, gardent un risque élevé à développer la maladie (comme les turques vivants en Cédème et les Japonais vivants à Hawaï ou en Californie), mais moindre que dans leur pays d'origine.

7. Etiologie vasculaire :

Les phénomènes thrombotiques artériels et veineux sont une particularité de la MB, en effet plusieurs études, retrouvent une activation du système de la coagulation associée à une activation compensatrice du processus de fibrinolyse (taux de complexe thrombine/anti-thrombine, complexe plasmine/ α 2antiplasmine/ thrombomoduline).

Cependant, il est évident que au cours de la MB le primum movens de cette thrombose se rapporte surtout au contenant et non au contenu, car c'est l'activation des cellules endothéliales avec exposition de nombreux antigènes par le processus de vascularite constitue le lit d'une activation de la coagulation [44]. Les lésions tissulaires observées au cours de la MB sont en rapport avec une vascularite systémique pouvant toucher les vaisseaux de gros, moyens et/ou petits calibres. Elle est caractérisée par un infiltrat inflammatoire polymorphe qui prédomine dans la média et l'adventice et autour des vasa vasorum.

Par ailleurs, plus spécifiquement, l'endothéline1 (ET-1) circulante, peptide vasoconstricteur impliqué dans l'ischémie rétinienne et les occlusions capillaires,

aurait un rôle dans la survenue des occlusions veineuses rétiniennes avec des manifestations ischémiques. Le taux d'ET-1 et celui de l'homocystéine seraient corrélés à la sévérité de l'atteinte ophtalmique dans la MB [44].

Les lésions sont caractérisées par une infiltration lymphocytaire et monocytaire périvasculaire, avec ou sans dépôt de fibrine dans la paroi vasculaire, et éventuellement associée à une nécrose tissulaire. On peut aussi observer une infiltration significative par des neutrophiles, surtout dans les lésions précoces.

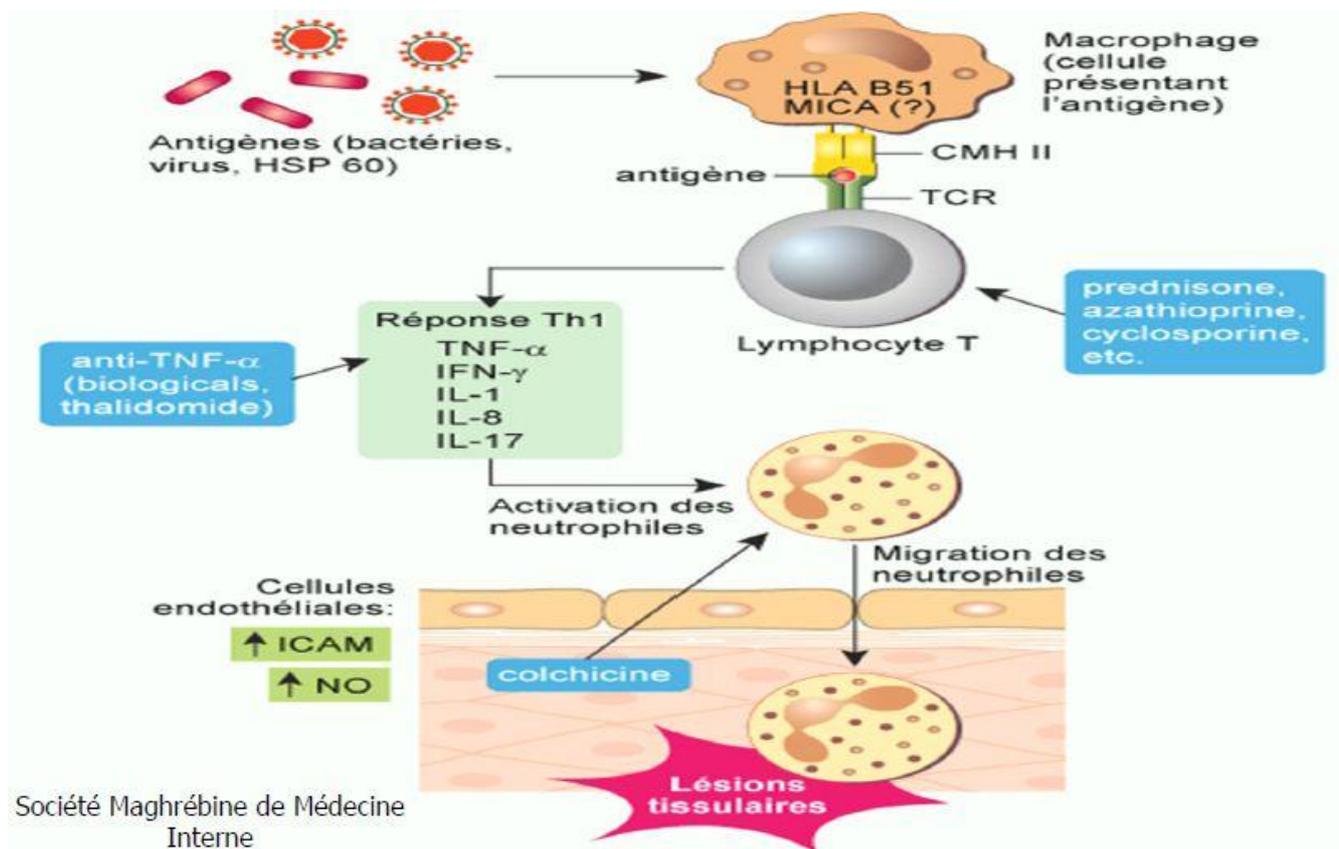


Figure 29 : Modèle hypothétique de la pathogénèse de la maladie de Behcet. Implications physiopathologiques et thérapeutiques récentes.

PHYSIOPATHOLOGIE

I. Physiopathologie de la maladie de Behçet :

Bien que l'étiopathogénie de la maladie de Behçet (MB) demeure inexpliquée, de nouvelles données suggèrent que la réaction inflammatoire au cours de la MB résulte d'une perturbation de l'homéostasie de la réponse immunitaire innée et adaptative chez des individus génétiquement prédisposés. Il en découle une activation des lymphocytes T au niveau du sang périphérique et des sites inflammatoires. À ce jour, HLA-B51 demeure le principal facteur de susceptibilité génétique. Les études génomiques récentes ont confirmé cette donnée et ont permis de mettre en évidence de nouveaux gènes de susceptibilité (IL- 10, IL-23R, IL-12RB2).

Un agent infectieux bactérien pourrait déclencher la maladie par une réponse anormale des cellules T vis-à-vis des HSP (heat shock proteins) bactériennes provoquant secondairement, par réactivité croisée, la prolifération de cellules T auto-réactives vis-à-vis des HSP humaines. Différents agents infectieux ont été étudiés, et il en ressort que *Streptococcus sanguis* serait l'agent pathogène le plus incriminé. Récemment, il a été démontré un déséquilibre des lymphocytes T consistant en l'expansion des Th1 et Th17 et une diminution des lymphocytes T régulateurs (Treg). Les cytokines de type IL-17, IL-23 et IL-21 jouent un rôle déterminant. Les principales cellules impliquées dans l'inflammation au cours de la MB sont les polynucléaires neutrophiles, les lymphocytes T CD4+ et les cellules cytotoxiques.

Enfin, il a été clairement établi qu'une dysfonction de la cellule endothéliale joue un rôle dans la MB. Les progrès réalisés dans la compréhension de la physiopathologie de la MB seront certainement à l'origine de développement de nouvelles thérapeutiques plus efficaces que les traitements disponibles [45].

II. Physiopathologie des uvéites au cours de la MB :

1. Caractéristiques de l'immunologie oculaire :

L'œil impose au système immunitaire des contraintes d'efficacité et d'innocuité particulièrement exigeantes et contradictoires. Interface avec le monde environnant, il constitue avec ses annexes un compartiment muqueux de l'organisme de petite dimension, particulièrement exposé, mais apparemment peu vulnérable grâce à une multiplicité de moyens de défense : flore microbienne proche de celle de la peau ; clignement des paupières, flux continu du film lacrymal et composition complexe et variable de ce dernier qui doit être agressif à l'égard des microorganismes, mais protecteur et nutritif pour la cornée et de plus optiquement favorable ; et enfin tissu lymphoïde associé aux muqueuses caractérisé là par la production abondante d'IgA1 et d'IgD et d'anticorps naturels. À la fois vitre et ultime barrière, la cornée possède tous les éléments nécessaires à une réponse efficace, mais par leur distribution ou leur état basal, ne les utilisera qu'en dernier recours.

L'œil est en effet aussi un instrument d'optique prolongeant le système nerveux central ; les vaisseaux doivent donc être absents de l'axe optique et toute inflammation comporte le risque d'être délétère. Le « privilège immunitaire » résulte localement du contrôle étroit exercé sur les cellules lymphoïdes et réactions

immunitaires par l'exclusion moléculaire due aux barrières hémato-oculaires, une ambiance moléculaire inhibitrice et diverses interactions cellulaires pouvant générer l'apoptose ou cellules régulatrices.

De plus, ce contrôle peut s'accompagner d'une réponse systémique caractérisée par une diminution de l'hypersensibilité retardée, une facilitation de la production d'anticorps ne fixant pas le complément et la génération de cellules T régulatrices spécifiques d'antigènes, un phénomène nommé « déviation immunitaire associée à la chambre antérieure de l'œil ».

Cependant, la relative inaccessibilité de l'œil sain au système immunitaire pourrait rendre les mécanismes de tolérance immunitaire périphérique moins efficaces d'où une vulnérabilité particulière aux états auto-immuns et des auto anticorps anti rétine dans des syndromes paranéoplasiques. L'œil est ainsi armée pour réagir, mais sa réponse est étroitement contrôlée et orientée [46].

2. Histopathologie des lésions oculaires :

Les lésions histopathologiques sont similaires dans tous les organes. La lésion de base est la vascularite ou péri vascularite occlusive nécrotique non granulomateuse [47]. Elle correspond à une infiltration chronique par des lymphocytes T et des polynucléaires neutrophiles [47 ; 48 ; 49 ; 50].

Les polynucléaires neutrophiles des patients atteints de maladie de Behçet présentent plusieurs anomalies : augmentation du chimiotactisme, de la production de superoxydes, de médiateurs chimiques de l'inflammation, et une expression accrue des molécules d'adhésion [51]. Les taux de TNFalpha, d'interleukines 11 et 8 sont anormalement élevés [52 ; 53].

Ceu-ci coexistent dans les lésions histologiques et contribuent à une activation polyclonale des lymphocytes B avec formation de complexes immuns. Ainsi, à la phase aiguë, l'infiltration est essentiellement leucocytoclasique plus ou moins associée à une nécrose fibrinoïde ; en période de rémission, l'infiltrat devient lymphoïde. Au stade ultime, on note une prolifération collagène avec épaissement de la choriocapillaire, hypotonie oculaire et phtyse du globe.

3. Physiopathologie de l'uvéite :

L'uvéite est secondaire à la rupture de la barrière hémato-aqueuse et de la Barrière Hémato-rétinienne BHR secondaire à la mise en jeu des différents éléments : sécrétion des cytokines, recrutement des polynucléaires, activation des lymphocytes, réponse anti Ag S.

Conséquences de l'inflammation de l'uvéite :

*Au niveau du segment antérieur :

L'Humeur aqueuse HA seconde, inflammatoire, arrive au niveau de l'air pupillaire et entraîne un accolement entre l'iris et la face antérieure du cristallin, créant ainsi des synéchies iridocristaliniennes.

Cette humeur aqueuse, riche en cellules inflammatoires, arrive au niveau de la chambre antérieure grâce aux courants de convection, ce qui entraîne d'un côté le dépôt de cellules inflammatoires, formant les précipités rétro cornéens, et d'un autre côté des particules nageant dans la chambre antérieure d'où l'effet Tyndall à l'examen au biomicroscope. Par le même mécanisme, des adhérences peuvent se constituer au niveau de l'angle irido-cristallinien formant des goniosynéchies.

*Au niveau du segment postérieur :

Le vitré devient inflammatoire et donc trouble, donnant l'effet

Tyndall vitréen. La rupture de la Barrière Hémato-Rétinienne va entraîner l'apparition d'œdème, des exsudats, des hémorragies et des décollements séreux rétiniens [54].

EPIDEMIOLOGIE

1. Prévalence et Distribution géographique :

Il y a plus de 30 estimations de prévalence de la MB publiées dans la littérature [55]. Ces études couvrent des régions en Europe, Asie, au Moyen-Orient et en Amérique du Nord et ont été publiées entre 1974 et 2014.

Malgré certaines réserves méthodologiques, les données d'épidémiologie descriptive étayent largement l'hypothèse de vraies différences géographiques dans la fréquence de survenue de la MB.

Son appellation de « maladie de la route de la soie » est liée à une forte présence de la MB dans ces territoires, et a fait naître l'hypothèse que l'agent étiologique de la MB a été véhiculé par cette ancienne route de marchands.

En Turquie, la prévalence de la MB a été estimée à 19,6 à 420/100 000 habitants [55] avec notamment 2 estimations de respectivement 370 et 420/100 000 qui suggèrent que la fréquence de la MB en Turquie est très largement supérieure à celle observée dans d'autres pays.

Pour les autres pays d'Asie, les estimations suggèrent une prévalence entre 2,1 et 19,5[10–19]. En Europe se dégage un gradient de fréquence Sud-Nord décroissant avec des taux de prévalence rapportés de 1,5 à 15,9/100 000 pour le Cédème, l'œdème, l'œdème et la Cédème contrairement à des taux de 0,3 à 4,9/100 000 en Suède, au Cédème ou en Cédème [55].

Et elle est inférieure à un aux États-Unis. Une étude récente en Seine-Saint-Denis fixe la prévalence à 7,1/100 000 allant de 2,4/100 000 chez les sujets européens, à 34,6/100 000 chez les sujets originaires d'Afrique du Nord.

En Amérique du Nord, la prévalence de la MB a été récemment estimée à 5,2 cas/100 000 pour le comté d'Olmsted dans le Minnesota. En Martinique, une étude plus récente a estimé la prévalence de la MB à 7,0/100 000.

La survenue de la MB dans des populations d'Afrique sub-saharienne n'a pas fait l'objet d'étude épidémiologique spécifique mais a été rapportée dans de petites séries de cas. Au Maghreb, elle est de 110 pour 100 000 habitants en Tunisie, et de plus de 900 cas au Maroc entre 1977 et 2002.

Une série de cas du Brésil indique que la MB est également observé en Amérique du Sud. Il est aujourd'hui clair que le bassin de population touché par la MB est bien plus étendu que celui délimité par la route de la soie.

À notre connaissance, aucune donnée ne permet aujourd'hui de dire si la prévalence de la MB est influencée par une habitation en zone rurale ou urbaine.

L'atteinte oculaire est particulièrement fréquente au cours de la maladie, et occupe le deuxième rang après l'atteinte cutanéomuqueuse. Sa fréquence varie dans les différentes séries de littérature entre 34-100 %. Elle est de 40,6 % au Maroc, de 45,8 % en Algérie, et de 32,8% en Tunisie (selon une étude de la maladie de Behçet au Maghreb à propos de 1460 patients).

Elle survient généralement 2 à 4 ans après le début de la maladie.

Toutefois, Elle peut en être inaugurale, ceci a été observé dans 8 à 71 % des cas.

L'atteinte oculaire est le plus souvent unilatérale initialement (20%), la bilatéralisation des lésions semble inéluctable en l'absence de traitement et survient dans les deux à trois premières années après le début de la maladie. La fréquence des formes familiales au cours de l'atteinte oculaire varie entre 2 et 18 % selon les populations.

Elle semble être plus grave que dans les formes sporadiques et elles sont fortement associées à l'antigène HLA B51.

L'atteinte uvéale domine les manifestations ophtalmologiques, en particulier l'atteinte du segment postérieur dont la fréquence varie entre 14 -56 %.

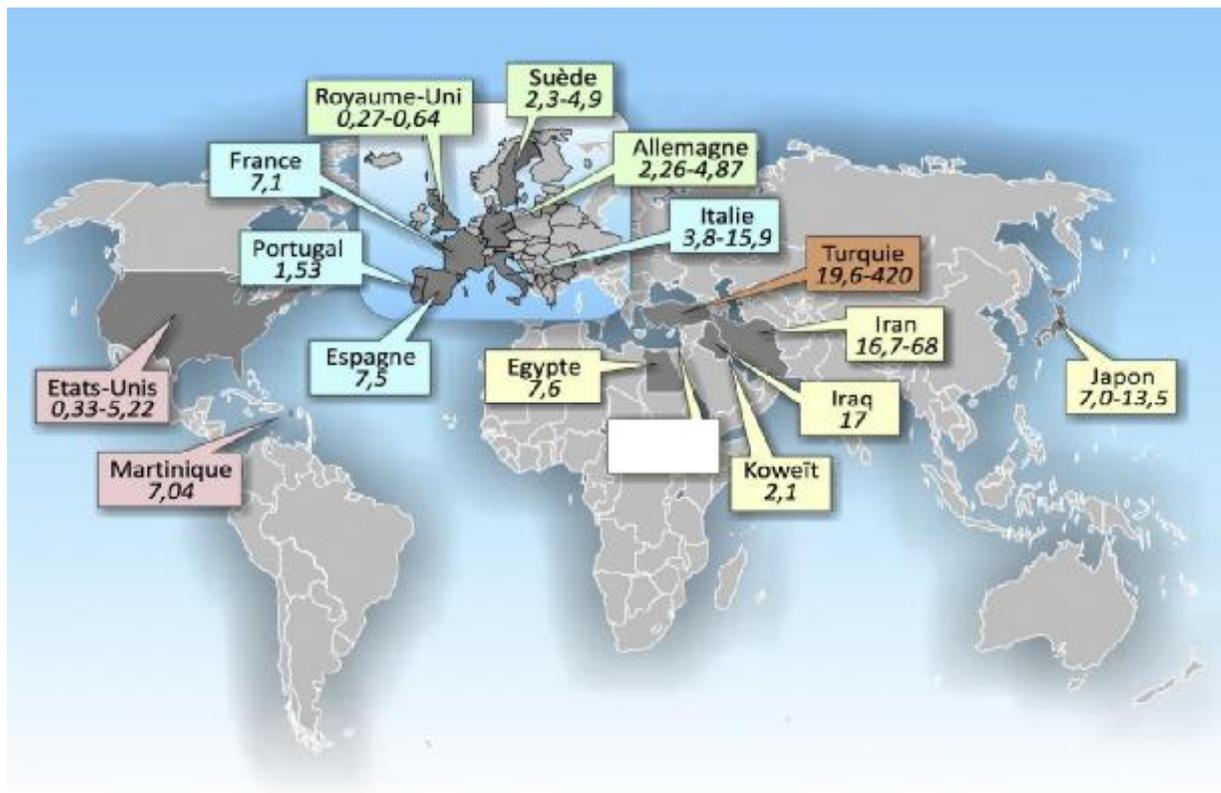


Figure 30 : Répartition de la prévalence la maladie de Behçet dans le monde.
(Les chiffres représentent des taux de prévalence pour 100 000 habitants)

2. Incidence :

Contrairement à la prévalence, l'incidence de la MB n'a été que peu étudiée et cette situation peut être partiellement expliquée par la difficulté de définir l'incidence d'une affection dont le début est difficile à situer. En pratique, l'incidence est souvent mesurée en prenant comme indicateur la date de diagnostic [56, 57,58] mais le délai diagnostique- parfois très long - peut entraîner des imprécisions dans

les mesures d'incidence. En raison de la rareté de la MB, l'incidence est fréquemment calculée à partir d'un faible nombre de cas ce qui est en soi un facteur d'imprécision dans l'estimation.

À l'inverse des études de prévalence, les seules études ayant estimé les taux d'incidence annuelle de la MB ont abouti à des chiffres très proches compris entre 0,20 et 0,80/100 000 habitants [59, 60,61]. Il faut néanmoins rester prudent et le petit nombre de ces études permet difficilement de formuler des hypothèses quant à la répartition de la MB dans l'espace et dans le temps.

3. Caractéristiques démographiques :

La MB touche essentiellement des adultes d'âge jeune et moyen. Dans les études de population, l'âge moyen au début de la maladie se situait entre 22 et 31 ans et l'âge moyen au diagnostic entre 31 et 33 ans.

Les quelques études qui ont produit des taux d'incidence spécifiques par groupes d'âge montrent des incidences relativement stables pour les âges entre 15 et 49 ans [56] ou 15 et 54 ans [57]. Au-delà de cette tranche d'âge, la survenue d'une MB semble exceptionnelle, voire nulle.

Même si ces chiffres sont à interpréter avec prudence en raison de la difficulté de définir le début d'une MB, ils suggèrent dans l'ensemble que l'événement déclenchant survient tôt dans la vie. Des MB infantiles, définies par un âge de moins de 16 ans lors du diagnostic, ont été décrites [62,63].

Bien qu'il n'y ait pas de donnée épidémiologique fiable, la survenue d'une MB dans l'enfance doit être considérée comme beaucoup plus rare qu'à l'âge adulte.

Le sex-ratio dans la MB est difficile à étudier et reste un sujet de controverse.

Les hommes et les femmes étant prédisposés à des manifestations différentes de la MB [64,65], la proportion d'hommes et de femmes diffère dans les séries selon les spécialités qui les publient.

Les données d'études de population montrent une répartition hommes-femmes assez équilibrée et les rares études ayant estimé l'incidence de la MB spécifique en fonction du sexe ne suggèrent pas d'inégalité claire dans l'incidence de la MB chez l'homme ou la femme [56,57 ,58].

Aujourd'hui, il faut considérer que les facteurs liés à des différences de comportement entre hommes et femmes, aux facteurs hormonaux ou aux chromosomes sexuels ne jouent pas un rôle important dans le développement d'une MB.

En revanche, il y a des arguments pour penser que les MB masculines sont volontiers plus sévères [66,67].

CRITERES DE CLASSIFICATION ET DIAGNOSTIQUE [55]

En l'absence de marqueur biologique fiable, la MB est définie par des critères cliniques.

Quinze types de classification différente sont été proposés mais à partir des années 1990 les critères de l'International Study Group [12] se sont imposés comme l'outil de classification utilisé dans la plupart des études épidémiologiques.

Il reste cependant une importante hétérogénéité entre études à cet égard.

Or ces différents critères sont structurés de manière assez semblable en s'appuyant sur l'aphtose et les manifestations cutanées et ophtalmologiques comme principales caractéristiques (Tableau 1).

Une étude ayant comparé de façon exhaustive les différents critères a montré une relativement faible variabilité de leurs caractéristiques intrinsèques avec une sensibilité et une spécificité d'au moins 80 % [68]. Il est donc probable que dans le cadre d'études épidémiologiques, l'utilisation d'un système de classification plutôt que d'un autre entraîne des variations seulement marginales.

Malgré cela, il faut tendre vers une harmonisation et les nouveaux critères internationaux de la maladie de Behçet [68] peuvent laisser espérer une universalisation des outils de classification.

Tableau 1 : Caractéristiques de 5 systèmes de classification de la MB [55]

JBDRC: Japanese Behçet's Disease Research Committee. * Element facultatif.

Variables	Critères					
	Mason et Barnes	O'Duffy	JBDRC 1974	JBDRC 1987	International Study Group	International criteria for Behçet's disease
Année de publication	1969	1974	1974	1987	1990	2013
Eléments de classification :						
Aphthose bucale AB	Majeur		Majeur	Majeur		
Aphthose génitaleAG	Majeur	Majeur	Majeur	Majeur		2 points
Atteinte oculaire	Majeur	Majeur	Majeur	Majeur		2 points
Atteinte cutanée	Majeur	Majeur	Majeur	Majeur		2 points
Test pathergique + Arthrite /Arthralgie	Mineur	Majeur	Mineur	Mineur	Obligatoire	1 point
Atteinte vasculaire	Mineur	majeur	Mineur	Mineur	Facultatif	1 point *
Thrombophlébite	Mineur				Facultatif	
Atteinte card_vasc	Mineur				Facultatif	
Atteinte neuro	Mineur		Mineur	Mineur		
Atteinte digestive	Mineur	majeur	Mineur	Mineur		1 point
Orchiépidydimite			Mineur	Mineur		
Histoire familiale	mineur					
Conditions de remplissage des critères	3 items majeurs. 2 items majeurs et 2 mineurs.	Forme complète : AB ou AG et 2 autres items majeurs. Forme incomplète : AB et un autre item majeur ou AG et un autre item majeur.	Forme complète : 4 items majeurs. Forme incomplète : 3 items majeurs ; Atteinte oculaire et un autre item majeur.	Forme complète : 4 items Majeurs. Forme incomplète : 3 items Majeurs, 2 items Majeurs et 2 Mineurs, Atteinte oculaire et un item Majeur, 2 items Mineurs.	AB et au moins 2 items facultatifs	Au moins 4 points

CLASSIFICATION DES UVEITES :

La multitude des étiologies des uvéites a rendu nécessaire d'établir une classification dans le but de faciliter et de codifier la démarche étiologique en fonction du siège et de la nature du processus inflammatoire. Sur le plan pratique, on réunit plusieurs critères de classification de l'uvéite qui orientent vers une étiologie.

La classification de l'IUSG est actuellement la référence [69]. Il existe plusieurs critères de classification des uvéites :

1. La classification anatomique :

Cette classification (Figure 30) permet de segmenter les uvéites en uvéites antérieures lorsque le site principal de l'inflammation est la chambre antérieure, uvéites intermédiaires lorsqu'il s'agit du vitré ou uvéites postérieures lorsque l'inflammation a pour point de départ la rétine ou la choroïde. Enfin, une uvéite touchant à la fois les trois secteurs est appelée panuvéite [70].

La classification anatomique la plus utilisée est celle de l'IUSG (International Uveitis Study Group), mise au point en 1987, et qui se base sur la localisation anatomique de l'uvéite.

Le terme de « hyalite » signifie l'inflammation du corps vitré. Celle-ci peut être liée soit à une uvéite intermédiaire, soit à une uvéite postérieure.

2. Classification clinique : [69]

La SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature) propose de les classer selon leur mode évolutif et selon les éléments de l'examen clinique.

On distingue ainsi les uvéites aiguës qui se présentent avec un début brutal et une durée limitée, des uvéites récidivantes qui consistent en des épisodes répétés séparés d'épisodes calmes de plus de trois mois et des uvéites chroniques qui sont des uvéites récidivantes dans les trois mois suivant l'arrêt d'un traitement.

- Les éléments de l'examen clinique :
 - irido-cyclite exsudative : présence de fin tyndall cellulaire.
 - Atteinte plastique : présence de la fibrine avec une exsudation massive.
 - Atteinte séreuse.
 - Atteinte suppurée : présence de pus.
 - Atteinte hypertensive : présence d'hypertonie oculaire, orientant généralement vers une infection herpétique.
 - Atteinte à hypopion : sédimentation de tyndall massif dans la partie déclive de la CA.
 - Atteinte à foyer.

D'autres critères de classification ont également leur importance pour l'analyse sémiologique de chaque cas. Ainsi, on décrit des uvéites uni ou bilatérales, hypertones ou normotones, d'intensité et de retentissement fonctionnel variables.

3. Classification étiologique : [69]

C'est l'origine exogène ou endogène qui définit l'uvéite :

- Uvéite exogène : due à une agression extérieure qui peut être un agent infectieux, un agent toxique ou un acte traumatique ou chirurgical.
- Uvéite endogène : due à un agent infectieux ou toute autre agression provenant du patient. On les subdivise en plusieurs types :
 - Les uvéites associées aux maladies systémiques
 - Les uvéites strictement oculaires : comme la cyclite hétérochromique de Fuchs, la maladie de Birdshot, la choroïdopathie multifocale, l'épithéliopathie en plaque.
 - Les uvéites infectieuses : toxoplasmose oculaire, tuberculose, candidose.
 - Cependant l'étiologie de nombre d'uvéites reste indéterminée. Les uvéites idiopathiques représentent ainsi environ 13% des uvéites antérieures, 75% des uvéites intermédiaires, 15% des uvéites postérieures et 35% des panuvéites [71].

4. Classification pathologique : [69]

C'est le caractère granulomateux ou non granulomateux qui définit l'uvéite. Ainsi que le caractère synéchiant ou non.

Au cours de la maladie de behçet l'uvéite est souvent non granulomateuse et synéchiante.

L'uvéite granulomateuse serait due à une hypersensibilité locale ; elle s'accompagne des éléments cliniques suivants :

Au niveau du segment antérieur :

- Précipités rétro-cornéens en graisse de mouton.
- Nodules iriens : appelés « nodules de Koeppe » quand ils sont situés au bord pupillaire, en général de petite taille, et « nodules de Busacca » quand situés à distance de la pupille, plus volumineux.

Au niveau du segment postérieur :

Le granulome se présente sous forme de Nodules choroïdiens et/ou de foyers rétiniens.

Sur le plan pratique, cette différence n'est pas toujours aisée. De plus elle s'estompe avec le temps lorsque la phase aiguë disparaît.

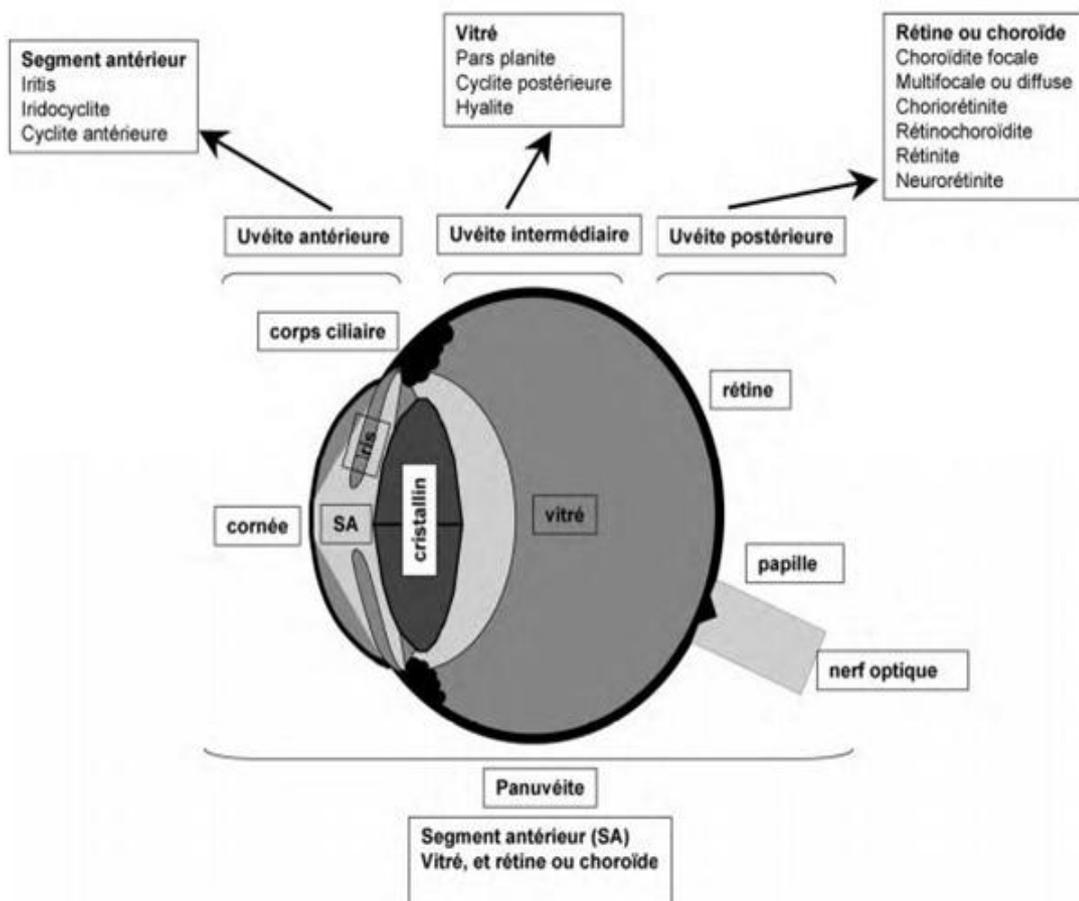


Figure 31 : Classification anatomique des uvéites

ETUDE CLINIQUE DES UVEITES

L'analyse d'une uvéite ne se résume pas à l'examen de l'œil à la lampe à fente. L'âge du patient, ses antécédents médicaux et les éventuelles manifestations générales associées à l'inflammation oculaire constituent des éléments aussi essentiels pour la recherche de l'étiologie d'une uvéite que l'analyse détaillée des caractéristiques de l'inflammation oculaire.

Cette sémiologie repose sur l'évaluation de multiples critères, dont celui du mode évolutif de l'inflammation, de sa localisation, de son intensité ou de la réponse aux traitements. Une standardisation de cette analyse selon la nomenclature du groupe de travail international du SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature) doit désormais être appliquée.

Certains éléments sémiologiques, ou la présence de signes spécifiques au fond d'œil, sont essentiels pour arriver à un diagnostic étiologique. Pour de nombreuses entités, aucun examen complémentaire n'est disponible pour affirmer le diagnostic, lequel repose donc seulement sur les éléments de l'examen clinique.

Certaines étiologies d'uvéite, systémiques ou localisées à l'œil, sont définies par des critères internationaux mais, encore aujourd'hui, la classification de certaines formes d'uvéite dans un cadre diagnostique indiscutable demeure difficile. Enfin, malgré une analyse sémiologique rigoureuse, l'origine de certaines uvéites peut rester inconnue.

I. Interrogatoire

Le diagnostic de l'uvéite est purement clinique reposant sur un interrogatoire minutieux et sur un examen ophtalmologique complet, bilatéral et comparatif.

L'interrogatoire précise les signes fonctionnels et le mode d'installation de l'uvéite (aigüe <de 3mois, chronique>de 3 mois). L'examen ophtalmologique doit préciser l'acuité visuelle, la topographie de l'uvéite (antérieure, intermédiaire, postérieure ou totale), l'intensité de la réaction inflammatoire, le caractère granulomateux ou non de l'uvéite et la présence ou non d'éventuels complications telles que la néo-vascularisation, l'hypertonie oculaire et l'œdème maculaire qui conditionnent le pronostic visuel.

Les signes ophtalmologiques fonctionnels et physiques diffèrent selon qu'il s'agit d'une uvéite antérieure, intermédiaire, ou postérieure.

Les patients atteints de maladie de Behçet peuvent se plaindre de symptômes variables selon le type et la sévérité de l'atteinte. L'interrogatoire est une étape importante pour une meilleure compréhension de l'histoire clinique et des atteintes antérieures. L'uvéite au cours de la maladie de Behçet survient dans 67 à 95 % des cas ; elle est souvent bilatérale, parfois décalée dans le temps de 1 mois à 2 ans. En général, les premières poussées inflammatoires sont plutôt unilatérales et antérieures. Par la suite, les récives vont intéresser le segment postérieur et deviennent bilatérales. L'uvéite peut être inaugurale dans 10 à 20 % des cas, autrement elle apparaît 2 à 3 ans après l'aphtose buccale [72].

L'étude sémiologique d'une uvéite commence par un interrogatoire précis, complet, bien orienté afin de cerner le maximum des informations utiles pour le diagnostic : l'âge, l'ethnie, le sexe, la profession, le mode de vie urbain ou rural, les voyages en pays tropicaux, la notion de première crise, de rechutes, de leur

fréquence, de prise médicamenteuse, de corticodépendance permet d'orienter en partie le diagnostic.

L'interrogatoire s'attachera à préciser les antécédents personnels ou familiaux, les réponses antérieures à l'intradermoréaction à la tuberculine, un antécédent de tuberculose doit être recherché systématiquement, tant pour l'orientation étiologique que pour les précautions éventuelles à prendre par rapport à une corticothérapie générale, les symptômes gastroentérologiques (diarrhées, ulcère, ictère), gynéco/urologiques (aphtose bipolaire, urétrite, leucorrhée) neurologiques (céphalées, signes méningés, signes de focalisation), cardiovasculaires (troubles de la conduction, phlébite, abolition des pouls), rhumatologiques (arthrites, sacro-iléite, talalgies, oligoarthrite chez l'enfant), dermatologiques (vitiligo, poliose, alopecie, érythème noueux, rashes cutanés, nodules cutanés), ORL (surdité de perception, sinusite), pneumologiques (dyspnée, toux) et psychiatriques.

L'interrogatoire doit aussi préciser le mode d'installation :

- aigu, amenant le malade à consulter rapidement pour cet œdème rouge et douloureux, ou bien
- progressif par l'installation d'un flou visuel et des myodesopsies faisant découvrir une uvéite chronique.

Il est important de savoir si les uvéites aiguës évoluent en poussées séparées d'intervalles libres, et si elles sont unilatérales, bilatérales, récidivantes sur le même côté ou à bascule.

Il faut rechercher également les signes fonctionnels et physiques, qui sont différents selon le type ou la localisation de l'atteinte uvéale.

Les signes fonctionnels d'une uvéite antérieure sont la douleur périorbitaire, la rougeur oculaire et la baisse de l'acuité visuelle.

D'autres éléments peuvent être associés notamment photophobie, larmoiement et blépharospasme, suite à l'irritation des branches du nerf trijumeau et facial.

Les uvéites intermédiaires sont souvent asymptomatiques, et découvertes à l'occasion d'un examen systématique, cependant, les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont les myodesopsies et le flou visuel.

Les manifestations cliniques sont souvent bilatérales dans presque 75% des cas.

Au cours des uvéites postérieures, les myodesopsies sont fréquemment décrites, et la baisse de l'acuité visuelle traduit un critère de gravité.

Le patient peut en outre se présenter à la consultation pour des photopsies, ou des métamorphopsies.

En cas de panuvéite, l'ensemble des signes d'uvéite antérieure, intermédiaire et postérieure, peuvent être associés à des degrés plus ou moins importants selon les cas [73].

II. L'examen ophtalmologique

Ø L'acuité visuelle :

Elle doit être mesurée de loin et de près, sans et avec correction, l'uvéite entraîne souvent une baisse de l'acuité visuelle sauf dans l'uvéite intermédiaire où elle peut être conservée.

Ø L'examen des annexes :

L'examen ophtalmologique doit toujours être débuté par l'examen des annexes de l'œil et de la sclère.

Une hypertrophie des glandes lacrymales est en faveur d'un syndrome de Gougerot- Sjögren ou d'une sarcoïdose.

Ø La conjonctive :

La rougeur oculaire avec injection conjonctivale est fréquente au cours des uvéites antérieures et des panuvéites. Elle prédomine souvent autour de la cornée formant un cercle périkératique. Située en profondeur au contact du limbe, elle témoigne de l'inflammation du corps ciliaire sous-jacent, ce qui explique sa présence dans la majorité des uvéites antérieures.

La découverte de lésions conjonctivales spécifiques en particulier, l'aphte conjonctival peut orienter le diagnostic.

Ø La cornée :

L'examen de la cornée est un élément important dans l'approche diagnostique d'une uvéite. L'analyse des précipités rétro cornéens est un des points essentiels de l'examen. La taille, la forme, le nombre et la distribution, la couleur et la composition de ces précipités doivent être étudiés en utilisant différents grossissements de la lampe à fente.

Les précipités rétro-descemétiques sont constitués de cellules inflammatoires, qui, après avoir été entraînées par le courant de convection de l'humeur aqueuse, s'accolent à la face postérieure de la cornée. Ils sont surtout abondants au niveau de

la moitié inférieure de la cornée où ils adoptent une disposition triangulaire à sommet supérieur. Les polynucléaires neutrophiles, qui ont une faible tendance à s'agglutiner, fournissent des précipités apparaissant comme un fin pointillé grisâtre, tandis que les lymphocytes, cellules s'agglutinant plus facilement, sont à l'origine de précipités se présentant comme des petits amas blanchâtres, arrondis et nettement délimités.

Ces PRD sont souvent observés dans les uvéites antérieures, et parfois dans les uvéites intermédiaires. Ils peuvent être de petite taille « PRD fins » définissant l'uvéite non granulomateuse, ou de grande taille, confluentes en « graisse de mouton » déterminant l'uvéite granulomateuse.

L'aspect des précipités évolue avec le temps, ils sont d'abord blanc et gris et arrondis puis se chargent de pigment uvéal et prennent une couleur grisâtre en se rétrécissant avec un contour irrégulier.

Ø La chambre antérieure :

En temps normal, la chambre antérieure est optiquement transparente. Il n'y a pas de cellules présentes dans l'HA et la concentration protéique y est faible.

Cependant, lorsqu'un processus inflammatoire rompt les barrières hématoaqueuses, le taux de protéines et de cellules augmente suffisamment pour que le faisceau lumineux de la LAF devienne visible dans la chambre antérieure.

L'inflammation de la chambre antérieure se traduit d'une part par le phénomène de Tyndall, qui est le reflet du nombre de cellules anormalement présentes dans la chambre antérieure, d'autre part, par le Flare qui est le reflet du taux de protéines dans l'humeur aqueuse. Ils ressemblent à l'effet d'un projecteur

dans une salle sombre et enfumée. Conventionnellement, l'intensité du phénomène est quantifiée de manière assez grossière en nombre de croix de 0 à 4+.

Lorsque le nombre de cellules inflammatoires dans l'humeur aqueuse est très important, celles-ci peuvent sédimenter dans la partie inférieure de la chambre antérieure et forment « l'hypopion ». Celui-ci est très évocateur d'une uvéite dans le cadre de la maladie de Behçet, mais peut également être observé dans d'autres circonstances, notamment au cours des poussées particulièrement aiguës d'uvéites associées à l'HLA B27.

L'hypopion est le plus souvent discret et seul un examen biomicroscopique peut le déceler. Parfois, il est visible à l'œil nu sous forme d'un dépôt blanc jaunâtre.

Il est fugace et disparaît rapidement en 24 à 48 heures sans laisser aucune séquelle irienne.

Ø L'iris et pupille :

L'examen de l'iris est une source d'information essentielle dans l'analyse de l'uvéite.

La présence de lésions iriennes nodulaires d'aspect granulomateux permet de classer l'uvéite dans le groupe des uvéites granulomateuses.

La structure de l'iris doit également être analysée, et l'existence de zones d'atrophie doit être recherchée avant la dilatation de la pupille ou sur une semi mydriase limitée.

Parfois la dilatation pupillaire est difficile voire impossible suite aux synéchies irido-cristalliniennes (entre l'iris et le cristallin), qui se développent particulièrement en cas d'iridocyclite avec humeur aqueuse riche en protéines.

Dans certains cas, c'est toute la face postérieure de l'iris qui adhère à la cristalloïde antérieure. Ceci correspond à la synéchie postérieure totale.

Les synéchies annulaires et postérieures totales peuvent entraîner la séclusion pupillaire : l'humeur aqueuse ne peut plus passer de la chambre postérieure à la chambre antérieure ce qui conduit à « l'iris en tomate » avec hypertonie par accumulation de l'humeur aqueuse en arrière de l'iris, celui-ci est repoussé en avant sauf dans la région pupillaire adhérente au cristallin.

Par ailleurs, l'organisation des exsudats au niveau de l'orifice pupillaire peut amener à l'occlusion de la pupille. La pupille est en myosis, celui-ci est secondaire à la contraction tonique du muscle sphincter de l'iris sous l'effet de la congestion irienne, et au manque de souplesse du jeu pupillaire, du fait des synéchies postérieures.

Ø Le cristallin :

L'analyse du cristallin débute par la recherche des dépôts pigmentaires sur la capsule antérieure. Ceux-ci sont habituellement disposés parallèlement à la pupille, ou de manière circulaire lorsqu'ils reflètent la rupture de synéchies.

Les différents éléments cristalliniens doivent par la suite être étudiés pour rechercher une cataracte. En dehors du contexte clinique, il n'est pas possible de certifier l'origine uvéitique ou cortisonique d'une cataracte sous capsulaire postérieure.

Ø Le tonus oculaire :

Le tonus oculaire doit être évalué devant toute uvéite.

La pression intra oculaire est habituellement abaissée, en rapport avec la diminution de la production de l'humeur aqueuse par le corps ciliaire, secondaire à l'inflammation. Cependant, l'hypertonie oculaire peut survenir si le trabéculum est inflammatoire, s'il est obstrué par des débris cellulaires ou modifié par le traitement corticoïde prolongé ou encore s'il est recouvert par l'iris, c'est-à-dire par un iris bombé ou par des synéchies antérieures.

Ø Le vitré :

L'examen du vitré est essentiel au cours des uvéites intermédiaires.

Il existe un trouble diffus du vitré avec phénomène de tyndall cellulaire et albumineux. Le trouble vitréen peut également être quantifié en utilisant une échelle comparative plus récente basée sur l'examen de la papille et du pôle postérieur en ophtalmoscopie indirecte.

On recherche aussi une pars planite ou une banquise en périphérie inférieure extrême, et des œdème de fourmis, regroupements cellulaires arrondis blanchâtres isolés ou regroupés en chapelets, dont l'aspect évoque plutôt des boules de neige (Snowballs des Anglo-Saxons). Les snowballs se localisent le plus souvent dans la partie inférieure de l'ora serrata et proviennent de la coalescence du tissu fibrovasculaire et des lymphocytes. Alors que le phénomène de « banquise » est décrit comme une opacité blanchâtre de la pars plana, de localisation inférieure, continue ou discontinue, en bande fine ou large, souvent très périphérique, témoignant généralement d'une affection plus sévère.

L'analyse porte sur la recherche de tractions vitréennes, d'adhérences

vitréorétiniennes postérieures ou encore de membranes épirétiniennes susceptibles d'induire ou d'entretenir un œdème maculaire cystoïde. L'approche clinique de ces points particuliers qui est plus difficile sur œdème inflammatoire aux structures remaniées a été transformée par l'utilisation récente de la tomographie en cohérence optique.

Ø Examen du fond d'œil :

L'examen du fond d'œil (FO) doit être analysé avec attention, une indentation sclérale peut être nécessaire pour l'examen de la périphérie rétinienne et de la base du vitré, car de nombreuses lésions inflammatoires siègent en avant de l'équateur.

Dans la mesure du possible, un schéma ou des clichés photographiques sont réalisés pour faciliter le suivi comparatif.

Il permet :

- L'étude de la rétine : à la recherche de foyers chorioretiniens. Il permet d'analyser en outre l'aspect et la disposition globale des lésions ainsi que le mode évolutif. Les lésions de rétinite sont internes et plus blanches alors que les lésions inflammatoires choroïdiennes sont plus externes et de couleur jaunâtre.

- L'analyse du réseau vasculaire rétinien : à la recherche de rétrécissements ou de dilatations des vaisseaux, des conséquences ischémiques d'une vascularite occlusive ou celles d'un œdème lié à une hypersensibilité vasculaire inflammatoire.

- L'examen de la papille optique : une hyperhémie papillaire est fréquente rattachée à l'inflammation ambiante. Une papillite ou un œdème papillaire témoignent d'une neuropathie optique. La survenue de neovaisseaux prépapillaires est rare, mais possible. Une atteinte papillaire glaucomateuse doit être recherchée.

- L'examen de la macula : à la recherche d'un œdème maculaire cystoïde avec son aspect caractéristique en pétale de fleur, d'une éventuelle membrane épimaculaire.

Cependant, l'analyse sémiologique d'une uvéite est plus complexe lorsque l'accès au fond d'œil est gêné par le trouble des milieux ou l'étroitesse de la pupille [74].

III. Les formes cliniques des uvéites au cours de la Maladie de Behçet

1. Uvéite antérieure :

C'est la manifestation la plus caractéristique de la maladie, rarement isolée, environ 10 % des cas. Elle se manifeste par une baisse brutale de l'acuité visuelle associée à une rougeur oculaire péri-kératique et souvent à une douleur périorbitaire à type de lourdeur péri-orbitaire d'intensité variable.

À ce tableau s'associe un syndrome irritatif fait d'une photophobie, un larmoiement et blépharospasme suite à l'irritation des branches du nerf trijumeau et facial [72].

L'uvéite est en règle non granulomateuse, et peut être uni ou bilatérale. L'examen à la lampe à fente [75,76] révèle un cercle perikeratique, un tyndall inflammatoire cellulaire et protéique de l'humeur aqueuse et des précipités retro cornéens très fins, poussiéreux.

L'aspect classique d'uvéite antérieure à hypopion est retrouvé dans 12 à 30 % des cas de Behçet oculaire.

Ce hypopion aseptique peut être « chaud » (œil rouge) ou « froid » (œil blanc), et il est mobile avec la position de la tête. L'hypopion est parfois très discret, détectable seulement en gonioscopie. La présence d'un hypopion est fréquemment associée à une atteinte inflammatoire sévère du segment postérieur.

La fugacité est une des caractéristiques de l'hypopion, qui disparaît sous traitement ou même spontanément en quelques jours. La survenue d'une réaction fibrineuse intense est rare. L'uvéite antérieure cède en général en deux à trois semaines, même en l'absence de traitement. Une des caractéristiques de cette uvéite est qu'elle peut récidiver de façon très brutale et rapide.

Au cours de l'évolution et après plusieurs poussées, peuvent survenir des synéchies postérieures, des synéchies antérieures périphériques et une atrophie irienne.

Un glaucome par seclusion pupillaire avec iris tomate ou par synéchies antérieures périphériques peut compliquer l'évolution de cette uvéite.

2 Uvéite intermédiaire :

Elle est fréquente et d'intensité variable et doit être recherchée systématiquement [72], car il existe un grand nombre de formes asymptomatiques.

Les myodesopsies, qui sont définies par la perception de mouches volantes, et le flou visuel d'installation progressive sont les symptômes les plus fréquents.

L'inflammation prédomine au niveau de la base du vitré et de la périphérie rétinienne. Les paramètres cliniques évocateurs sont un œil extérieurement calme, une inflammation modérée du segment antérieur, ainsi que des anomalies variées du segment postérieur [72].

Le Tyndall vitréen est un indicateur de l'activité inflammatoire, et il est plus important au début de l'atteinte.

Dans les hyalites denses, la visibilité du fond d'œil est compromise, mais, avec la résolution progressive de l'inflammation, peuvent apparaître des précipités perlés blanchâtres à la périphérie inférieure rétinienne.

Ces précipités peuvent être visibles classiquement une semaine après le début de l'inflammation, et se voient chez 30 % des patients atteints d'hyalite [72]. Leur évolution se fait vers la disparition spontanée sur quelques semaines avec la résolution de l'inflammation oculaire.

Les opacités vitréennes nodulaires déclives dans le vitré inférieur en « boules de neige » ou « snowballs » constituent les lésions vitréennes les plus caractéristiques des uvéites intermédiaires.

La présence d'exsudats en « banquise » sur la rétine périphérique inférieure, sont mieux vus après indentation sclérale, définit une entité particulière, la pars planite, de pronostic plus sévère. Ces exsudats, constitués d'une Prolifération fibrogliale plus en moins néovascularisée, sont le plus souvent segmentaires et prédominant en inférieur mais peuvent s'étendre vers la rétine et à l'intérieur du vitré [74].

3 .Uvéite postérieure :

L'uvéite postérieure est l'atteinte la plus fréquente et la plus grave pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel. Elle se voit dans 32 à 53 % des cas [72]. Elle est marquée par une baisse indolore de l'acuité visuelle et peut être asymptomatique.

Cette atteinte se présente sous forme de vascularites artérielles et veineuses, de foyers de rétinites (blanc-jaunâtres, hémorragiques, de nombre et de localisation variables), un œdème papillaire et un œdème maculaire.

Ces foyers disparaissent au bout de plusieurs jours sans laisser de cicatrice visible, même sans traitement. La présence de ces foyers peut être associée à une baisse de l'acuité visuelle lorsqu'ils sont localisés dans la région maculaire.

Les vascularites touchent les vaisseaux de tout calibre, surtout les veines. Elles sont occlusives, pouvant se compliquer de territoires ischémiques, bien visibles au fond d'œil, sous forme de manchons blancs entourant des vaisseaux de calibre irréguliers, dispersés dans tout le fond d'œil.

Un œdème papillaire important et bilatéral doit faire pratiquer une imagerie à la recherche d'une thrombophlébite cérébrale responsable d'hypertension intracrânienne.

L'œdème maculaire conditionne le pronostic visuel à long terme, sa survenue est en rapport avec une inflammation mal contrôlée.

Après plusieurs poussées d'uvéite postérieure, l'inflammation disparaît laissant une rétine atrophique, des vaisseaux déshabités, un nerf optique pâle, et des altérations de l'épithélium pigmentaire.

4. Uvéite totale (panuvéite) :

La fréquence de l'uvéite totale au cours de la maladie de Behçet varie entre 24 et 70% [77,78].

L'ensemble des signes d'uvéite antérieure, intermédiaire et postérieure, peuvent être associés à des degrés plus ou moins importants selon les cas, sans site prédominant à la réaction inflammatoire.

IV. Les autres manifestations ophtalmologiques de la Maladie de Behçet [72]

1. Atteinte des annexes :

Les ulcères conjonctivaux sont rares et peuvent apparaître longtemps avant les autres manifestations oculaires. Ils ont une évolution favorable sous corticothérapie. Les autres atteintes sont à type de kérato-conjonctivite, épisclérite, sclérite, névrite optique, inflammation orbitaire et paralysies oculomotrices.

2. La vascularite rétinienne :

Il s'agit essentiellement de périphlébites, et moins fréquemment de périartérites. Les choriocapillaropathies s'observent essentiellement à l'angiographie rétinienne à la fluorescéine. Cette vascularite peut être occlusive et se compliquer de territoires d'ischémie. Elle est facile à diagnostiquer à l'examen du fond d'œdème sous forme de manchons blanchâtres péri-vasculaires parfois associés à des hémorragies.

3. Les hémorragies rétiniennees :

Elles peuvent être observées dans 21 à 27 % des cas, et être isolées ou associées aux foyers de rétinite ou aux vascularites. Ces hémorragies sont superficielles et facilement identifiables à l'examen du fond d'œil.

V. Les manifestations extra-oculaires de la Maladie de Behçet

1. L'atteinte cutanéomuqueuse :

a) Lésions muqueuses

- Apathose buccale : Quasi constante, l'aphtose buccale, est présente chez 90 à 100% des patients. Il s'agit d'ulcérations douloureuses isolées ou multiples, à bords nets, tapissées d'un enduit blanchâtre et dont le pourtour est inflammatoire et douloureux. Les aphtes se localisent sur la face interne des joues, le sillon gingivolabial, la langue et le frein. L'évolution se fait vers la guérison sans cicatrice [79]. L'aphtose régresse en une à deux semaines, mais elle récidive fréquemment, de façon spontanée ou suite à des facteurs propres au patient (aliments, traumatismes, facteurs émotionnels, cycle menstruel....).

- Apathose génitale : Les aphtes génitaux existent dans 60 à 65% des cas [79]. Ils réalisent des aspects voisins des lésions observées au niveau buccal auxquelles ils sont souvent associés réalisant une aphtose bipolaire. Elle est également récidivante et très évocatrice du diagnostic. Ces aphtes siègent chez l'homme sur le scrotum plus rarement sur le fourreau ou au niveau du méat urétral et chez la femme au niveau de la vulve ou du vagin. Les aphtes génitaux laissent dans les 2/3 des cas des cicatrices dépigmentées, permettant le diagnostic rétrospectif de la maladie.

b) Lésions cutanées

Présentes dans 41-94% avec des présentations diverses [80], elles ont en commun un infiltrat inflammatoire fait de polynucléaires neutrophiles, et de lymphocytes à l'histologie.

- Pseudofolliculites : Ce sont des lésions non centrées par un poil à type de papule de 2 mm de diamètre, elles se recouvrent en 2 à 3 jours d'une vésicule qui devient une pustule, puis d'une croûte qui se détache pour laisser apparaître une petite ulcération qui disparaît sans laisser de cicatrices. Les lésions siègent essentiellement au niveau du dos, de la face antérieure des cuisses, du visage, des membres inférieurs, des fesses et des bourses [80].

- Autres :

- Les folliculites : Au cours de la MB, peuvent exister de véritables folliculites réalisant une éruption acnéiforme.

- Les aphtes cutanés : Ils sont rares et se voient surtout dans les zones des plis, aisselles, espaces interdigitaux des pieds et le périnée.

- Les nodules dermohypodermiques : se voient dans 30 à 40% des cas [80]. Ils siègent sur les membres inférieurs respectant le visage. Ils sont douloureux avec une évolution spontanément régressive en quelques semaines avec possibilité de variations chromatiques semblables à celles de la biligénie locale.

- Les Phlébites superficielles : Elles se présentent sous forme d'induration linéaire le long d'une veine superficielle accompagnant souvent une phlébite du réseau profond. Elles sont le plus souvent provoquées par les injections intraveineuses.

c) Phénomène pathergique cutané

Il s'agit d'une hyperréactivité cutanée aspécifique aux agressions de l'épithélium qu'il s'agisse d'injection, d'éraflure superficielle ou d'intradermoréaction à des antigènes variés. Elle est à l'origine du test pathergique. Il est positif chez 15 à 53% des patients [81]. Il est considéré comme positif lorsqu'une papule est obtenue 24 à 48h après la pique de la face antérieure de

l'avant bras par une aiguille de taille 21 G, une papule ou une pustule apparaît au site de ponction. La biopsie d'un test positif objective un infiltrat perivasculaire mononuclé composé de lymphocytes T en majorité CD 4+ et de macrophages.

La sensibilité de ce test est diminuée par l'usage de matériel jetable et par la désinfection cutanée. Ce test qui fait partie des critères diagnostiques de la maladie est en fait d'un apport très faible, car il est rarement positif et se négative chez les sujets traités par anti-inflammatoires [81].

2. L'atteinte vasculaire :

L'atteinte vasculaire est signalée par Admantiades dès 1946. Elle est particulière, car elle survient chez un sujet jeune, sans facteurs de risque vasculaire [82]. Elle peut se manifester sous forme d'une atteinte veineuse ou artérielle :

- L'atteinte veineuse : correspond à des thromboses veineuses, observées dans près de 30% des cas [82]. Elle peut être superficielle, ou profonde touchant tous les troncs veineux. Leur caractère emboligène est certain mais les embolies pulmonaires sont rares. Leur siège est variable : membres inférieurs, veine cave supérieure ou inférieure, veines cérébrales, veines supra hépatiques ou porte.

- L'atteinte artérielle : Elle est d'autonomisation plus récente, les lésions artérielles s'expriment essentiellement sous forme d'anévrismes et peuvent toucher tous les territoires avec une prédominance pour l'aorte abdominale et les artères pulmonaires [83], les manifestations thrombotiques et sténosantes sont également rapportées. Les anévrismes sont de plus mauvais pronostic car ils ont une croissance rapide et comportent un risque de rupture avec mise en jeu du pronostic vital.

3. L'atteinte cardiaque :

L'atteinte cardiaque est diagnostiquée dans 1-6% des cas. Les trois tuniques peuvent être atteintes. On distingue :

- L'atteinte péricardique : c'est l'atteinte la plus fréquente, habituellement elle cède rapidement sous anti-inflammatoires ou corticoïdes [83].

- L'atteinte coronaire : Cette atteinte peut être isolée ou associée à une péricardite. Elle se manifeste le plus souvent par un infarctus myocardique. La coronographie objective une occlusion ou une sténose parfois située en aval d'une lésion anévrysmale sur un réseau artériel dépourvu de lésions athéromateuses [83].

- L'atteinte myocardique : En dehors de l'atteinte myocardique secondaire à l'atteinte coronarienne, la MB peut être encore plus rarement responsable d'une atteinte myocardique inflammatoire [83].

- L'atteinte endocardique : Cette atteinte est exceptionnelle, elle peut se limiter aux valves ou s'étendre à la paroi ventriculaire. L'insuffisance aortique et/ou insuffisance mitrale sont les plus fréquentes. Elle réalise au maximum une fibrose myocardique du cœur droit et de thrombus intracardiaque sont également rapportés [83].

4. L'atteinte neurologique :

La fréquence de l'atteinte neurologique au cours de la MB est estimée entre 2,2 et 2 [84]. Il s'agit d'une atteinte grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel du patient. L'atteinte neurologique de la MB, peut prendre plusieurs formes. Les thromboses des sinus veineux sont les plus fréquentes, les atteintes des artères à destination cérébrale restent exceptionnelles. Les méningites aseptiques et les atteintes de type méningo-encéphaliques sont également décrites. L'atteinte médullaire isolée et l'atteinte périphérique sont exceptionnelles.

L'atteinte neurologique peut survenir rapidement ou tardivement dans l'évolution de la maladie. Lorsqu'elle est inaugurale, le diagnostic peut être difficile en l'absence de signes cutanéomuqueux évocateurs.

Le bilan neuroradiologique est un élément essentiel du suivi et du pronostic des patients ayant une atteinte neurologique. La TDM cérébrale est moins sensible que l'IRM qui est l'examen de choix. Cette dernière objective dans les séquences pondérées T2 et Flair, des zones d'hypersignal touchant préférentiellement le tronc cérébral, les noyaux gris centraux et la substance blanche sus tentorielle [85].

5. L'atteinte articulaire :

Elle survient chez 47 à 69% des patients [86,87]. Elle est précoce et inaugurale dans 15 à 18% des cas et peut précéder de plusieurs années les autres manifestations.

Il s'agit d'arthralgies et/ou d'oligoarthrite, inflammatoires siégeant aux articulations porteuses (genoux, chevilles). Quelque soit le tableau articulaire réalisé l'évolution est souvent aiguë ou subaiguë et récidivante. Les accès d'inflammation se produisent à des intervalles irréguliers, coïncidant souvent avec l'évolution générale de la maladie.

6. L'atteinte gastro-intestinale :

Regroupées sous le terme d'entéro-Behçet, ces manifestations se voient chez 3 à 30% des patients [86,88].

Elles posent un problème de diagnostic différentiel avec d'autres entéropathies surtout la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique d'autant que œdème peuvent également s'accompagner de lésions cutanées et de poussées d'aphtes.

Les principales manifestations cliniques sont à type de douleur abdominale, diarrhées ou d'hémorragies digestives.

Elles réalisent des ulcérations œsophagiennes ou gastroduodénales qui peuvent s'associer aux ulcérations iléales ou caeco-coliques. Le risque majeur en est la perforation [88].

7. Manifestations pleuro-pulmonaires [89,90] :

Se voient dans moins de 1% des cas. Il s'agit d'anévrysme des artères pulmonaires, d'embolie pulmonaire, d'infarctus, d'épanchement pleuraux et d'hémorragie pulmonaires.

Il s'agit souvent d'atteinte grave pouvant engager le pronostic vital particulièrement lors d'hémoptysie foudroyante au cours d'anévrysmes pulmonaires.

8. Manifestations rénales [91] :

Cette atteinte, vu sa rareté, a été méconnue jusqu'à ces dernières années où quelques cas de néphropathies ont été rapportés. Cette atteinte se traduit par une protéinurie, hématurie microscopique et exceptionnellement un syndrome néphrotique.

La ponction-biopsie rénale permet de distinguer :

- Les lésions glomérulaires : de type glomérulonéphrite segmentaire et focale ou bien une glomérulonéphrite proliférative à croissants épithéliaux avec nécrose fibrinoïde.
- Les lésions vasculaires qui traduisent une vascularite touchant les artères inter-lobulaires de petit calibre.
- L'amylose : Il s'agit d'une atteinte rare, elle peut compliquer la MB surtout chez l'homme issu du bassin méditerranéen. Le typage de la protéine amyloïde est en faveur le plus souvent d'une amylose AA. Elle

apparaît à 10 ans après les premiers signes de la maladie et se révèle toujours par une protéinurie avec un syndrome néphrotique [86,91].

9. Manifestations diverses :

- L'atteinte génito-urinaire : l'atteinte testiculaire ou épидидymaire est présente dans 5-8% des cas [92].

- L'atteinte ORL : L'aphtose peut siéger sur le voile du palais, les piliers des loges amygdaliennes, le mur postérieur du pharynx, la portion supra glottique du larynx et la muqueuse nasale. Une sténose pharyngée due à la vascularite de la muqueuse et/ou une myosite localisée est possible. L'atteinte de l'oreille interne est possible pouvant être responsable d'hypoacousie et de vertiges [93].

- Autres : De rares cas de parotidite, de pancréatite et d'hépatite ont été rapportés.

ETUDE PARACLINIQUE

1. Photométrie automatisée du Tyndall :

Il s'agit d'une technique quantifiant les protéines contenues dans l'humeur aqueuse, en utilisant un laser hélium-néon (FC-1000) ou diode (FM-500), qui sera projeté dans la chambre antérieure. La diffraction de cette lumière par les protéines ou les cellules est détectée par des photomultiplicateurs [94].

On obtient ainsi un comptage précis du nombre de protéines, et de leur concentration dans l'humeur aqueuse.

Cet examen est non invasif, de réalisation simple, rapide et reproductible. Il permet de donner une appréciation objective et précise du degré d'inflammation aussi bien sur la composante cellulaire que protéique, de suivre l'évolution de cette inflammation sous traitement, et de détecter les signes précoces de récurrence.

Dans une étude qui a porté sur 54 patients atteints d'uvéite secondaire à une maladie de Behcet, la photométrie du Tyndall a été bien corrélée au score d'inflammation intraoculaire, et aux diffusions vasculaires à l'angiographie rétinienne à la fluorescéine [95].

Ceci suggère la grande utilité de la photométrie dans l'évaluation quantitative de la rupture de la barrière hémato-oculaire au cours de la maladie de Behcet.

2. Angiographie rétinienne à la fluorescéine [72] :

Cet examen est très important dans le diagnostic précoce, le suivi et la surveillance au cours de la maladie de Behcet. Elle permet de mettre en évidence des

atteintes infra cliniques, comme les diffusions capillaires lors des choriocapillaropathies, et l'hyper fluorescence papillaire.

Au cours de la surveillance, l'angiographie permet de mettre en évidence l'étendue de l'atteinte vasculaire. Ainsi, la persistance de diffusions capillaires, après disparition des signes cliniques, est évocatrice d'une mauvaise réponse thérapeutique.

L'angiographie permet également de montrer les zones d'ischémie secondaire aux vascularites occlusives, et permet de guider le traitement au laser. D'autres anomalies, comme l'œdème maculaire, et l'ischémie maculaire peuvent être confirmées par l'angiographie rétinienne à la fluorescéine.

3. Angiographie au vert d'indocyanine (ICG) [72] :

L'angiographie ICG a permis de montrer l'existence d'une atteinte choroïdienne lors de la maladie de Behcet. On peut ainsi observer des hyper fluorescences papillaires, un retard et des irrégularités du remplissage capillaire choroïdien précoce, une hyper fluorescence vasculaire stromale, des spots hyperfluorescents et des plaques hypofluorescentes.

Cependant, et malgré leur fréquence, ces anomalies ne sont ni spécifiques ni pathognomoniques, et de plus, elles ne présentent aucune corrélation avec l'angiographie à la fluorescéine. De ce fait, l'angiographie à l'ICG n'est pas considérée comme utile pour le diagnostic de la maladie de Behcet. Sa réalisation en pratique reste rare et motivée seulement pour apprécier l'étendue des lésions inflammatoires vasculaires choroïdiennes.

4. Tomographie en cohérence optique (OCT) :

L'OCT a un intérêt majeur dans le diagnostic et la surveillance des œdèmes maculaires et autres complications maculaires comme les décollements séreux rétiniens et les membranes épirétiniennes [96].

5. Écho-Doppler :

Plusieurs auteurs ont rapporté qu'au cours de la maladie de Behcet se produit une diminution des vitesses et une augmentation de l'indice de résistivité de l'artère ophtalmique, de l'artère centrale de la rétine et des artères ciliaires postérieures courtes [96].

Ces modifications vasculaires sont plus prononcées en cas d'uvéite. Ceci est dû très probablement aux rétrécissements et oblitérations vasculaires qui accompagnent les vascularites.

Cependant, l'impact clinique de cet examen pour le diagnostic et la surveillance reste à déterminer.

6. Ultra-biomicroscopie (UBM) :

L'UBM met en évidence l'inflammation du segment antérieur, et en particulier autour du corps ciliaire, cette région qui reste inaccessible à l'examen clinique à la lampe à fente [97].

L'UBM permet de détecter à la phase aiguë de l'uvéite antérieure (0 à 2 semaines) un œdème et des exsudats de la base du vitré et du corps ciliaire, ainsi qu'une fermeture partielle ou complète de l'angle par des synéchies postérieures. À la phase de rémission (2 à 4 semaines) alors que les signes cliniques auront

quasiment disparu, l'UBM retrouve encore des signes inflammatoires mais à moindre degré. Ces signes ne seront plus décelés à l'UBM à 6 semaines de la survenue de l'uvéite antérieure [97].

Au cours de la maladie de Behcet, l'UBM peut jouer un rôle important lors de l'atteinte aiguë pour le diagnostic différentiel avec les pars planites au cours desquelles les exsudats à la base du vitré persistent malgré le traitement ; alors que dans la maladie de Behcet avec hyalite dense, les exsudats périphériques disparaissent dans les semaines qui suivent le traitement.

FORMES CLINIQUES

1. Les uvéites chez l'enfant [98] :

L'atteinte oculaire prédominante chez l'enfant est la panuvéite avec vascularite rétinienne.

Les uvéites antérieures seraient plus fréquentes dans les cas survenant avant l'âge de dix ans où prédominent les formes familiales, et les panuvéites dans les cas survenant après.

L'uvéite intermédiaire est rare.

L'âge moyen de début de l'uvéite est d'environ 14 ans avec un délai moyen d'évolution de la maladie avant l'apparition de l'atteinte ophtalmologique de 2,7 ans (0-10 ans) [99].

L'atteinte oculaire peut toutefois être le premier signe de la maladie. Elle est bilatérale dans 60 à 90 % des cas [99,100] et récurrente.

Les études comparant la fréquence de l'atteinte oculaire de l'enfant par rapport à l'adulte sont contradictoires. Il semblerait que l'atteinte oculaire soit aussi fréquente chez l'enfant que chez l'adulte [99,100]. Elle toucherait environ 60 % des patients, 2,5 fois plus de garçons que de filles (environ 50 % des garçons, 20 % des filles), [99,100], mais reste rare avant l'âge de dix ans.

2. Les uvéites chez la femme enceinte [101] :

Peu d'études se sont intéressées aux uvéites chez la catégorie particulières des femmes enceintes. Les données disponibles à ce jour ont permis de dégager certaines particularités notamment évolutives pour les uvéites non infectieuses à

savoir la fréquence des poussées violentes au cours des 4 premiers mois, la tendance à la rémission par la suite, puis la réapparition des poussées en postpartum.

Les principales hypothèses avancées pour expliquer ce profil particulier sont l'augmentation progressive du cortisol sérique au cours de la grossesse et sa baisse en post-partum, le rôle pro-inflammatoire de la prolactine en post-partum et chez la femme allaitante [102].

3. Les uvéites chez le sujet âgé [101, 103,104] :

Les uvéites sont réputées être rares chez les sujets de plus de 60 ans. Quand elles apparaissent de novo, il est crucial d'écarter une pseudo-uvéite notamment le lymphome oculaire.

L'uvéite du sujet âgé reste virale ou idiopathique dans plus de la moitié des cas. Le pronostic est le plus souvent bon une fois une pseudo-uvéite formellement éliminée.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

La présentation clinique de la maladie de Behçet peut simuler plusieurs autres entités pathologiques inflammatoires [72].

Le diagnostic différentiel de l'uvéïte associée à la maladie de Behçet peut se poser, en cas d'atteinte antérieure, avec une uvéïte antérieure aiguë associée à l'antigène HLA-B27, une leucémie aiguë lymphoblastique ou une spondylarthropathie [74].

La sarcoïdose, la tuberculose, l'uvéïte herpétique et la syphilis donnent généralement une atteinte antérieure granulomateuse.

L'atteinte postérieure peut être confondue avec la sarcoïdose, le lupus, la syphilis, la tuberculose ou avec une maladie de Birdshot au stade de début. La rétinite nécrosante extensive pose le diagnostic différentiel avec une infection virale et la toxoplasmose [72].

En l'absence de test diagnostique spécifique de la maladie de Behçet, la difficulté se présente notamment lorsque la triade syndromique uvéïte et aphtose bipolaire n'est pas complète, chacune des manifestations présentes devant faire l'objet d'une exclusion de ses autres possibles étiologies. Les formes incomplètes de la maladie avec peu de signes extraoculaires sont assez fréquemment observées en consultation d'ophtalmologie et constituent un défi diagnostique nécessitant la collaboration avec d'autres spécialités, notamment la médecine interne. Les principales autres causes des uvéïtes au cours de la MB, devant être de principe plus ou moins rapidement éliminées avant de retenir ce diagnostic, sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Diagnostic différentiel en fonction des atteintes uvéales dans la MB.

MB	Diagnostic différentiel
Uvéites antérieures	Uvéite idiopathique, uvéite associée à la spondylarthrite ankylosante (première cause d'uvéite antérieure aiguë dans la population caucasienne), syndrome de Reiter, syphilis acquise secondaire, lymphome primitif intraoculaire, maladie de Lyme, maladie de Crohn, uvéite à HSV, cyclite hétérochromique de Fuchs, toxoplasmose, toxocarose, tuberculose, néphrite tubulo-interstitielle, maladie de Kawasaki et sarcoïdose
Uvéites à hypopion	Rétinoblastome chez l'enfant, uvéites HLA-B27 (première cause d'uvéite à hypopion) de la spondylarthrite ankylosante, des maladies inflammatoires chroniques des intestins, du syndrome de Reiter, des arthrites psoriasiques séronégatives, maladie de Whipple, uvéite phacolytique, infection et endophtalmie exogène et endogène, de cause tumorale (leucémie, lymphome, métastases), abcès cornéen, iatrogénie tumorale médicamenteuse (rifabutine, <i>Kénacort</i>)
Uvéites intermédiaires	Uvéite intermédiaire idiopathique (pars planite), syphilis, toxocarose, brucellose, lèpre, syndrome de Fuchs, choroïdite multifocale avec panuvéite, maladie des griffes du chat, maladie de Whipple, chorioretinopathie de type <i>birdshot</i> , choroïdite serpigneuse
Uvéites postérieures/vascularites rétiniennes	Tuberculose, sarcoïdose, syphilis, sclérose en plaques, maladie des griffes du chat, lymphome oculaire, maladie de Crohn, séquelles d'OBVR, infection virale (CMV), bactérienne (syphilis, maladie de Lyme), fongique (candidose), parasitaire (toxoplasmose), maladie de Eales, chorioretinopathie de type <i>birdshot</i> , choroïdite serpigneuse, épithéliopathie en plaques, syndrome des taches blanches évanescents, polychondrite atrophiante, maladie de Buerger, artérite de Takayasu, périartérite noueuse, polymyosite, dermatomyosite, lupus érythémateux systémique, maladie de Wegener, maladie de Whipple

COMPLICATIONS DES UVEITES AU COURS DE LA MALADIE DE BEHCET

1. Complications du segment antérieur :

- Cataracte :

Cette complication dans ce contexte est secondaire soit à l'inflammation soit à l'iatrogénité des corticoïdes. L'opacification de tout ou d'une partie du cristallin est responsable d'une baisse de l'AV [86].

L'examen à la lampe à fente permet de visualiser cette opacification. Il faut mesurer le tonus oculaire à la recherche d'un éventuel glaucome associé [105,106].

- Glaucome uvéique :

Comme tout glaucome, il se définit par un tonus oculaire mesuré au tonomètre à aplanation de Goldman de 21 à 22 mm Hg.

Ce glaucome secondaire à angle ouvert doit être opposé au glaucome chronique à angle fermé. La fermeture de l'angle, est due à une difficulté acquise du passage transpupillaire de l'humeur aqueuse par la présence d'adhérences inflammatoires : synéchies postérieures de l'uvéite antérieure, ou bien adhérence néovasculaire (glaucome néovasculaire compliquant une oblitération de la veine centrale de la rétine) [107,108].

Le diagnostic repose sur la mesure systématique du tonus oculaire à chaque consultation au cours du suivi.

L'évolution tend vers l'installation d'une neuropathie optique glaucomateuse avec altération du champ visuel et excavation de la papille optique, alors que l'AV est souvent normal.

Au stade terminal le patient rapporte des scotomes comme un signe révélant la réduction du champ visuel, la papille optique est blanche même si paradoxalement l'AV est parfois encore chiffrable, c'est le stade agonique avant la cécité complète.

- Glaucome cortisonique :

Il est du au traitement à base de corticoïdes tous types confondus, par voie générale ou locale (collyre), surtout ceux à grand pouvoir de pénétration intraoculaire permettant d'atteindre le trabéculum (dexaméthasone).

Tant que le traitement cortisonique est poursuivi, l'HTO se maintient et retentit sur la fonction visuelle. Après suppression des corticoïdes, l'hypertension disparaît en une à plusieurs semaines [108].

2. Complication du segment postérieur [86] :

- Hémorragie intra vitréenne :

Elle est responsable d'une baisse rapidement progressive de l'AV. Elle débute sous forme d'une impression de pluie de suie, suivie d'un obscurcissement plus ou moins complet de la vision.

Cette complication peut être liée généralement à une néo vascularisation rétinienne ou à une déchirure rétinienne.

Le diagnostic est facile à la lampe à fente après dilatation pupillaire.

L'examen de l'ensemble de la rétine est indispensable. Une échographie en mode B est indiquée si l'hémorragie masque la rétine.

- Décollement séreux de la rétine :

Il se traduit initialement par une amputation du champ visuel dans le territoire de la rétine décollée puis s'installe une baisse brutale de l'AV si le décollement concerne la macula.

L'examen ophtalmologique montre un tonus oculaire abaissé. Le FO apprécie l'étendue du décollement et l'existence d'une prolifération vitrorétinienne qui est un facteur de mauvais pronostic.

- Glaucome néovasculaire :

Il est secondaire aux adhérences néovasculaires au sein du pôle postérieur de l'œil qui rentrent dans le cadre de la vascularite rétinienne.

- Maculopathie :

Actuellement grâce à la tomographie à cohérence optique (OCT) le diagnostic de ces différents types d'atteinte maculaire est devenu facile.

Cette atteinte regroupe : l'œdème maculaire focal associé à des lésions exsudatives et /ou hémorragiques, l'œdème maculaire cystoïde, le pseudo trou maculaire, le trou maculaire, la maculopathie ischémique, les néo-vaisseaux et les membranes épi-rétiniennes [109, 110,111, 112, 113].

L'atteinte maculaire est secondaire à la vascularite rétinienne caractéristique de la maladie responsable d'une rupture de la barrière hémato rétinienne qui fait suite à l'inflammation.

L'œdème maculaire est la principale cause de baisse d'acuité visuelle et de cécité chez les patients présentant une uvéite chronique.

Le trou maculaire est la conséquence d'une traction tangentielle exercée par le cortex vitréen qui en se détachant emporte avec lui les couches rétinienne internes, ce qui entraîne la formation du trou maculaire.

Les membranes épi-rétiniennes constituent une prolifération cellulaire se développant à la surface de la macula ne pouvant être traitées que chirurgicalement.

- Ischémie rétinienne :

Elle peut avoir dans ce contexte deux étiologies : une origine purement vasculaire quand l'ischémie est secondaire à des occlusions artérielles ou veineuses dans le cadre de la vascularite rétinienne, ou due à un trouble circulatoire quand elle est secondaire à un glaucome chronique.

MODALITES THERAPEUTIQUES

1. OBJECTIFS DU TRAITEMENT :

À ce jour, il n'y a pas de traitement uniforme et unique pour la maladie de Behçet [114], il reste encore symptomatique et empirique, car son étiologie et sa physiopathogénie étant méconnues ou peu connues.

Les objectifs thérapeutiques globaux sont [115] :

- soulager et contrôler les symptômes associés aux lésions, notamment mucocutanées, articulaires et oculaires ;
- diminuer la fréquence et la sévérité des récurrences ;
- prévenir la survenue de lésions irréversibles et, le cas échéant, contrôler rapidement celle des atteintes cardiovasculaires, digestives ou neurologiques.

Dans cette optique, les moyens thérapeutiques sont médicaux, chirurgicaux ou radio-interventionnels.

Les thérapeutiques médicales visent essentiellement à contrôler les deux principaux mécanismes pathogéniques vasculaires de la maladie correspondant à l'inflammation et à la thrombose aboutissant à la vascularite thrombosante.

Ces thérapeutiques comprennent ainsi essentiellement : d'une part, des molécules à activité anti-inflammatoire ou immunomodulatrice ciblant les effecteurs pathogéniques cellulaires (polynucléaires neutrophiles, lymphocytes T activés...) ou cytokiniques (TNF α) supposés de la maladie [115] ; d'autre part, des molécules antithrombotiques comprenant des antiagrégants plaquettaires et des anticoagulants (antivitamine K et héparines).

En ce qui concerne plus spécifiquement les uvéites au cours de cette pathologie, le choix de la molécule se fera selon l'atteinte uni ou bilatérale, la sévérité de l'inflammation initiale, le risque d'effets indésirables, et l'observance thérapeutique.

Cependant, il est largement admis qu'une inflammation intraoculaire nécessite une corticothérapie prolongée associée à un immunosuppresseur afin d'éviter les récurrences qui peuvent mettre en jeu le pronostic visuel.

Les objectifs thérapeutiques de cette maladie potentiellement cécitante sont [116] :

- supprimer et contrôler l'inflammation intraoculaire ;
- réduire la fréquence et la sévérité des récurrences ;
- soulager la gêne et les plaintes fonctionnelles ;
- maintenir ou améliorer l'acuité visuelle ;
- prévenir la survenue de complications oculaires irréversibles, notamment rétiniennes ;
- limiter ou éviter les effets secondaires locaux et systémiques des traitements.

Le challenge de la prise en charge thérapeutique de la maladie de Behçet est d'instaurer le plus tôt possible un traitement d'emblée « sur mesure », adapté à la sévérité et à la spécificité de chaque organe, pour une efficacité curative et prophylactique secondaire précoce.

Le traitement initial est parfois très agressif compte tenu des formes d'emblée sévères de la maladie où le pronostic fonctionnel ou vital est lourdement engagé.

Pour mémoire, le délai moyen entre le début des ulcères buccaux et l'apparition des autres signes nécessaires aux critères diagnostiques et de classification est de quatre ans [117]. Le risque maximal pour les yeux concerne les deux premières années suivant le début de la maladie, d'où l'intérêt d'une surveillance ophtalmologique minutieuse.

Un traitement bien adapté permet de réduire le taux de cécité de 75 % à 20 % [118]. La prise en charge de la maladie de Behçet nécessite ainsi une coopération étroite, multidisciplinaire et le plus précoce possible.

2. MOYENS :

Ø COLCHICINE :

La colchicine est utilisée à la dose moyenne de 1 mg à 2 mg par jour.

Son efficacité a été prouvée sur les lésions mucocutanées et les lésions articulaires, essentiellement chez la femme [119].

Elle est systématiquement prescrite comme traitement des manifestations cutanéomuqueuses.

Il semblerait qu'elle ait également une certaine efficacité sur les uvéites antérieures où elle peut être suffisante, au contraire des atteintes du segment postérieur et des vascularites rétiniennes où elle n'a pas d'indication spécifique [120, 121].

Il s'agit d'une molécule ayant une très bonne tolérance globale, mise à part de fréquents troubles digestifs (diarrhée, douleurs abdominales), très souvent mineurs et passagers : dans les cas contraires, son association à un dérivé opioïde (*Colchimax*) permet le contrôle de ces effets secondaires.

Ø CORTICOSTÉROÏDES ET MOLÉCULES ASSOCIÉES :

L'utilisation des corticoïdes systémiques et topiques est particulièrement courante dans la maladie de Behçet pour leurs puissants effets anti-inflammatoire et immunosuppresseur non sélectifs et globaux.

Le principal problème des corticoïdes est la survenue d'effets secondaires majeurs au long cours et à fortes doses, d'où l'utilisation de traitement immunosuppresseur à visée d'épargne cortisonée.

Formes topiques :

Les indications des corticoïdes topiques sont les uvéites antérieures et intermédiaires modérées, reposant sur la dexaméthasone en collyre, avec des instillations fréquentes quand le tyndall de l'humeur aqueuse est dense. Le relais est assuré par le rimexolone, qui aurait une action anti-inflammatoire quasi identique à celle de la dexaméthasone, mais sans ses effets secondaires.

La fréquence des instillations dépend de la sévérité de l'inflammation, leur nombre pouvant être très élevé à la phase initiale, puis diminué une fois l'inflammation contrôlée. Ce traitement nécessite une surveillance pendant, mais également après l'arrêt du traitement [122].

Les autres médicaments topiques associés sont les collyres mydriatiques et cycloplégiques. Les premiers sont utilisés pour la prévention des synéchies iridocristalliniennes et le risque de séclusion pupillaire ; leurs formes galéniques de courte durée d'action sont à privilégier afin d'éviter l'apparition de synéchies en mydriase. Les collyres cycloplégiques sont utilisés pour le traitement symptomatique du spasme ciliaire avec photophobie ainsi que les douleurs associées.

Injections péri-oculaires : [122]

L'intérêt de ce geste est d'assurer une meilleure pénétration, notamment dans le segment postérieur qui est pratiquement inaccessible aux collyres, y permettant l'obtention de concentration minimale efficace de la molécule.

Ces injections sont sous-conjonctivales ou latérobulbaires à base de corticoïdes standards ou à effet immédiat comme la dexaméthasone ; ou sous-ténoniennes, celles au niveau du plancher de l'orbite, ou intravitréennes à base de corticoïde retard (acétate de triamcinolone), injecté par l'intermédiaire d'une aiguille de 27 gauges, pour une efficacité prolongée.

Elles sont préférées aux traitements topiques car elles permettent une concentration plus élevée de médicament au niveau du vitré, de la rétine, et de la choroïde [123,124]. Les complications potentielles des injections sous ténoniennes sont l'hypertonie, le glaucome ainsi que la cataracte iatrogène.

Les injections intravitréennes de corticostéroïdes permettent des concentrations intravitréennes maximales et sont utilisées, en particulier, pour le traitement d'œdème maculaire secondaire à une uvéite réfractaire à un traitement conventionnel.

Les injections sont faites par Triamcinolone et comportent des risques locaux (l'augmentation de la pression intraoculaire et la progression de la cataracte de manière plus importante et plus rapide que pour les corticoïdes périoculaires).

En revanche, la voie intravitréenne réduit les effets secondaires systémiques au minimum, le passage dans la circulation générale étant quasiment nul [125_127]

Des implants intravitréens de corticostéroïdes [128] à libération prolongée ont été développés pour permettre une durée d'action plus importante que celle des

injections intravitréennes. Deux implants sont actuellement utilisés : le Retisert® non biodégradable, et l'Ozurdex® biodégradable.

Le traitement anti-VEGF (Vascular Endothelium Growth Factor):

Le VEGF joue un rôle important dans l'angiogenèse, notamment dans la migration et la mitose des cellules endothéliales [129].

Sur des modèles cliniques, le VEGF a montré une capacité à faciliter la survie de vaisseaux existants ; il provoque des anomalies vasculaires à type de tortuosité et d'hyperperméabilité et stimule la formation de néovaisseaux.

En 2001, Fine et al. ont montré une concentration plus élevée de VEGF dans l'humeur aqueuse et des niveaux de VEGF plasmatiques plus faibles chez les patients présentant une uvéite que chez des volontaires sains.

Ainsi, les injections intravitréennes d'anti-VEGF peuvent être utiles dans le traitement de l'œdème maculaire et des uvéites au cours de la maladie de Behçet [130].

Deux molécules sont aujourd'hui utilisées : le bevacizumab (Avastin®), un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le VEGF, qui se lie à tous les sous-types du VEGF, et le Ranibizumab (Lucentis®), un fragment d'anticorps qui neutralise toutes les isoformes du VEGF [129].

La corticothérapie systémique :

Indiquée en cas de poussée inflammatoire. Elle fait appel à la méthylprednisolone (15 mg/kg/j, sans dépasser 1g/j, en perfusion sur 3 heures, pendant 3 jours), relayée par la prednisone à la dose de 1 à 1.5 mg/kg/j.

Cette dose est diminuée progressivement selon les modalités de chaque équipe. Une dégression trop rapide prédispose aux rechutes.

Certaines équipes notamment les Japonais n'utilisent pas la corticothérapie par voie générale au long cours dans la MB oculaire, car certaines études rétrospectives auraient montré un pronostic fonctionnel à long terme meilleur chez les patients n'ayant pas eu de corticoïdes [131] ceci rendu possible par l'utilisation de l'anti TNF- α .

La corticothérapie à fortes doses permet de juguler la réaction inflammatoire en 1 à 2 semaines et donc améliore l'AV [132], mais elle est insuffisante pour espacer les rechutes : un traitement de fond par les immunosuppresseurs est donc nécessaire.

Cependant l'utilisation de stéroïdes par voie générale peut entraîner des effets secondaires importants [70].

Ainsi elle expose à un risque d'ostéoporose, d'ostéonécrose aseptique de hanche, de prise de poids avec obésité facio-tronculaire, de faiblesse musculaire, d'hyperglycémie voire de diabète, d'hypertension artérielle, de complication cardiaque à type de trouble du rythme. Elle expose en outre à un risque important d'infection qu'elle soit fongique, bactérienne, virale ou parasitaire et entraîne fréquemment un état d'hyperexcitabilité neuropsychique, voire dans 5% des cas une symptomatologie plus bruyante allant jusqu'à des épisodes psychotiques aigus [133].

Enfin le risque d'ulcère gastro-duodéal reste encore discuté.

Sur le plan ophtalmologique, les principales complications sont la survenue de glaucome et de cataracte cortico-induits, plus rarement d'une chorioretinite séreuse centrale [70].

Pour prévenir les complications d'une corticothérapie prolongée, un certain nombre de mesures relevant de la diététique sont proposées. L'application stricte de toutes les recommandations « régime sans sel, régime pauvre en sucre à index glycémique élevé, hypocalorique, riche en protéides avec un apport en potassium suffisant, associé à une supplémentation en calcium et vitamine D ».

Ø TRAITEMENT DE FOND :

1 /Agents alkylants :

a. Le cyclophosphamide : Endoxan® :

Représente l'immunosuppresseur prescrit en première intention dans les services de médecine interne.

- Mode d'action :

Agent alkylant de la famille des moutardes azotées, il agit directement sur l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles, d'où des modifications chimiques ou enzymatiques de l'ADN ainsi que la formation de ponts alcoyles intrabrinns ou interbrins, avec pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire. Cette action est cycle dépendante respectant les cellules en G0. [134]

- Posologie :

Le cyclophosphamide est prescrit per os à la dose de 2 mg/kg/j ou en bolus mensuel intraveineux de 750 mg/m² pendant les 9 premiers mois. Ces cures doivent être espacées s'il apparaît une intolérance hématologique (pancytopénie) ou d'autres complications, qu'elles soient rénales ou infectieuses. Par la suite, un traitement d'entretien de 3 à 5 cures/an est utile. [135] Les résultats à long terme

obtenus avec le cyclophosphamide seraient meilleurs [136] par rapport à ceux du chlorambucil.

- Effets secondaires :

Les effets secondaires du cyclophosphamide sont représentés essentiellement par la cystite hémorragique, la dysfonction gonadique, la carcinogenèse notamment vésicale et l'effet myélosuppresseur qui se traduit par des cytopénies.

b. Le chlorambucil : Chloraminophène® :

- Mode d'action :

Il s'agit d'un agent alkylant qui agit en altérant la transcription de l'ARN et la réplication de l'ADN.

- Posologie et effets secondaires :

Le chlorambucil est prescrit à la dose de 0,1 à 0,2 mg/kg/j sous forme de traitement d'attaque pendant 3 mois, suivi d'un traitement d'entretien d'une moyenne de 18 mois.

Des fenêtres thérapeutiques de 2 à 6 mois sont nécessaires selon la tolérance hématologique. Il existe un risque de leucémie secondaire chez les patients ayant une dose cumulative de 1300 mg. Sa toxicité hématologique limite son utilisation [137].

2/ Les antimétabolites :

a. Azathioprine : Imurel® :

L'azathioprine est un dérivé imidazolé de la mercaptopurine (6-mercaptopurine) qui agit comme un analogue structurel des bases puriques ou « antimétabolite ». Bien que son action se fasse probablement par l'intermédiaire de

la 6-mercaptopurine qui est la forme active, il a été utilisé beaucoup plus que cette dernière comme immunosuppresseur [138].

- Mode d'action :

L'immunodépression obtenue avec le traitement par azathioprine ou par la mercaptopurine semble résulter de l'interférence avec le métabolisme de l'acide nucléique au cours de la vague de prolifération cellulaire qui suit une stimulation antigénique.

Les analogues de purines sont des agents cytotoxiques qui détruisent les cellules lymphoïdes stimulées. Bien qu'une synthèse continue d'ARN messager soit nécessaire pour une synthèse soutenue d'anticorps par les plasmocytes, ces analogues structuraux semblent avoir moins d'effets sur ce processus que sur la synthèse d'acide nucléique nécessaire dans les cellules entrain de proliférer.

L'immunité cellulaire, comme les réponses humorales à anticorps, tant primaires que secondaires, peuvent être bloquées par ces médicaments cytotoxiques. [138]

La mercaptopurine et ses métabolites ont des effets complexes :

- Inhibition de la synthèse de l'ADN et de l'ARN.
- Synthèse d'ADN et d'ARN anormaux par remplacement des nucléotides physiologiques par des nucléotides dérivés de la 6-mercaptopurine.

Elle est généralement utilisée en association à de faibles doses de prednisone en relais après les cures mensuelles de cyclophosphamide. La durée recommandée du traitement est de 2 à 3 ans [139].

- Posologie :

L'azathioprine est un immunosuppresseur de deuxième intention, en matière du traitement de la maladie de Behçet, prescrit à la dose de 2,5mg/kg/jr, sous forme de comprimés dosés à 25 ou 50 mg.

Cette molécule est très largement reconnue depuis 1990, comme efficace et améliorant le pronostic de l'atteinte oculaire au cours de la maladie de Behçet.

L'azathioprine a montré dans une étude contre placebo une diminution des poussées d'uvéite à hypopion, une stabilisation de l'acuité visuelle et une diminution des nouvelles poussées oculaires. [140]

- Effets indésirables :

L'azathioprine est habituellement bien tolérée, sa toxicité est principalement

- Hématologique : dépression de la moelle osseuse qui se manifeste habituellement par une leucopénie, bien qu'une anémie, une thrombopénie et un saignement puissent également survenir.
- Hépatique (Elévation du taux des phosphatases alcalines et ictère).

Une surveillance régulière hématologique, rénale et hépatique est nécessaire tout au long du traitement.

b. Méthotrexate :

Le méthotrexate(MTX) est un antimétabolique, plus spécifiquement un antifolique. Il interfère avec la synthèse de l'ADN, la réparation et la réplication cellulaire.

Le MTX peut être administré par voie orale, intramusculaire ou intraveineuse, seul ou en association avec différents immunosuppresseurs [122].

En ophtalmologie, il est utilisé le plus souvent par voie orale à des doses variant de 7.5 à 25 mg par semaine. Il est utilisé comme un agent épargneur de corticoïde, notamment dans la maladie de Behçet ou la sarcoïdose [141].

Ses principaux effets secondaires sont une susceptibilité aux infections, une toxicité hématologique (myélopénie), pulmonaire (pneumopathie interstitielle) et hépatique (cytolyse hépatique) [122].

Il s'est révélé plus efficace sur les uvéites antérieures que sur les uvéites postérieures ou les vascularites rétinienne au cours de la MB, mais il est généralement admis que ce médicament est faiblement actif dans la maladie de behçet.

3/ Les inhibiteurs de la Calcineurine :

a. La ciclosporine A :

- Mode d'action :

Peptide cyclique d'origine fongique, la ciclosporine agit exclusivement sur les lymphocytes activés, notamment TCD4+, en les inhibant. Par conséquent, elle est moins dangereuse que les agents cytotoxiques.

- Posologie :

La ciclosporine est prescrite en deux prises à une dose de l'ordre de 5mg/kg par jour en indication ophtalmologique et, si l'inflammation oculaire ne régresse que partiellement, on peut y adjoindre une faible dose de prednisone ou l'associer à l'azathioprine dans les uvéites sévères.

Elle serait plus efficace que le cyclophosphamide dans la prévention des rechutes oculaires qu'elle réduirait de près de 70 %. Utilisée en association aux

corticoïdes, elle permet l'amélioration ou la stabilisation de l'acuité visuelle dans 75% des cas.

- Effets indésirables :

La dose de 10 mg/kg/jr est généralement mal tolérée (hirsutisme, anomalies du bilan hépatique avec hyper bilirubinémie, paresthésies et insuffisance rénale).

Sa toxicité rénale peut nécessiter une diminution des doses qui n'est pas sans effet sur la survenue de rechutes. D'où l'intérêt d'un bilan initial rénal, hépatique avec prise de la tension artérielle avant de la prescrire à la dose de 5mg/kg/jr. Le suivi comporte un dosage de la créatinine une fois par mois (si elle est augmentée de 30% par rapport à sa valeur initiale il faut reconsidérer le traitement), et un dosage de la ciclosporine.

b. Tacrolimus (FK 506) :

- Mode d'action :

Le Tacrolimus est un macrolide produit par *Streptomyces tsukubaensis*. Il inhibe l'activation des lymphocytes T par un mécanisme similaire à celui de la ciclosporine mais avec une activité immunosuppressive 10 à 100 fois supérieure. Il supprime l'activation des cellules T et la prolifération des cellules B dépendantes des cellules T auxiliaires, la production de lymphokines, telles que l'IL-2 et 3 et l'interféron gamma, ainsi que l'expression du récepteur de l'IL-2.

Au niveau moléculaire, il se lie à une protéine cytosolique (FKBP 12) également responsable de son accumulation intracellulaire. Le complexe FKBP12-Tacrolimus se lie de façon spécifique et compétitive et inhibe la calcineurine, entraînant une inhibition calcium dépendante de la transduction du signal des

cellules T, par inhibition de la transcription d'une partie des gènes des lymphokines.

[134,138]

- Posologie :

Le Tacrolimus (FK 506), est prescrit à la dose de 0,05 à 0,15mg/kg/j par voie orale ou intraveineuse, il ne doit jamais être utilisé en association avec la ciclosporine. Indiqué à la base pour prévenir le rejet du greffon, le FK 506 est surtout utile dans le traitement des uvéites rebelles aux immunosuppresseurs habituels.

- Effets indésirables :

Son utilisation reste limitée par ses effets secondaires sur la fonction rénale, la tension artérielle, les troubles hydro-électrolytiques surtout l'hyperglycémie et le risque redoutable de développer un syndrome lymphoprolifératif, sans oublier le risque infectieux, les troubles de coagulation et le prurit avec alopecie.

4 / Les immunomodulateurs : La biothérapie :

Les agents immunomodulateurs ont été étudiés dans la prise en charge des uvéites compliquées comme épargneurs de corticoïde afin de réduire leurs effets secondaires.

a. Interféron α 2a :

IFN- α est une cytokine qui possède des effets antiviraux, antiangiogéniques, antiprolifératifs, et immunomodulateurs.

L'IFN α 2a (Roferon®) est administré par voie sous-cutanée bihebdomadaire.

Il est utilisé chez des patients présentant des uvéites résistantes à des traitements corticoïdes et immunosuppresseurs et semble efficace notamment dans

la maladie de Behçet avec une réponse au traitement dans 60 à 70% des cas [142, 143,144].

Son action reste cependant transitoire ou suspensive.

Ces effets secondaires sont classiquement le risque de dépression, voire de suicide, le syndrome pseudo-grippal, l'asthénie, la perte de poids, les troubles du transit, la myélosuppression et les troubles hépatiques.

Des effets secondaires ophtalmologiques sont également décrits à type de névrite optique ischémique ou de rétinopathie avec hémorragies en flammèches, opacités floconneuses [122].

b. Anti-TNF α : l'adalimumab (Humira®) et l'infliximab (Remicade®) :

Le TNF- α est une cytokine pro-inflammatoire clé, et des niveaux intraoculaires élevés ont été trouvés dans les uvéites auto-immunes.

Les anti-TNF α constituent donc des traitements attrayants car ils permettent une répression plus ciblée des réponses immunitaires.

Leur mécanisme d'action est l'inhibition de la fixation du TNF α sur ces récepteurs membranaires par des anticorps monoclonaux chimériques pour le Remicad® ou humain pour l'Humira®.

Ces pathologies présentent cependant des effets secondaires parfois graves.

Ainsi, il existe une augmentation du risque infectieux notamment de réactivation tuberculeuse, d'infection bactérienne grave, d'hépatite virale.

Des cas d'association avec des maladies démyélinisantes ont été décrits à type de sclérose en plaques, de syndrome de Guillain Barré ou de polyradiculonévrite chronique.

Un risque à long terme plus élevé d'hémopathie, notamment de lymphome, est probable.

Des réactions paradoxales ont été observées avec le déclenchement ou l'aggravation d'uvéites lors de l'introduction d'un traitement par anti-TNF α .

L'infliximab peut provoquer des réactions d'hypersensibilité à type d'hyperthermie ou de céphalée de manière fréquente (20%), parfois plus graves avec des réactions anaphylactiques sévères (moins de 1%).

Enfin les réactions au site d'injection sont fréquentes 40% mais bénignes (douleur, érythème) [122,145].

- Posologie :

L'anti-TNF α est utilisé à la dose de 5 mg/kg en perfusion lente intraveineuse, est à l'essai clinique dans les formes sévères, récidivantes de la maladie de Behçet.

- Intérêt dans la maladie de Behçet :

Cet anticorps a été déjà utilisé avec succès pour le traitement des phénomènes inflammatoires sévères, comme la maladie de Crohn ou la polyarthrite rhumatoïde [146].

Les résultats dans le traitement de la MB seraient prometteurs : associée au traitement maximal (immunosuppresseurs et corticoïdes), cette molécule a rapidement amélioré les patients, avec une diminution de l'inflammation de 50 % dès les premières 24 heures et de 90 % au quatrième jour [147].

Il agit également sur le cours évolutif de la maladie puisqu'il permet d'espacer les rechutes oculaires [148].

-Autres thérapeutiques rarement utilisées d'indication et d'efficacité variable :

THALIDOMIDE

Son intérêt dans la maladie de Behçet dérive de ses propriétés immunomodulatrices, anti-inflammatoires et antiangiogéniques et probablement *a minima* anti-TNF α . Elle est dépourvue du risque infectieux ou néoplasique des immunosuppresseurs.

Les doses théoriques utilisables vont de 50 mg à 300 mg par jour ; en pratique, les plus faibles doses 50 mg par jour à 100 mg par jour sont suffisantes ; leur efficacité n'a été prouvée que sur la pseudo-folliculite et les ulcères buccaux. Son utilité a été évoquée dans le neuro-Behçet, le pyoderma gangrosum et les perforations digestives, ce qui reste très incertain. Il en est de même pour les atteintes oculaires et articulaires où son utilité est très controversée [122].

Sa toxicité neurologique périphérique et ses autres effets indésirables dont la tératogénicité bien que ceux-ci soient bien moindres et peu fréquents aux plus faibles doses, font de lui un médicament de deuxième, voire troisième ligne thérapeutique.

Pentoxifylline (Torental)

Il n'existe à ce jour aucune étude contrôlée randomisée montrant une efficacité du pentoxifylline dans la maladie de Behçet. Quelques cas anecdotiques rapportent une certaine efficacité sur les ulcères buccaux et génitaux [122].

Aphérèse de granulocytes, de monocytes

Ce traitement a été essayé dans les maladies de Behçet avec atteintes oculaires [122] et sans atteintes oculaires. Quelques cas d'amélioration, notamment de l'acuité visuelle, dans les cas d'uvéites réfractaires ont été rapportés.

Le mycophénolate mofétil

Il est administré per os à raison de 2 g/j. Il agit sur les lymphocytes T et B ; il empêche la synthèse de novo de la guanosine nucléotide par inhibition réversible de l'inosine monophosphate dehydrogénase. Les effets secondaires sont digestifs. Il est contre-indiqué en cas d'allaitement, la contraception est nécessaire.

Mycophénolate mofétil peut avoir des effets d'épargne cortisonique dans le traitement des uvéites sans qu'aucun essai contrôlé ne soit présenté à ce jour dans la MB.

Immunoglobulines intraveineuses

Ce traitement a été essayé dans la maladie de Behçet avec quelques résultats sur des uvéites réfractaires sans réelles études contrôlées.

Ils sont rarement proposés, aux effets transitoires, devant être réservées aux atteintes oculaires ou neurologiques sévères en attendant l'action des traitements anti-inflammatoires et/ou IS.

Les Agents tolérisants

Ont donnés des résultats prometteurs dans un essai thérapeutique qui a été mené par Stanford et al. Pour l'évaluation d'une méthode d'induction de tolérance orale pour la prévention des poussées d'uvéites au cours de la MB. Il utilisait le peptide p 336_351 [149] de la protéine du choc thermique HSP lié à la sous unité B de la toxine du choléra (CTB) dont l'homologue microbien retrouvé dans divers microorganismes, notamment le streptocoque sanguis a été impliqué dans l'étiopathogénie de la maladie de behçet.

3. INDICATIONS :

L'association d'une corticothérapie systémique au traitement de fond de la maladie permet de juguler la poussée d'uvéite plus rapidement grâce à l'action immédiate des corticostéroïdes, les immunosuppresseurs n'agissant qu'au bout de 3 à 6 semaines.

Dans certaines formes sévères, une dose-seuil de 5 à 15 mg/j de prednisone peut être nécessaire en association avec les immunosuppresseurs.

Chlorambucil, cyclophosphamide et azathioprine sont les agents cytotoxiques les plus utilisés dans le traitement de la MB ; ils ont comme effet secondaire essentiel une myélotoxicité et une stérilité. Une surveillance régulière hématologique, rénale et hépatique est nécessaire tout au long du traitement.

L'association corticoïde-immunosuppresseur permet en plus de réaliser une épargne cortisonique. Dans les formes sévères, il est préférable d'associer deux ou trois immunosuppresseurs plutôt que d'augmenter les doses ; cela permet de diminuer les effets secondaires des différents médicaments [150].

CORTICOSTÉROÏDES ET MOLÉCULES ASSOCIÉES [122] :

Formes topiques :

Les indications des corticoïdes topiques sont les uvéites antérieures et intermédiaires modérées.

Injections péri-oculaires :

Leurs indications sont les inflammations antérieures sévères, notamment à hypopion, intermédiaires sévères et postérieures modérées à sévères, ainsi que l'œdème maculaire, surtout unilatéral.

Formes systémiques :

Les indications ophtalmologiques des corticostéroïdes systémiques sont une uvéite antérieure sévère réfractaire aux traitements locaux, une uvéite postérieure, une panuvéite et une rétinite, surtout si l'atteinte est bilatérale.

ANTIMÉTABOLITES [122]

Azathioprine

Un traitement précoce par azathioprine apparaît efficace sur les atteintes ophtalmiques du segment postérieur avec ou sans vascularites rétiniennes, permettant l'amélioration du pronostic visuel à long terme.

Méthotrexate

Cette molécule semble avoir peu d'effets sur les manifestations sévères de la maladie de Behçet. Le méthotrexate n'est notamment pas recommandé pour le traitement des uvéites postérieures qui sont immédiatement les plus menaçantes. Il peut montrer une efficacité qui reste variable sur les atteintes mucocutanées et les uvéites antérieures.

AGENTS ALKYLANTS [122]

Chlorambucil

Le chlorambucil a été le premier immunosuppresseur utilisé dans la maladie de Behçet.

Son efficacité sur les atteintes ophtalmiques a été rapportée par plusieurs auteurs, notamment en association avec les corticoïdes.

Il s'agit cependant de nos jours d'un traitement désuet dans cette indication.

Cyclophosphamide (Endoxan)

Le cyclophosphamide est habituellement utilisé sous forme de bolus intraveineux (0,7 g/kg à 1 g/kg) en six cures bimensuelles ou mensuelles et en association avec des corticoïdes.

Ses indications sont les uvéites post ou panuvéite avec vascularites rétiniennes, ainsi que les autres atteintes organiques engageant le pronostic vital ; il semble pouvoir réduire la fréquence des rechutes sévères.

ANTICALCINEURINES [122]

Ciclosporine A

Ses indications correspondent essentiellement aux atteintes oculaires sévères et résistantes aux corticoïdes associés à l'azathioprine et à la colchicine.

La ciclosporine A présente souvent une efficacité immédiate dans les uvéites aiguës.

FK-506, ou tacrolimus

Le tacrolimus a été utilisé dans les atteintes oculaires postérieures engageant le pronostic visuel et réfractaires aux autres traitements immunosuppresseurs

INTERFÉRON α [122]

Des résultats encourageants ont été trouvés dans les uvéites réfractaires sévères en association avec les corticoïdes, mais aussi spécifiquement dans les vascularites rétiniennes en association avec de faibles doses de corticoïdes, où une reperfusion vasculaire est observée.

Ses indications correspondraient ainsi, d'une manière générale, à toute forme sévère de la maladie apparaissant réfractaire aux traitements immunosuppresseurs, mais il semble que l'atteinte oculaire de ce type y soit privilégiée.

La place de l'IFN est difficile à préciser dans l'arsenal thérapeutique de ces formes réfractaires, mais il semble que le numéro de sa ligne thérapeutique puisse être relativement précoce en ce qui concerne les atteintes oculaires.

Certaines équipes prescrivent l'IFN concomitamment à l'initiation des fortes doses de corticoïdes ; d'autres au contraire préfèrent débiter l'IFN plus tardivement avec de faibles doses de cortisone et sans association à un autre immunosuppresseur sous l'argument d'une meilleure efficacité de l'IFN au moment où l'état d'immunosuppression est moindre, cela étant pour elles une condition *sine qua non* pour l'activité d'un immunomodulateur.

ANTI-TNF α [122]

L'efficacité de l'anti-TNF α et surtout l'infliximab a été démontrée dans pratiquement toutes les manifestations de la maladie de Behçet oculaires et extraoculaires, Concernant spécifiquement les atteintes oculaires, la première utilisation de l'infliximab dans la maladie de Behçet a été rapportée en 2001.

Par la suite, plusieurs études contrôlées randomisées ont permis de montrer son efficacité sur le segment antérieur (tyndall) mais également sur le segment postérieur (hyalite, vascularites), avec une rémission complète et rapide en une semaine, améliorant ainsi le pronostic visuel.

Il diminue également la fréquence des rechutes oculaires et montre une efficacité dans les formes d'uvéites réfractaires aux autres traitements.

Cette biothérapie octroie un meilleur pronostic visuel à long terme pour les uvéites réfractaires comparativement aux traitements immunosuppresseurs standards.

Il est à souligner que dans toutes ces études, l'infliximab a été utilisé après plusieurs options de traitement et quasiment toujours associé au traitement immunosuppresseur en cours qui est gardé.

Au vu de ces résultats et de sa précocité d'efficacité, les recommandations récentes des experts internationaux préconisent l'infliximab en une perfusion unique en traitement de première ligne dans les formes graves et bilatérales d'uvéites en associations aux traitements conventionnels, dans le but d'un contrôle rapide initial de l'inflammation et d'une plus grande facilité d'action de ces derniers.

Le Tableau 3 nous montre les indications des différents traitements disponibles en fonction du type anatomique de l'atteinte uvéale.

Tableau 3 : Traitements disponibles des uvéites en cas de maladie de Behçet [122]

	Molécules	Voie d'administration
Uvéite antérieure	Prednisolone, dexaméthasone Mydriatiques/ cycloplégiques Colchicine. Prédnisone (0,5mg/kg/j en cas de poussés aiguës). Méthotrexate (7,5 à 20 mg/semaine si corticorésistance).	Topique, sous-cutanée, latérobulbaire Topique (pour prévenir les synéchies irridocristaliniennes). Per os Per os Per os
Uvéite postérieure	Prednisolone, dexaméthasone Triamcinolone acétonide, Méthylprednisolone acetate. Méthylprednisolone Prednisolone Colchicine Azathioprine Chlorambucil IFN α Thalidomide Méthotrexate Cyclophosphamide Cyclophosphamide + corticoïdes Ciclosporine A Ciclosporine A + corticoïdes + azathioprine Azathioprine + 150olchicines Anti-TNF (infliximab) FK-506 (tacrolimus)	Topique, injection péri-oculaire Injection péri-oculaire, injection intraoculaire Bolus intraveineux (1g/j pendant 3j) Per os (1à 2mg/kg/j) Per os (efficacité sur le segment postérieur controversée) Per os Per os Sous-cutanée Per os Per os Per os ou intraveineuse (efficacité sur le segment antérieur controversé) Per os ou intraveineuse (efficacité sur le segment antérieur controversé) Per os Per os Per os Intraveineuse Per os

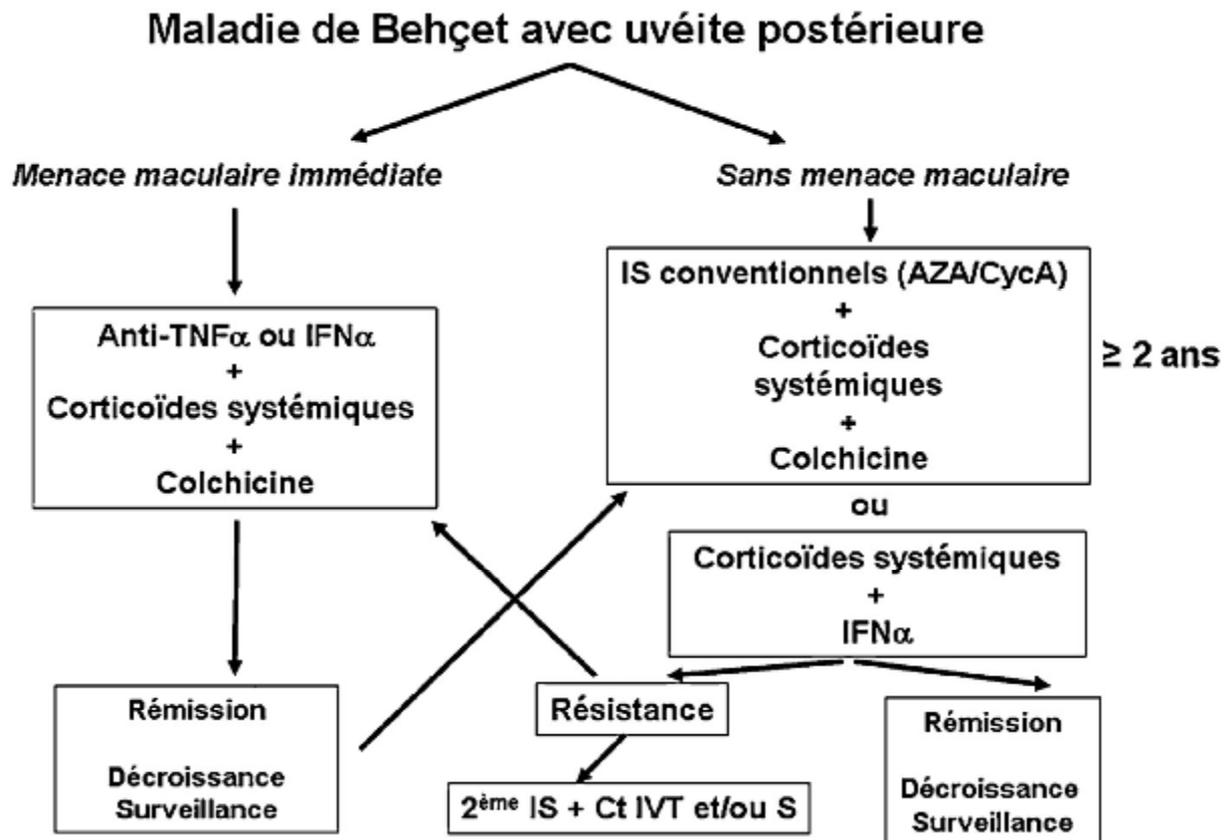


Figure 32 : Prise en charge des uvéites postérieures au cours de la MB

AZA : azathioprine ; CycA : cyclosporine ; Ct : corticoïdes ; IVT : intravitréen ; S : systémique ; IS : immunosuppresseurs ; IFN α : interféron- α ; TNF α : tumor necrosis factor- α .

4. Recommandations de l'EULARU :

Un comité d'experts multidisciplinaire a évalué l'ensemble de la littérature publié entre 1966 et décembre 2006 afin d'établir des recommandations de prise en charge de la maladie de Behçet [151].

Tout patient atteint de maladie de Behcet avec atteinte du segment postérieur de l'œil doit bénéficier d'un traitement associant l'azathioprine et les corticoïdes.

Tout patient atteint de maladie de Behcet ayant une atteinte oculaire sévère définie par une perte d'au moins 2/10^e de l'acuité visuelle et/ou une atteinte rétinienne (vascularite rétinienne ou atteinte maculaire) doit bénéficier d'un traitement soit par la ciclosporine A, soit par l'infliximab en association à l'azathioprine et aux corticoïdes. L'association IFN- α avec ou sans corticoïdes est aussi une alternative thérapeutique possible.

5. Traitement des complications oculaires :

La prise en charge des complications oculaires est également importante pour l'avenir visuel des patients.

5.1. Traitement des complications antérieures :

Parmi les complications antérieures, le glaucome et la cataracte sont les plus fréquentes.

- Chirurgie de la cataracte :

La chirurgie de la cataracte se déroule la plupart du temps sans incident à condition d'observer quelques règles [152].

Il convient tout d'abord d'évaluer le bénéfice de la chirurgie en fonction de l'état de la rétine et du nerf optique [153]. L'œil ne doit pas être inflammatoire depuis au moins trois mois.

L'intervention chirurgicale doit comporter une synéchiolyse la plus atraumatique possible. Les crochets à iris sont souvent très utiles sur les pupilles très adhérentes.

Elle est réalisée sous couverture d'un traitement corticoïde et comporte l'extraction du cristallin par phacoémulsification et la mise en place d'un implant acrylique hydrophobe avec anses en « c ». La phacoémulsification est préférée à l'extraction extra capsulaire, car elle induit une rupture moins importante de la barrière hémato-aqueuse en post-opératoire immédiat. L'incision est plutôt cornéenne pour préserver la conjonctive supérieure chez ces patients à risque de glaucome. Le capsulorhexis doit être de grande taille, et le diamètre de l'optique doit être au minimum de 6 mm pour conserver un accès correct au fond d'œil. Un polissage soigneux du sac capsulaire et du rhexis est important pour réduire l'inflammation postopératoire et la formation d'une fibrose de la capsule postérieure [153].

Le suivi post opératoire doit être rigoureux afin de dépister toute reprise de l'inflammation.

- Traitement des glaucomes secondaires :

Le traitement de la maladie de Behçet est donné de façon concomitante au traitement du glaucome uvéitique ; celui-ci débute par le contrôle de l'inflammation intraoculaire, qui peut amener à lui seul à une normalisation de la pression.

Un traitement anti-inflammatoire précoce est associé à des mydriatiques pour prévenir la formation de synéchies antérieures, d'une membrane pupillaire, d'autres altérations du segment antérieur, voire pour repositionner le diaphragme iridocristallinien en cas d'effusion uvéale.

Des anti-inflammatoires non stéroïdiens topiques ou systémiques peuvent être utilisés au début, avec renforcement du traitement par la prise de corticoïdes topiques, systémiques ou même injectés en péri-oculaire si nécessaire, associés dans certains cas graves à des agents immunosuppresseurs systémiques.

Cependant, un traitement anti-glaucomeux médical ou même chirurgical peut être nécessaire en cas de résistance au traitement anti-inflammatoire.

La base du traitement hypotenseur reste l'utilisation d'inhibiteurs de la production d'humeur aqueuse en règle associée au traitement anti-inflammatoire [154].

- Traitement médical

Les antagonistes β adrénergiques topiques sont habituellement le médicament de premier choix. Le timolol® reste le médicament de choix pour les patients chez lesquels il n'y a pas de contre-indications systémiques.

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique topiques ou systémiques constituent le second choix. Les IAC topiques sont appliqués trois fois par jour seuls, ou deux fois en association avec un autre agent hypotenseur oculaire. Ils inhibent l'anhydrase carbonique endothéliale, et peuvent entraîner un œdème cornéen en cas de glaucome uvéitique avec altération de la fonction endothéliale.

- Traitement chirurgical

Une chirurgie filtrante perforante ou non selon l'état de l'angle, associée ou non à la mitomycine selon l'état de la surface oculaire, l'ancienneté des traitements et l'existence de facteurs de risque est rarement nécessaire.

En cas de blocage de l'angle sur synéchies postérieures, une iridotomie au Laser est tenté ; si elle est infructueuse, il faut alors faire une iridectomie périphérique chirurgicale.

5.2. Traitement des complications postérieures :

Le décollement de rétine tractionnel est une complication des uvéites sévères. Il est traité par une chirurgie endoculaire (ou chirurgie vitrorétinienne), tout comme

la membrane épirétinienne et le trou maculaire, une vitrectomie est indiquée en association ou non à une injection intravitréenne d'anti-TNF.

La présence d'une ischémie rétinienne étendue et persistante doit être

Photocoagulée au Laser Argon pour éviter la survenue d'une néovascularisation rétinienne, d'hémorragie intra vitréenne, d'un glaucome néovasculaire [155].

EVOLUTION /PRONOSTIC

L'atteinte oculaire de la MB est fréquente, grave, et mettant en jeu le pronostic visuel des patients. L'uvéite est responsable d'un grand nombre de cécité ou de basse vision dans les pays où la maladie est la plus fréquente.

Le pronostic visuel dépend de la prise en charge des patients qui peut être influencée en fonction des pays par des considérations économiques ou culturelles.

Le pronostic dépend également de la rapidité et de la précocité de la prise en charge rendant la collaboration entre internistes et ophtalmologistes particulièrement importante.

Une maladie de Behçet avec atteinte oculaire sans traitement entraîne une cécité dans un délai moyen de quatre à cinq ans [156] ; et malgré les traitements précoces par corticoïdes et immunosuppresseurs, 15 à 20 % des patients évoluent vers une cécité.

Classiquement, la cécité survenait dans environ 50 % des cas dans les 5 ans suivant le premier signe oculaire. En Turquie, on observe parmi les patients ayant une atteinte oculaire initiale, 43 % de cécité à 20 ans chez l'homme et 21 % chez la femme. Le risque de perte fonctionnelle oculaire augmente au cours des 10 premières années puis tend à se stabiliser. Dans une étude française, chez 60 patients suivis régulièrement pendant une durée moyenne de 6 ans, l'acuité visuelle des patients est restée globalement stable et seulement 16 % des yeux avaient une acuité visuelle inférieure ou égale à 1/10 en fin d'étude.

En Turquie, le risque de cécité à 1, 5 et 7 ans, qui était avant les années 1990 respectivement de 9, 26 et 30 % est passé depuis à 5, 16 et 21 % [157].

Le pronostic oculaire est plus sévère chez l'homme. Chez les enfants, l'uvéite est plus grave avec un taux plus important d'atteinte maculaire et de décollement de rétine.

Plusieurs autres facteurs de risque de mauvais pronostic visuel ont été proposés comme les occlusions veineuses ou artérielles, l'uvéite postérieure, l'hyalite dense, et les exsudats le long des arcades vasculaires [158].

Les occlusions veineuses surviennent en périphérie rétinienne et sont secondaires à l'inflammation des parois veineuses, et non liées à un croisement artérioveineux. Il existe souvent une ischémie associée à ces vascularites occlusives qui peut nécessiter la réalisation de laser pour prévenir la néo-vascularisation.

Dans une analyse rétrospective portant sur 880 patients atteints d'uvéite secondaire à une maladie de Behcet, les patients jeunes de sexe masculin avec une baisse importante de l'acuité visuelle initiale, avaient un plus mauvais pronostic visuel final [159]. Dans cette même étude, il a été conclu que le traitement immunosuppresseur précoce et agressif était associé à un meilleur pronostic visuel final [159]. La présence d'un typage HLA-B51 positif a été discutée comme marqueur pronostique dans l'uvéite au cours de la maladie de Behcet.

Les uvéites peuvent être responsables de déficience visuelle en premier lieu par la survenue d'un œdème maculaire. Il survient chez près d'un tiers des patients présentant une uvéite [160].

Les causes les plus courantes d'atteinte de la fonction visuelle sont ensuite la survenue d'un glaucome, d'une atrophie optique, d'une hyalite, le développement d'une cataracte, voir l'évolution vers la phtyose oculaire en cas d'inflammation non contrôlée [161]. Certaines de ces complications tels le glaucome ou la cataracte

peuvent être provoquées à la fois par le processus inflammatoire lié à la maladie mais également d'origine iatrogène secondaire à l'usage de corticoïdes [145].

L'atteinte oculaire étant tributaire du pronostic fonctionnel le plus sévère, tous les intervenants doivent connaître les signes fonctionnels ophtalmologiques d'appel devant conduire à une consultation et une prise en charge ophtalmologique en urgence : baisse d'acuité visuelle, flou visuel, photophobie, corps flottants, douleur péri-orbitaire, douleurs diffuses, larmoiement, rougeur [122].

ETUDE PRATIQUE :

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif de notre travail est de décrire le profil épidémiologique, les caractéristiques cliniques, thérapeutiques, et pronostiques de l'uvéite chez nos patients, pris en charge pour maladie de behçet, dans l'optique d'avoir une idée préliminaire sur leur profil et de pouvoir y adapter notre démarche diagnostique et thérapeutique dans le futur.

Cette étude a également pour but d'évaluer nos pratiques en matière de gestion initiale et de suivi des uvéites, notamment en ce qui concerne l'efficacité de la collaboration qui se doit complémentaire et permanente entre le médecin ophtalmologiste et le médecin interniste afin de localiser les aspects positifs à consolider mais aussi les points négatifs à améliorer.

II. MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, mono centrique, menée au service de médecine interne, à l'hôpital militaire Moulay Ismaël de Meknès, sur une période de 5 ans, de janvier 2010 à décembre 2014.

L'étude a porté sur tous les cas des patients suivis pour une maladie de behçet (MB) compliquée d'uvéite.

A / Critères d'inclusion :

14 patients suivis pour MB compliquée d'uvéite ont été inclus dans cette étude à partir d'un total de 40 dossiers exploitables.

- Tous les patients étaient d'origine marocaine.
- Le diagnostic de la MB était retenu selon les critères de l'ISG, et de l'ISG modifiés avec atteinte oculaire (notamment l'uvéite).

B / Critères d'exclusion :

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Les perdus de vue avec moins d'un an de suivi.
- Les patients qui ne remplissaient pas les critères diagnostiques de l'ISG.
- Les patients qui présentaient d'autres manifestations oculaires ou autres complications qui ne sont pas secondaire à l'uvéite au cours de la MB.
- Les patients non hospitalisés.
- Les patients atteints de maladie de Behçet, pris en charge dans d'autres unités (dermatologie, rhumatologie, neurologie,).

Un interrogatoire chez tous nos malades avait permis de recueillir des informations concernant l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le mode de vie, les antécédents personnels et familiaux, la date d'apparition de l'uvéite par rapport à la date du diagnostic de la maladie de Behçet et son mode d'installation, les signes ophtalmologiques motivant la consultation, ainsi que le délai de consultation.

L'examen ophtalmologique qui a été réalisé chez tous nos malades permettait de préciser les caractéristiques cliniques de l'uvéite, la latéralité, la localisation antérieure ou postérieure, la sévérité de l'atteinte oculaire et la présence ou non de complications.

Les manifestations extra-ophtalmologiques de la maladie ont été également notées.

Les données de l'angiographie à la fluorescéine, de l'échographie oculaire, de l'OCT, et du champ visuel ont été notées lorsqu'ils ont été réalisés.

Les différentes thérapeutiques instaurées ont été notées ainsi que le recul et le nombre de malades ayant une cécité.

L'évolution était considérée optimale en cas de rémission complète, non optimale en cas de réponse incomplète, de récurrence et/ou de séquelles.

L'analyse statistique a été essentiellement descriptive, et les renseignements ont été recueillis grâce à la fiche d'exploitation suivante :

Signes d'appel extra-oculaires :

- Signes dermatologiques :
 - Erythème noueux : oui non
 - Pseudofolliculite : oui non
 - Aphthose buccale : oui non
 - Aphthose génitale : oui non

- Signes rhumatologiques : oui non
 - Signes vasculaires : oui non
 - Signes neurologiques : oui non
 - Signes gastro intestinaux : oui non
 - Signes cardio pulmonaire : oui non

- Autres :

4° Délai de consultation :

5° Mode d'installation, de découverte, et localisation de l'uvéite :

- Mode d'installation : Aigu progressif
- Mode de découverte : inaugurale secondaire complication
- Œil atteint : OD OG
- Localisation : Unilatérale Bilatérale
- Localisation antéro postérieure :
 Antérieure Intermédiaire Postérieure Totale

6° Examen clinique :

Examen ophtalmologique

AV pour l'œdème atteint :

Normal

Diminué

PL + (Perception lumineuse)

MDD (MDD : Mouvements des doigts)

CLD (Compte les doigts)

1 /10 2/10 3/10 4/10 5/10

6/10 7/10 8/10 9/10 10/10

AV pour l'œil Adelphe :

Normal

Diminué

PL +

MDD

CLD1

1/10 2/10 3/10 4/10 5/10

6/10 7/10 8/10 9/10 10/10

Hypertrophie des glandes lacrymales : oui non

Conjonctive :

OD

OG

-Hyperhémie conjonctivale : oui non

oui non

-Cercle périkératique : oui non

oui non

Cornée :

OD

OG

- Précipités rétrodescemétiques : oui non

oui non

-Kératite : oui non

oui non

Chambre ant :

OD

OG

-Tyndall : oui non

oui non

-Hypopion : oui non

oui non

-fibrine : oui non

oui non

-Hyphéma : oui non

oui non

Iris :

OD

OG

-Synéchies iridocristalinienne : oui non

oui non

- Hétérochromie : oui non

oui non

- Atrophie : oui non

oui non

Cristallin :

OD

OG

- Transparent : oui non

oui non

- Cataracte : oui non

oui non

Tonus oculaire :

OD

OG

-normotonie : oui non

oui non

-hypotonie : oui non

oui non

-hypertonie : oui non

oui non

Vitré :	OD	OG
- tyndall : hyalite	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
- œdème de fourmi :	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>

Rétine :	OD	OG
- foyers chorioretiniens :	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
- œdème maculaire :	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
- Papillite :	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
- Vascularite :	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Artérite	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	périphlébite <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>

Reste de l'examen clinique :

7° Examens Paracliniques :

A visée ophtalmologiques :

- Angiographie :
- Foyer chorioretinien : actif cicatriciel
- Vascularite : Type : Vn Art
- Œdème maculaire :
- Papillite :
- Occlusion vasculaire :
- Néovaisseaux :
- Ischémie rétinienne :
- Hémorragie rétinienne :

- OCT : OM : DSR : MER :
- Champ visuel :.....
- Test couleur :.....
- Echo oculaire :.....
- ERG :
- PEV :

A visée étiologique :

- Bilan biologique :
- Bilan radiologique :

8° Traitement :

- Corticothérapie : oui non
- Locale : oui non : collyre oui non sous conjonctivale oui non
- Latérobulbaire oui non intravitréen oui non
- Autre :.....
- Générale : oui non
- Bolus : oui non
- voie orale : oui non
- dose initiale : mg /kg

- Immunosuppresseur : oui non
- Cyclophosphamide : oui non
- Azathioprine : oui non
- Ciclosporine : oui non
- Autres :.....

- Immunomodulateur : oui non
- Anti TNF α : oui non
- IFN- α : oui non

- Anti infectieux : oui non
- si oui lequel :.....
- Autres :.....

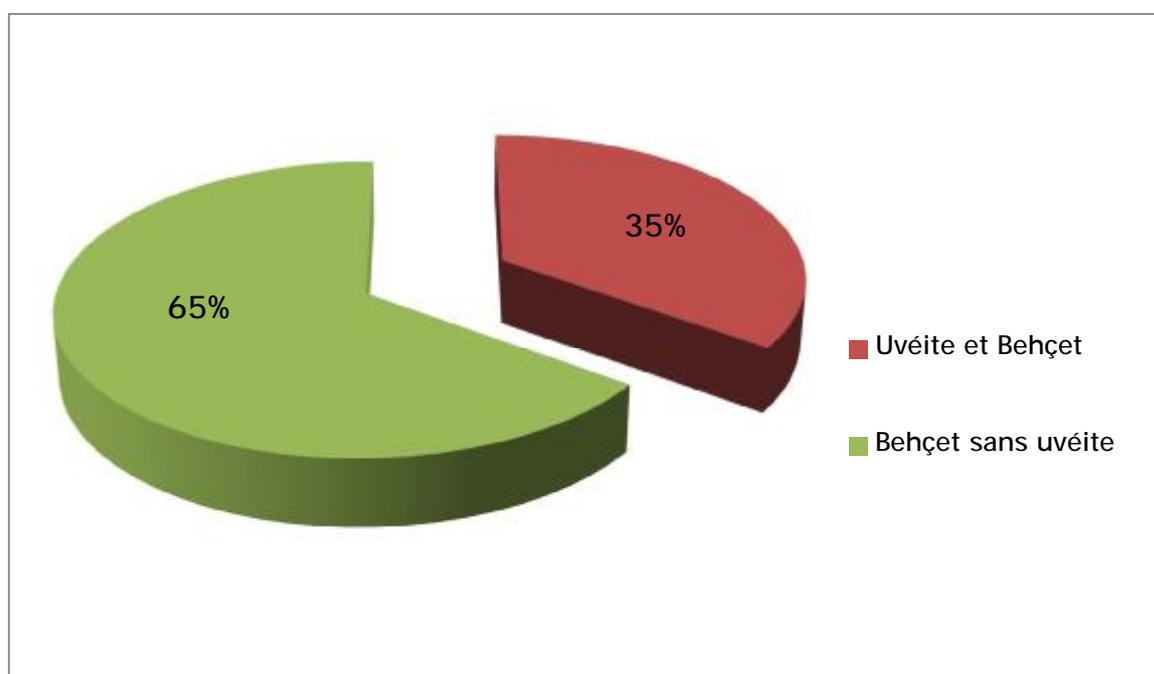
9° Evolution :

- AV finale : OD : OG :
- Rémission complète : oui non
- Rémission partielle : oui non
- Résistance : oui non
- Récidives : oui non
- Si oui : Nombre de poussées :
- Séquelles : oui non
- Complications :
 - Glaucome cataracte DSR Phtyse oedème maculaire autres
- Cécité : oui non
- Recul (ans) :.....ans.

III. RESULTATS

Nous avons colligés 14 patients, ils répondaient tous aux critères de l'ISG, soit 22 yeux porteurs d'uvéite durant la période d'étude qui s'étale de janvier 2010 à décembre 2014.

L'uvéite est retrouvée chez 35% des patients hospitalisés pour maladie de Behçet pendant cette période étudiée (graphique 1).

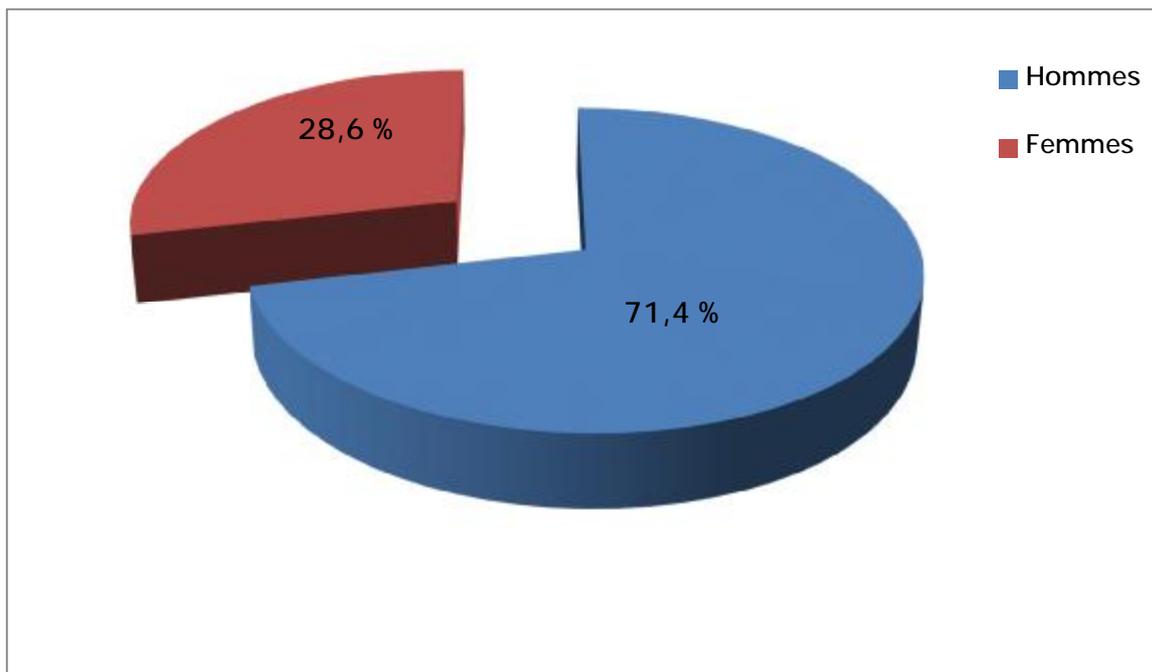


Graphique 1 : Pourcentage de l'uvéite au cours de la MB

A/ Données épidémiologiques :

1-Sexe

Nous avons colligé 14 patients dont 10 hommes (71,4%) et 04 femmes (28,6%) ; soit un sexe ratio H/F de 2,5 (graphique 1).

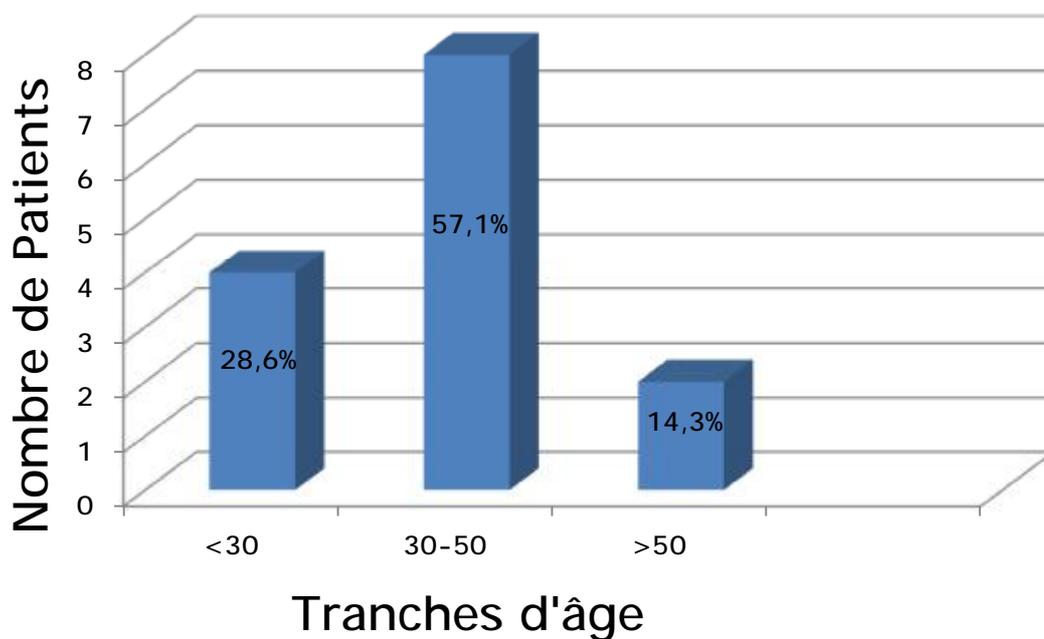


Graphique 2: Répartition des patients en fonction du sexe

2-L'Age

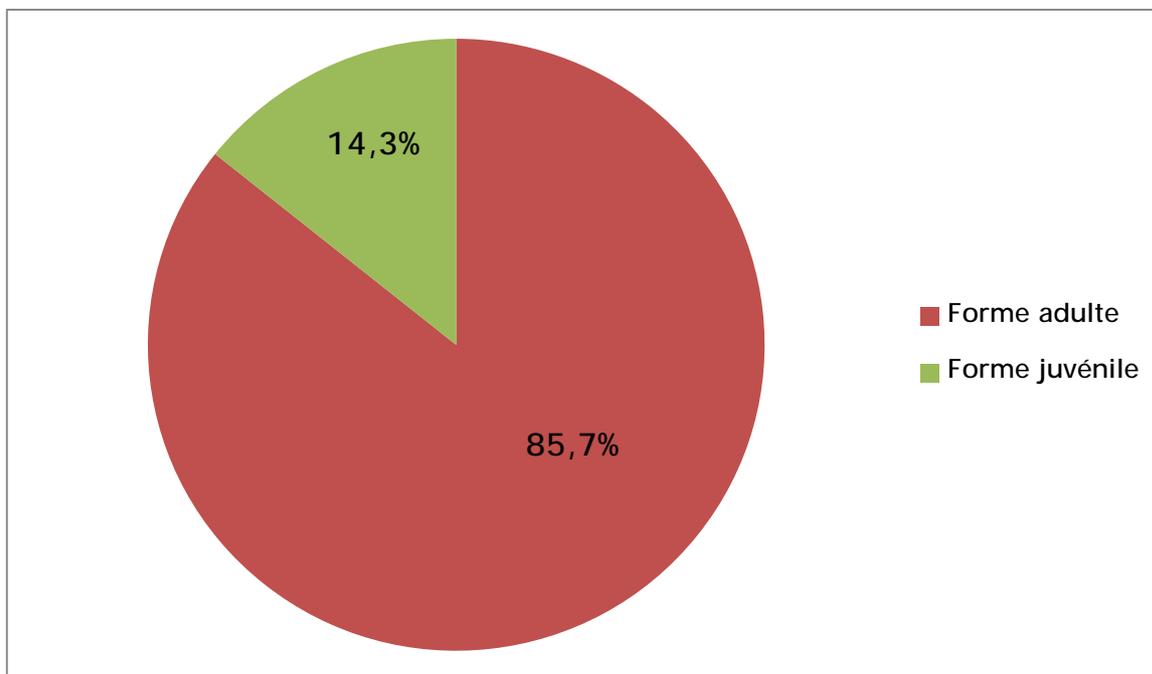
L'âge moyen de nos patients au moment de l'hospitalisation était de 35,7 ans avec des extrêmes allant de 12 ans à 60 ans. La majorité de nos malades avaient un âge entre 30 et 50 ans (57,1%) (Graphique 2), 28,6 % des patients avaient un âge inférieur à 30 ans, et seul 14,3% avaient un âge supérieur à 50 ans.

L'âge moyen au début des signes était de 32,4 ans. Il était de 37,6 ans pour les hommes, et de 31ans pour les femmes.



Graphique 3 : Proportion des patients en fonction de la tranche d'âge

La forme juvénile de la maladie de Behçet est retrouvée dans 2 cas, soit 14,3 % (Graphique 4). Chez ces patients, le diagnostic de la maladie est retenu avant l'âge de 16 ans.



Graphique 4 : Fréquence des formes pédiatriques et adultes

3. Répartition géographique

Nos patients sont, en majorité, originaires et habitants la ville de Meknès, en 2ème rang de fréquence, 2 patients sont issus des régions d'Ifrane, le reste de nos malades résident les villes d'Imouzar, Azrou et Elhajeb (Tableau4).

Les résultats obtenus sont fortement liés au secteur drainé par l'hôpital.

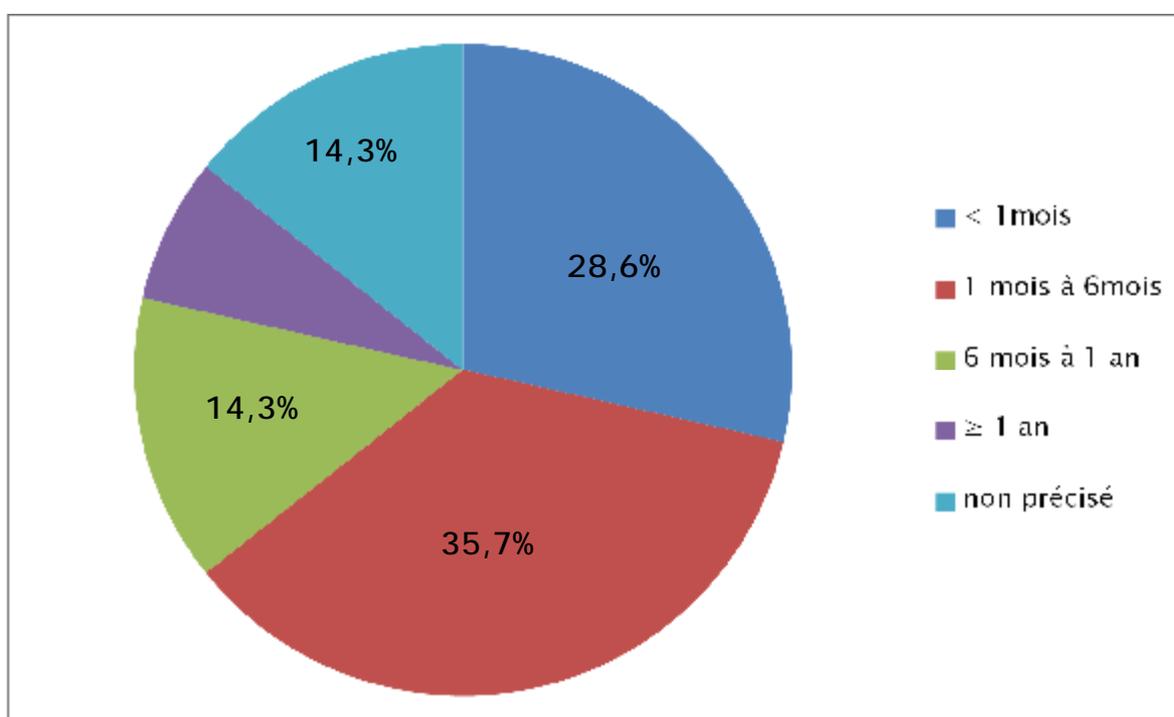
Tableau 4 : Répartition géographique des patients

Origine Géographique	Nombre de cas N=14	Pourcentage (%)
Meknès	09	64 ,4
Ifrane	02	14,3
Azrou	01	7,1
Imouzar	01	7,1
El hajeb	01	7,1

B/ Données Cliniques :

1_Delai de consultation :

Le délai moyen de consultation était de 9,5 mois avec des extrêmes allant de 7 jours à 6 ans. Un délai inférieur à un mois a été noté dans 28,6% des cas (4 patients), entre un mois et 6 mois dans 35,7% des cas (5 patients), entre 6 mois et 1 an dans 14,3% des cas (2 patients), et un délai supérieur à 1 an chez seulement 7,1% des cas (1 patients) (graphique 5).

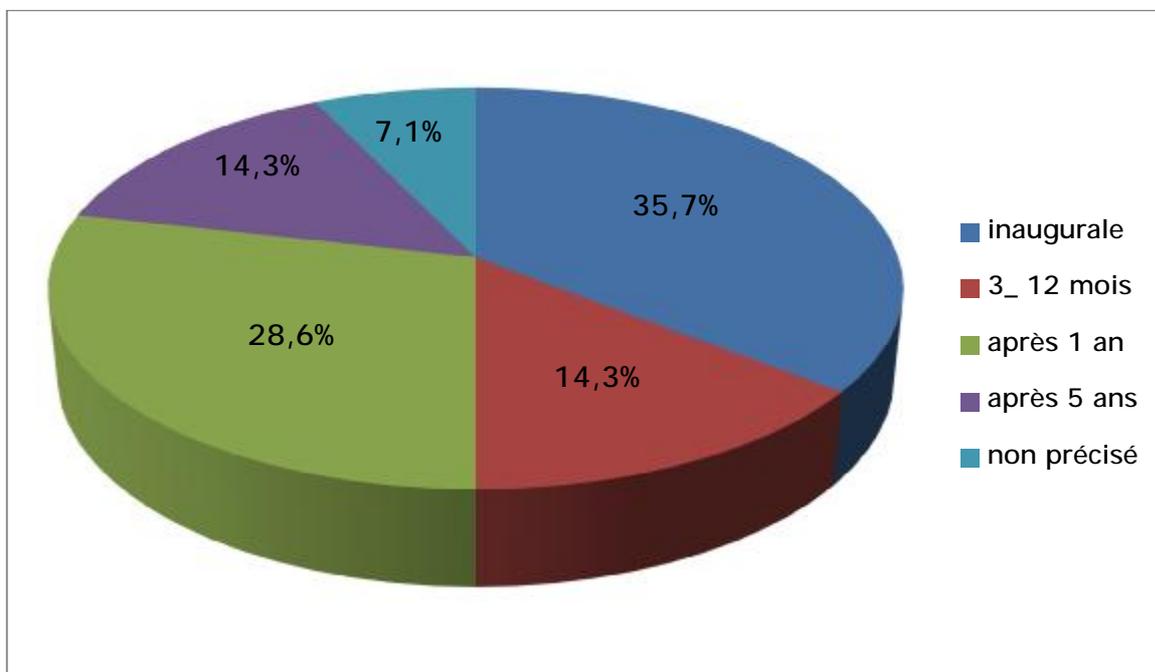


Graphique 5 : Répartition des patients selon le délai de consultation

2_ Délai d'installation de l'uvéite/à la maladie de behçet :

L'uvéite était inaugurale de la maladie de behçet chez 5 patients (35,7%), par contre, sa survenue était en 2ème rang après l'atteinte cutanéomuqueuse chez la majorité de nos patients (57,1%). (Graphique 4).

L'atteinte oculaire est survenue 21 mois en moyenne (soit 1 an et 9 mois) après l'apparition des signes cutanés avec des extrêmes allant de 0 à 10 ans.



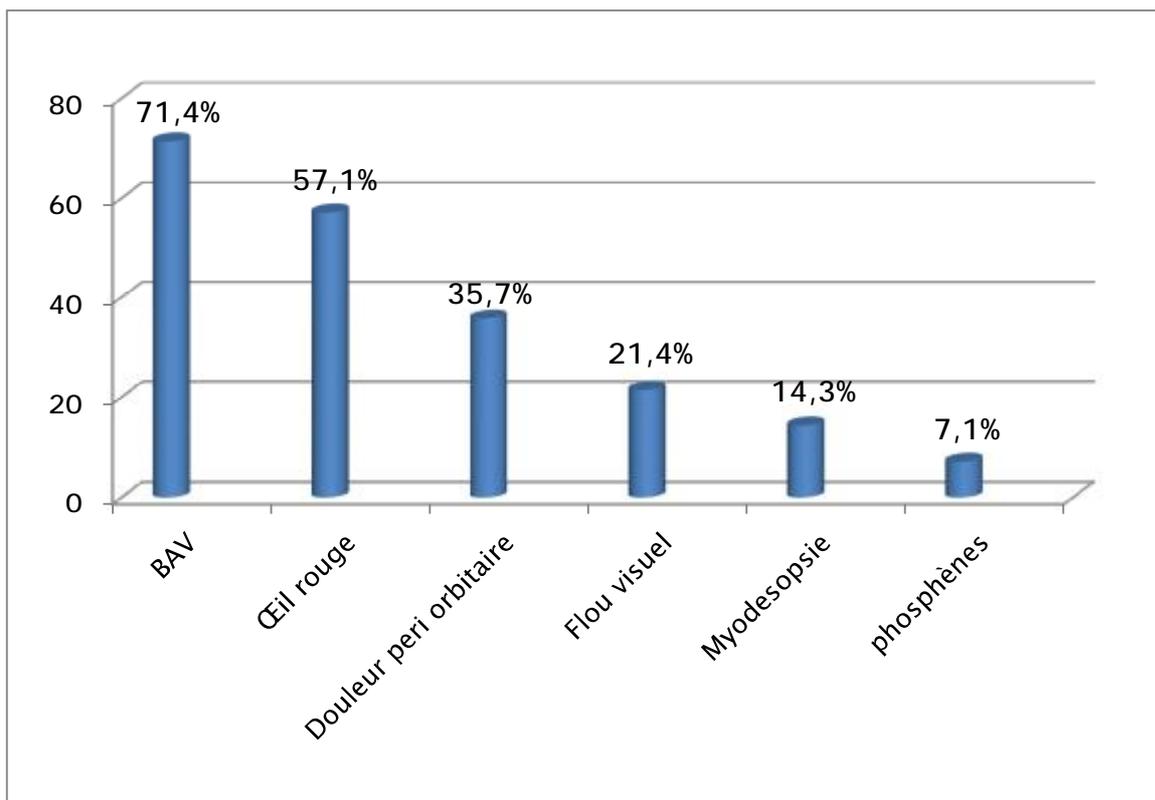
Graphique 6 : Délai d'installation de l'uvéite/ à la MB

3_Motif de consultation :

Le principal motif de consultation était :

- la baisse de l'Acuité Visuelle chez 10 patients (71,4 %).
- Une rougeur oculaire était observée chez 08 malades (57,1%).
- la douleur péri orbitaire était retrouvée chez 05 patients (35,7%).
- le flou visuel chez 03 patients (21,4 %).
- les myodesopsies et les céphalées étaient observés chez 02 patients (14,3%)

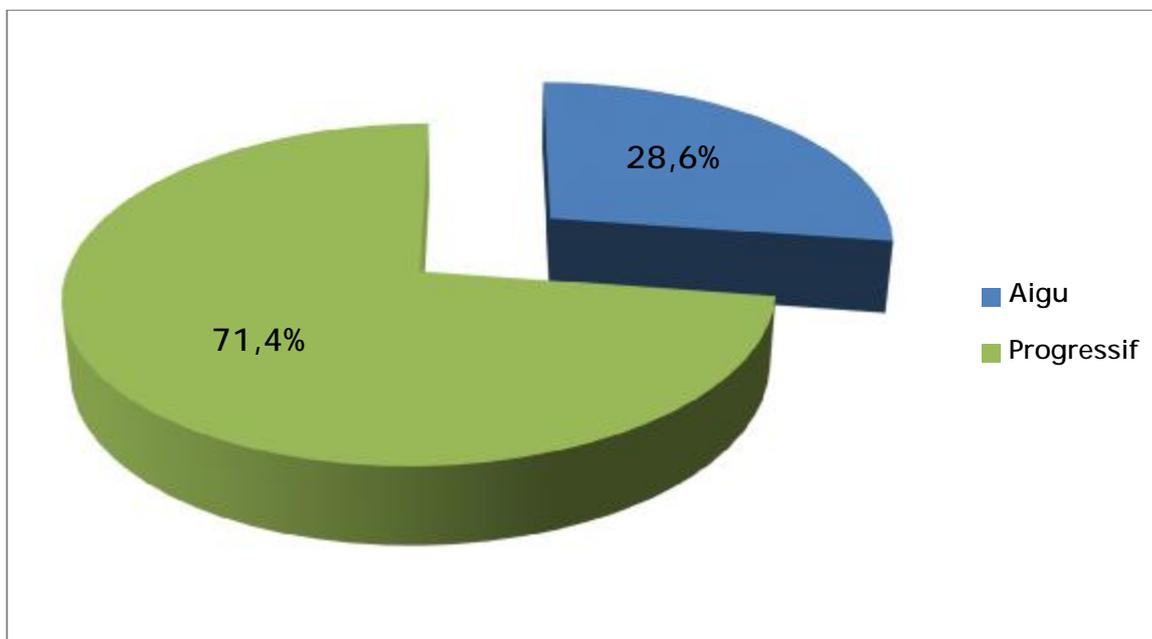
dont un présentait un syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC) et les phosphènes ont été retrouvés chez 1 seul (7,1%) patient (graphique 7).



Graphique 7 : Motif de consultation

4_Mode d'installation :

Le mode d'installation des uvéites était le plus souvent progressif (71,4%), l'installation aigue n'est retrouvée que chez 4 patients (28,6%) (Graphique8).

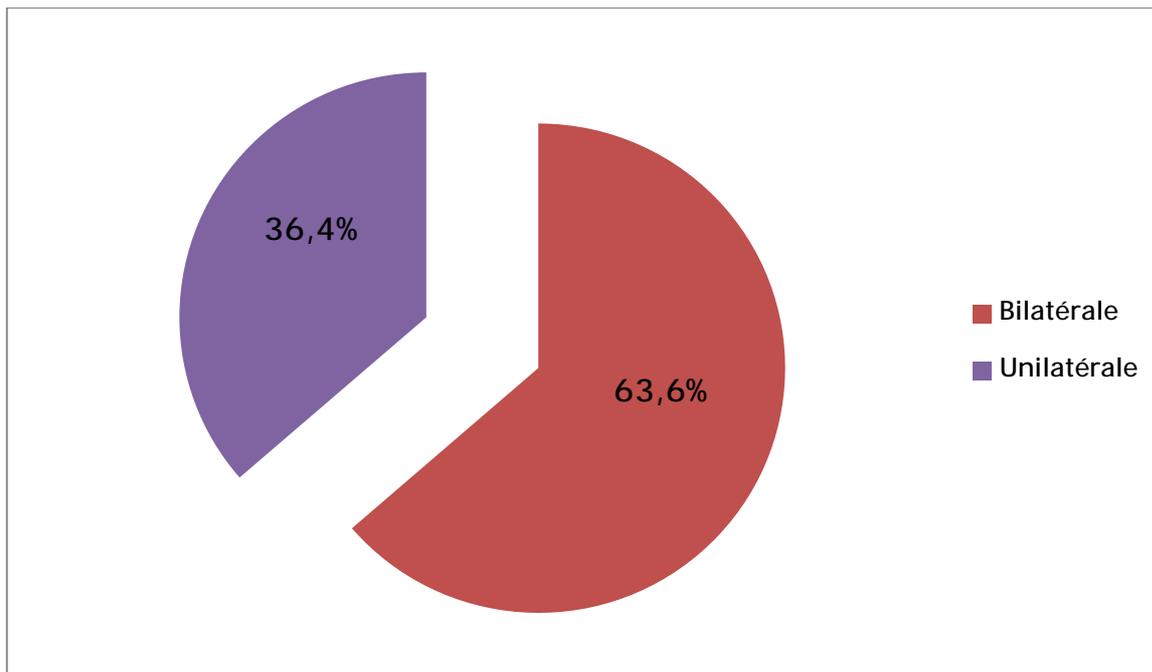


Graphique 8 : Mode d'installation des uvéites

5_ Latéralité de l'uvéite :

Sur les 22 yeux porteurs d'uvéite, la fréquence des formes bilatérales était supérieure à celle des formes unilatérales (graphique9).

Dans les formes unilatérales, l'œil droit est atteint dans 62,5% des cas.

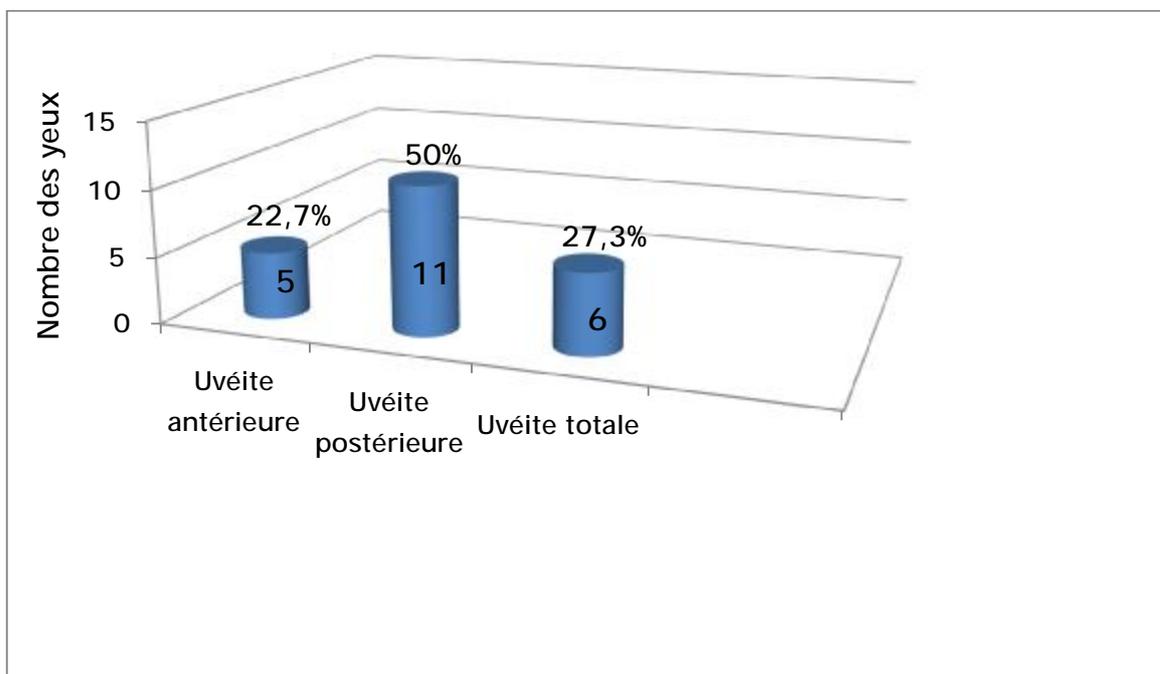


Graphique 9 : Localisation unilatérale ou bilatérale de l'uvéite

6_ Type anatomique de l'uvéite et localisation antéro-postérieure :

L'uvéite postérieure est la plus fréquente dans notre série, elle représente 50% des uvéites, suivie des uvéites totales ou panuvéites avec une fréquence de 27,3%, puis les uvéites antérieures avec une fréquence de 22,7%.

L'uvéite intermédiaire n'a été jamais retrouvée seule, souvent associée à l'uvéite postérieure ou antérieure dans le cadre de la panuvéite (Graphique 8).

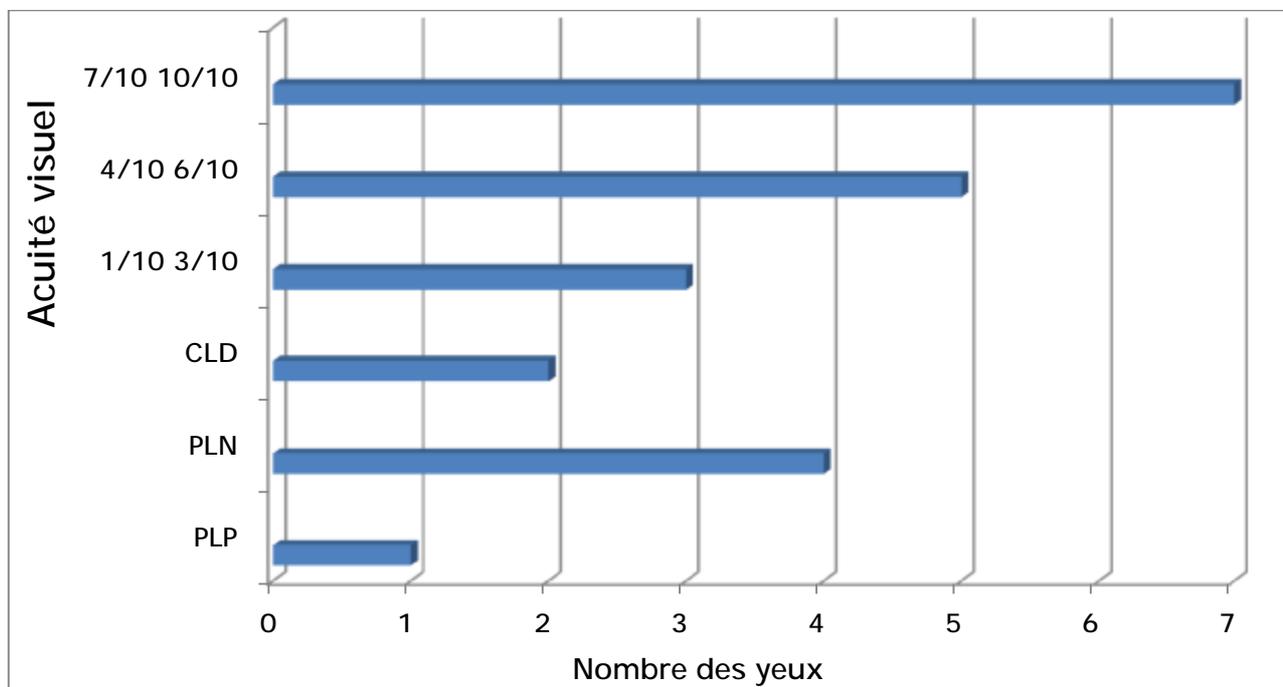


Graphique 10 : Localisation antéro-postérieure de l'uvéite

7_ Acuité visuelle initiale :

Sur un total de 22 yeux examinés, l'acuité visuelle initiale était supérieure à 7/10 dans 31,8% des cas, limitée à compte des doigts dans (CLD) 9,1% des cas, limitée à une perception lumineuse négative dans 18,2 % des cas, et limitée dans 4,5% des cas à une perception lumineuse positive.

Une AV entre 1/10 et 3/10 est observée dans 13,6 % des cas, et 22,7% entre 4/10 et 6/10 (graphique 11).

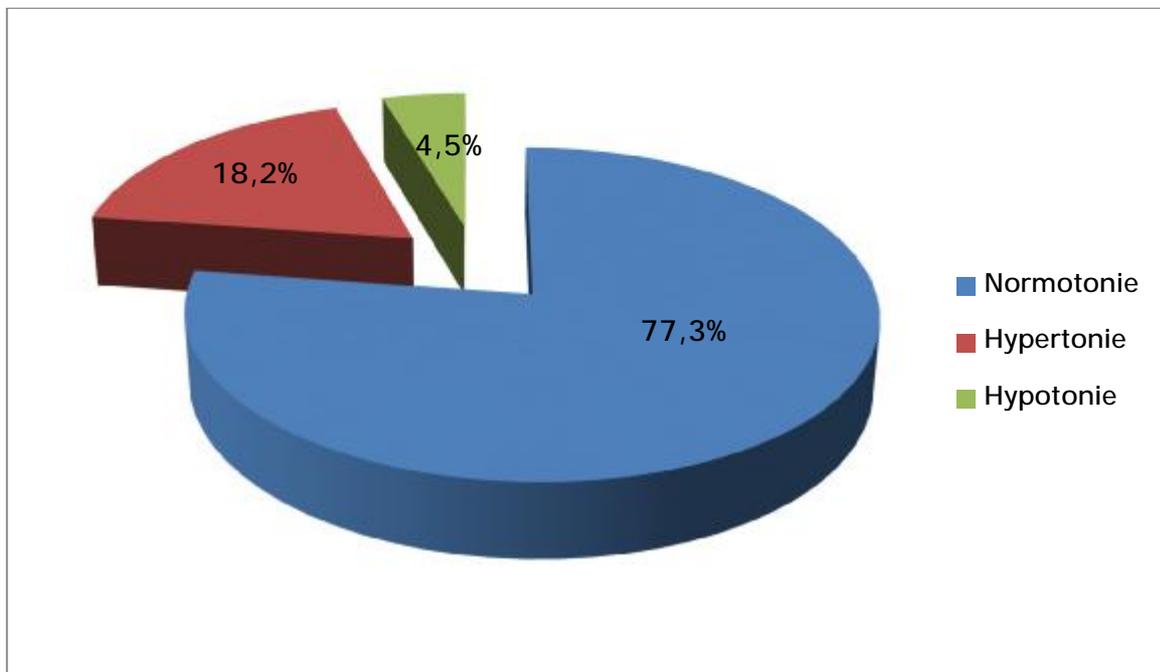


Graphique 11 : Répartition selon l'acuité visuelle de l'œil atteint avant le
Traitement

8- Tonus oculaire :

Le tonus oculaire était normal dans 77,3% des yeux, élevé dans 18,2%.

Toutefois, l'hypotonie touchait 4,5% des yeux (Graphique 12).



Graphique 12 : Tonus oculaire

9- Données de l'examen clinique :

Un examen ophtalmologique minutieux et complet a permis de préciser à la lampe à fente l'existence d'un cercle périkératique et des fins précipités retro cornéens chez 2 malades. L'iridocyclite à hypopion a été retrouvé dans 13,7% des cas (3 yeux).

Un tyndall inflammatoire de l'humeur acqueuse a été retrouvé dans 18,2% des yeux. Une hyalite à tyndall vitréen a été observée dans 22,7% des yeux.

Ces éléments sont regroupés dans le tableau 5 :

Tableau 5 : Fréquence des manifestations oculaires en fonction des données de l'examen ophtalmologique initial.

	Nombre des yeux	%
Tyndall de la chambre antérieure (Figure 33)	4	18,2
Précipités rétrocornéens (Figure 34)	2	9,1
Hypopion (Figure 35)	3	13,7
Synéchies iridocristaliniennes	2	9,1
Seclusion pupillaire (Figure 36)	1	4,5
Cataracte	2	9,1
Hyalite	5	22,7
Vascularite rétinienne	2	9,1
Œdème maculaire	2	9,1
Pseudo trou maculaire	1	4,5
Membrane épimaculaire	1	4,5
Œdème papillaire	1	4,5
Decollement de rétine	1	4,5

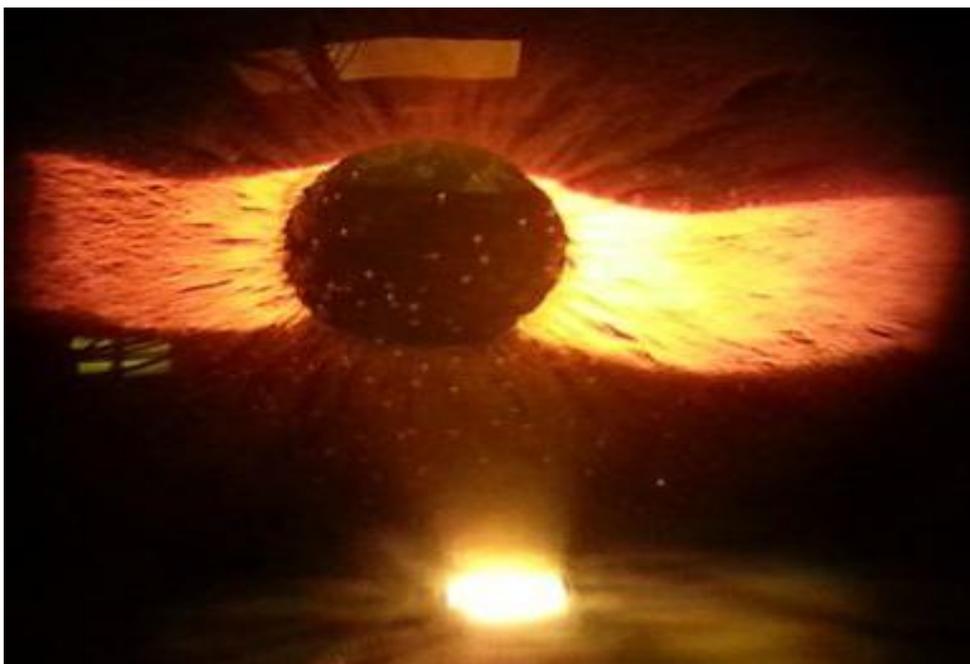


Figure 33 : TYNDALL DE LA CHAMBRE ANTERIEURE (Dr. MELLAOUI, service ophtalmologie, hôpital militaire Moulay Ismaïl Meknès)

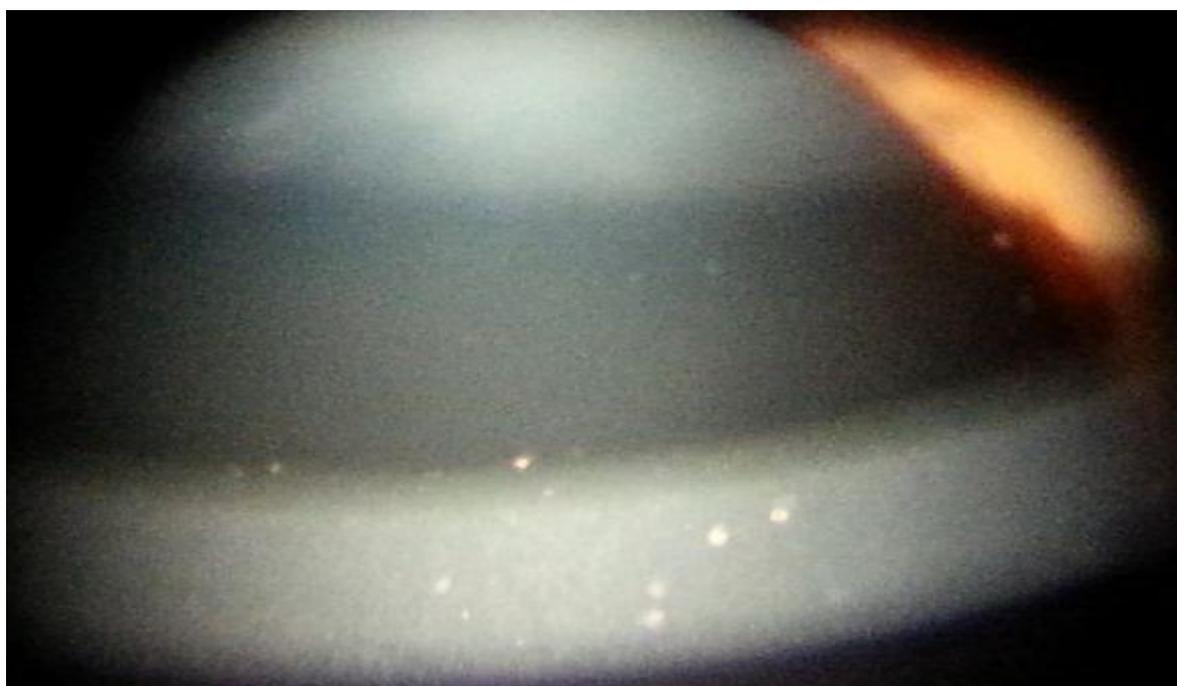


Figure 34 : Précipités rétrocornéens (Dr. MELLAOUI, service ophtalmologie, hôpital militaire Moulay Ismaïl Meknès)



Figure 35 : Image d'un HYPOPION (Dr. MELLAOUI, service ophtalmologie, hôpital militaire Moulay Ismaïl Meknès)

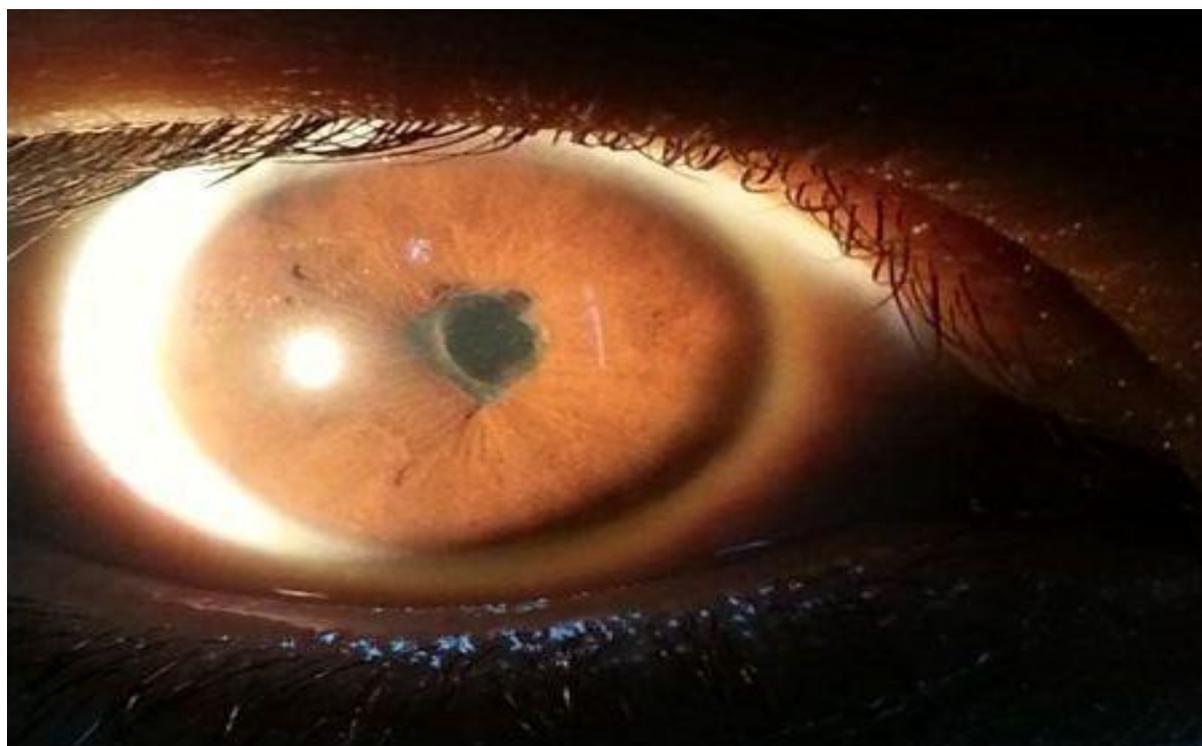


Figure 36 : Image montrant une seclusion pupillaire (Dr. MELLAOUI, service ophtalmologie, hôpital militaire Moulay Ismaïl Meknès)

10 Les atteintes extraoculaires :

Les manifestations extraoculaires retrouvées chez nos patients sont résumées dans le tableau 5. Elles sont dominées par les manifestations cutaneomuqueuses : Il s'agissait, d'une aphtose buccale chez 100% des cas et d'une aphtose génitale chez 71,4% de nos patients. Une pseudo-folliculite est notée chez 28,6% des patients et un érythème noueux chez 14,3% patients.

Au 2ème rang un angio béhçet associé a été retrouvé chez 3 malades (21,4%), les manifestations articulaires étaient retrouvées chez 2 patients (14,3%) à type d'arthralgies et d'arthrites.

1 malade avait un syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC) en rapport avec une hypertension intracrânienne bénigne et les céphalées ont été notées dans 21,4% des cas. (Tableau 6).

Un entérobehçet associé a été noté chez un seul patient.

Tableau 6 : Fréquence des manifestations extra ophtalmologique

	Nombre	%
Aphthose buccale	14	100
Aphthose génitale	10	71,4
pseudofolliculite	4	28,6
Erythème noueux	1	7,2
Arthralgies	5	35,7
Céphalées	3	21,4
Angiobéhçet	3	21,4
HTIC	1	7,2
Entérobehçet	1	7,2

C/Investigations paracliniques :

Une angiographie a été réalisée chez 8 patients (57.3%).

Cet examen a permis de révéler chez 5 patients des signes à type d'ischémie rétinienne périphérique, d'œdème maculaire cystoïde, et d'une ischémie maculaire.

Une vascularite rétinienne n'a été retrouvée que chez 2 patients, et la présence de néo vaisseaux a été objectivée chez un seul malade.

D'autres complications ophtalmologiques ont été observées ; il s'agissait d'une cataracte chez 1 malade, un glaucome secondaire à une hypertension chez 2 patients, un décollement de rétine, un trou maculaire et une ischémie rétinienne sont objectivés chez un patient dans chacun.

L'OCT a été réalisée chez 6 patients. Un œdème maculaire a été objectivé dans 3 yeux, un œdème papillaire dans 2 yeux, un décollement séreux de l'épithélium pigmentaire de la rétine a été noté dans 1 œil, un aspect de pseudo trou maculaire chez un patient, une diminution de la dépression fovéolaire avec amincissement maculaire chez un patient et une membrane épimaculaire chez 1 malade.

Par contre, l'OCT était normale dans un cas, et son interprétation était gênée par l'hyalite chez 1 patient.

D/ Traitement :

a) Traitement de l'atteinte oculaire

- Traitement anti-inflammatoire :

La corticothérapie systémique était indiquée en cas d'uvéite antérieure sévère réfractaire aux traitements locaux, d'uvéite postérieure, de pan-uvéite et de rétinite surtout en cas d'atteinte bilatérale.

Elle faisait appel aux bolus de méthyl-prednisolone (10 à 15 mg/Kg/j) en perfusion sur 3 heures pendant 3 jours, relayés par la prédnisone orale à la dose de 1mg/kg/j. Cette dose était diminuée progressivement, après un examen ophtalmologique de contrôle réalisé au bout de 2 à 4 semaines de traitement.

12 (85,7%) patients ont reçu des bolus de methylprédnisolone.

La prédnisone seule était prescrite chez 100% des patients à la dose de 1 mg/kg/j.

Les poussées favorisées par la corticodépendance étaient jugulées par une augmentation des doses, alors que celles favorisées par les causes infectieuses ont justifié l'usage des antibiotiques en fonction du germe incriminé.

La corticothérapie locale consistait en, instillations multiples de dexaméthasone en collyre reçu par 5(35,7%) patients lorsque le tyndall de l'humeur aqueuse était dense afin d'éviter les synéchies irido cristalliniennes.

-Traitement immunosuppresseur

• Le cyclophosphamide :

Ce traitement était utilisé chez les patients présentant une atteinte oculaire sévère, après consentement des patients et leur information sur le risque de stérilité et de myélotoxicité. 10 patients (71,4%) ont reçu des bolus mensuels de cyclophosphamide (médiane : 6 bolus mensuels à la dose de 0,7g/m²).

La tolérance était satisfaisante et les doses de corticoïdes ont pu être significativement réduites.

Un traitement à base de cyclophosphamide était indiqué en cas :

- D'uvéite antérieure rétractaire au traitement local et à la corticothérapie orale ou récidivante ou si le patient était monophtalme.

- D'uvéite intermédiaire ou postérieure.

- D'œdème papillaire ou de vascularite rétinienne.
- D'uvéite antérieure associée aux d'autres manifestations cliniques justifiant un traitement par du cyclophosphamide tel que l'atteinte vasculaire et l'atteinte neurologique.

- Azathioprine :

Elle est utilisée en relais au cyclophosphamide par 8 (27,3%) patients à la dose de 2mg/kg/jr avec un maximum de 150mg/j.

La durée du traitement était d'une médiane de 20 mois [0-60].

- Anti-TNF α : l'infliximab (Remicade®)

Il est utilisé à la dose de 5 mg/kg en perfusion lente chez 3 patients, réservé pour les formes inflammatoires sévères, en association avec un traitement maximal (IS plus corticoïde) ou après échec du traitement immunosuppresseur, et permet d'espacer les rechutes oculaires.

- Autres traitements :

- Colchicine :

La colchicine à raison de 1à 2mg/j était prescrite chez tous les patients

- Anticoagulants :

Ils étaient utilisés chez 3 (21%) patients et les antiagrégants plaquettaires étaient associés chez 2 (14%) patients.

- Hypotonisants : Ces médicaments étaient utilisés par 2 (14,3%) patients ayant une hypertonie oculaire.

- Iridotomie : Elle était réalisée en raison d'hypertonie par fermeture de l'angle par synéchies, chez un (7,1%) patient.

- Le laser : Il était utilisé pour la photocoagulation des territoires ischémiques secondaires aux occlusions veineuses, chez un seul patient.

E/Evolution :

L'évolution initiale était satisfaisante chez nos patients, que ce soit sur le plan de l'acuité visuelle ou sur le plan du contrôle de l'inflammation des milieux oculaires.

Sous traitement, une amélioration de l'acuité visuelle est notée dans 59% des yeux (une amélioration dans 31,8 %, une conservation de l'AV initiale pour les AV de plus de 7/10 ou sa stabilisation était rapportée dans 27,2 %).

Toutefois, l'aggravation de l'acuité visuelle est notée dans 22,3% des yeux.

Le pourcentage des yeux dont l'AV était inférieur à 3/10 est passé de 45 % avant le traitement à 22,7 % après traitement, alors que le pourcentage des yeux dont l'AV est supérieur à 4/10 est passé de 55% à 77,3% (graphique).

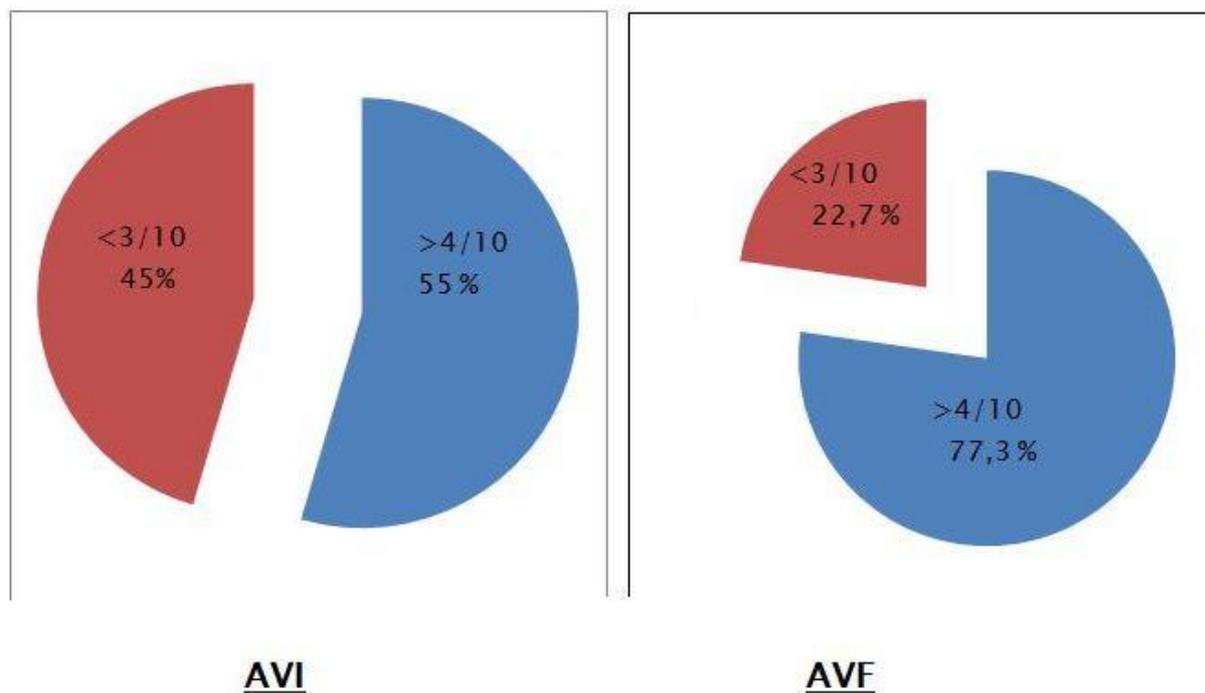
Le recul moyen était de 9,4 mois. Aucun décès n'a été noté.

4 patients ont développés une cécité (Tableau 7) durant la période évolutive de la maladie (chez un malade la cause était l'hypertonie oculaire et donc un glaucome aigu secondaire. Chez un autre il s'agissait d'un glaucome aigu avec fermeture de l'angle par séclusion pupillaire (figure 36) et apparition d'un « iris bombé ». Chez un patient elle était due à la persistance des synéchies iridocristalliennes et chez le 4ème la cause était la phtyse donnant comme conséquence l'atrophie optique).

4 patients avaient présenté de nouvelles poussées oculaires survenues pendant la dégression des corticoïdes (3 cas) ou après arrêt intempestif des thérapeutiques (2patients) et suite à une infection chez un seul malade.

L'évolution était marquée, par la persistance des synéchies iridocristalliennes dans 1 cas. Un patient avait un décollement de rétine tractionnel et un autre une phtyse oculaire (tableau 7).

Des complications oculaires liées à la corticothérapie ont été notées chez 3 patients, à type de cataracte (1 cas) et d'hypertonie intraoculaire chez deux malades.



Graphique 13 : L'évolution de l'acuité visuelle avant et après traitement

Tableau 7 : Causes de cécité secondaire aux uvéites.

	Nombre de patients
Cécité bilatérale	1
Cécité unilatérale	3
Causes de cécité	
Total des yeux	
Synéchies irido cristalliniennes	1
Glaucome par hypertonie	2
Glaucome par seclusion pupillaire	1
Phtyse et atrophie optique	1

DISCUSSION

L'uvéite représente l'atteinte oculaire la plus fréquente au cours de la MB, et constitue un critère de diagnostic majeur pour évoquer cette maladie.

Dans notre série, L'uvéite occupe le 2eme rang des manifestations cliniques après l'atteinte cutanéomuqueuse.

Elle représente 35% de l'ensemble des manifestations cliniques des patients hospitalisés pour maladie de Behçet dans un service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, ce qui est similaire aux données de la littérature, où l'atteinte oculaire occupe la deuxième place après l'atteinte cutanéomuqueuse [162,163].

L'incidence de l'atteinte oculaire dans la maladie de Behçet est de l'ordre de 70% [163].

I. les données épidémiologiques :

1. L'âge :

L'uvéite au cours de la MB s'observe dans une population jeune. L'âge moyen de nos patients au moment de la première hospitalisation est de 35,7 ans, avec des extrêmes de 12 ans et de 60 ans.

L'âge moyen au début des signes était de 32,4 ans. 2 patients avaient présenté des signes en rapport avec la maladie respectivement à l'âge de 11ans et 12 ans.

La gravité de l'atteinte oculaire paraît inversement proportionnelle à l'âge [164].

L'âge de début de la maladie de nos patients est comparable aux autres séries. En effet, quelle que soit la population étudiée, la maladie de Behçet s'installe généralement à la troisième décennie de la vie.

Un âge moyen de début de 26,5 ans est rapporté dans la série de Filali-Ansary de Rabat [165] avec un âge au moment du diagnostic de 32 ans. Dans la série de Bouchra Alami, au sein du CHU de Fès, qui a évalué l'atteinte oculaire au cours de la maladie de Behçet (A propos de 33 cas), l'âge moyen était de 28,4 ans avec un âge moyen de début de 26 ans [74].

Dans les séries de l'Asie de l'Est, l'âge moyen de début est de 31,7 ans. Il est de 26,5 ans dans les pays arabes et de 25,6 ans en Turquie [166,167].

La forme juvénile de la maladie est retrouvée chez 2 patients dans notre étude, soit dans 14,3 % des cas. Chez tous ces patients, le diagnostic de la maladie est retenu avant l'âge de 16 ans. La fréquence des formes juvéniles varie de 7% à 44% selon les séries (Tableau 8).

Tableau 8 : Fréquence des formes juvéniles selon les séries marocaines

Série	fréquence des formes juvéniles
Notre série	14,3%
Alami Bouchra (Fès) [74]	12,1%
Khammar (Fès) [166]	7,87%
Benamour (Casablanca) [168]	3,5%
Filali-Ansary (Rabat) [165]	0,5%

2. Sexe :

L'Homme jeune est le plus touché dans notre série que la femme, ce qui est similaire aux données des autres séries de la littérature qui ont retrouvés presque tous une prédominance masculine (Tableau 9). Par contre l'étude de Khairallah ne note aucune prédominance de sexe.

Des études épidémiologiques ont démontré que la maladie de Behçet symptomatique et les formes graves prédominent chez l'homme avec un sex-ratio de 7/10 [74]. Le rôle aggravant des androgènes a été suggéré [169,170], mais des recherches manquent à ce sujet.

Dans les formes pauci symptomatiques ou asymptomatiques, ce rapport tend à s'inverser avec une légère prédominance féminine.

L'uvéite fait partie des formes symptomatiques et graves pouvant conduire à la cécité.

Tableau 9 : Sex-ratio selon la littérature

Série	Sex-ratio
Notre série, Meknès	2,5
AIAMI Bouchra, Fès [74]	2,3
KHAMMAR, Fès [166]	1,26
FILALI, Rabat [165]	3,26
BENAMOUR, Casablanca [168]	2,43
Khalfallah, Tunisie	3,9
Ghayad, Liban [171]	1,2
NAKAE, Japon	0,97
Tugal-Tutkun [172]	1,5
Khairallah M (TUNIS)	1

L'uvéite atteint donc essentiellement le sujet jeune de sexe masculin en pleine activité physique et professionnelle d'où l'impact social de cette affection.

3. Formes familiales :

La fréquence des formes familiales varie entre 2 et 18% selon les populations [173,174]. Elles semblent être plus graves que les formes sporadiques, et sont fortement associées à l'antigène HLA B51 [175]. Les formes familiales sont plus fréquentes en Corée (15,4%) et en Turquie (16,2%).

Dans notre étude, cette donnée n'a pas pu être vérifiée puisque nous n'avons noté aucune forme familiale.

Dans les séries marocaines, la série de Khammar (Fès) avait trouvé 4 familles concernées parmi les 127 malades colligés, soit 6,2% [166]. La série de FILALI (Rabat) avait trouvé 6 cas parmi les 162 patients, soit 3,7% [165]. Par contre, Alamai Bouchra (Fès) rapporte 2 cas familiaux sur 33 patients, soit 6% [74].

4. Répartition géographique :

Dans notre série ; nos patients sont, en majorité, originaires et habitants la ville de Meknès (64,4%), fort probablement en raison du territoire drainé par cette formation.

Dans une étude réalisée au sein du service de Médecine interne du CHU

Hassan II de Fès portant sur 127 cas de maladie de Behçet, Khammar avait trouvé une forte concentration de la maladie dans cette ville (70,83%) [166].

Dans une autre étude réalisée au service d'ophtalmologie du même CHU portant sur 33 cas de la MB, Alami Bouchra avait retrouvé 69,7% des cas étaient de la ville de Fès [74].

Ouadghiri rapporte des fréquences de 41% et de 28% dans les régions de Casablanca et Settat [176].

II. Données Cliniques :

1 Motif de consultation :

Le principal motif ophtalmologique de consultation dans notre étude était la baisse de l'AV d'installation brutale ou progressive (71,4 %).

En effet, 45 % des patients avaient une acuité visuelle initiale inférieure à 3 /10. Cette altération de l'AV pourrait s'expliquer principalement par l'association fréquente à une hyalite (27,3%) et par la fréquence de l'oedème maculaire (18,2%), et pourrait aussi s'expliquer par le retard diagnostique et de prise en charge des patients.

Heureusement, 55% des malades avaient une AV initiale $\geq 4/10$, chose retrouvée également dans d'autres séries du CHU de Casablanca et de Rabat (42% [177], 38% [178]), grâce à une prise en charge qui devient de plus en plus précoce.

Les symptômes oculaires sont généralement jugés banaux par les malades notamment devant un œil rouge douloureux, une sècheresse oculaire ou des myodésopsies, alors que les lésions oculaires sont sévères dans le cadre d'une maladie évolutive. Elle peut être attribuée entre autres à la maculopathie, déjà installée mais sous estimée vu les lésions oculaires associées qui rendent difficile l'exploration du fond d'œil (cataracte, hyalite, synéchies irido-cristaliniennes).

Ceci doit nous amener à sensibiliser les malades porteurs de la maladie de Behçet, à les éduquer pour pouvoir assurer un suivi ophtalmologique régulier.

2_ Les aspects cliniques de l'atteinte uvéale au cours de la MB :

L'uvéite est la plus fréquente des manifestations ophtalmologiques au cours de la maladie de behçet, elle représente environ 70 % de toutes les uvéites hospitalisées au sein du service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknès durant la période étudiée.

Dans notre série, l'atteinte uvéale était d'emblée bilatérale dans 63.6% des cas, dans 60 % pour El Belhadji [179] 61,3 % pour Cochereau [180] et 64% pour Janati [181]. La bilatéralisation en cours de l'évolution apparaissait dans 13 à 33 % des cas [181 ; 179 ; 180].

Cette maladie (MB) représente 13 à 15% des étiologies des uvéites endogènes au Japon.

En France, selon Bodaghi, elle est incriminée dans 2,4% des étiologies des uvéites [182], et dans 1,7% des uvéites selon Nguyen [183].

Pour Khairallah [184], et d'après une étude réalisée dans le centre hospitalo-universitaire de Monastir, l'uvéite postérieure de la maladie de Behçet représentait 13,5% de toutes les uvéites postérieures, alors que la panuvéite de la maladie représentait 34,6% des uvéites totales.

Pour Sungur et al [185], l'uvéite antérieure est plus fréquente chez les enfants avant l'âge de dix ans alors que les panuvéites sont plus fréquentes après dix ans.

L'atteinte du segment postérieur sous forme d'uvéite postérieure ou de panuvéite est l'aspect le plus fréquent dans la maladie de Behçet, rapporté par toutes les séries de la littérature, et également dans notre étude (Tableau 9).

L'hypopion était le signe le plus évocateur, mais il n'est ni pathognomonique ni constant au cours de la MB. Sa fréquence est de 6 % environ [81], 13,7% dans

notre série, il est de 8% dans la série de Janati [177], de 6% pour Cochereau [180], 6,3% pour Belhadji [179], et de 12% pour Tugal-Tutkun [172].

En raison du caractère transitoire de l'hypopion, il peut facilement manquer et passer inaperçu surtout si le patient n'est pas vu au début de l'installation de l'uvéite.

L'uvéite antérieure sans hypopion présente les mêmes caractéristiques cliniques et évolutives que l'iritis récidivant à hypopion. Sa fréquence varie selon les auteurs entre 18 et 53%.

Dans notre série, l'uvéite antérieure isolée a été retrouvée fréquemment sous forme de Tyndall de la chambre antérieure avec une fréquence de 18,2%, de synéchies irido cristalliniens ainsi que de précipités retro cornéens dans 9,1% des cas.

La présence d'une hyalite et d'une vascularite rétinienne sont compatibles avec l'atteinte du segment postérieur.

Les foyers de chorioretinite ont été notés dans 4,5 % des cas dans notre série. Ils étaient retrouvés dans 15% des cas dans la série de Ouadghiri [197], dans 13% des cas pour Roussellie [186], 15% des cas pour Amraoui [189], 10% pour Bietti [19], Bensadoun 8,3% des cas [187], Belhadji 11 % [179] et Hamza 5,8% des cas [191].

En raison de leur caractère transitoire, et de la fréquence élevée du tyndall vitréen associé ne permettant pas leur visualisation à l'examen du fond d'oeil durant l'épisode inflammatoire, la proportion des yeux ayant une rétinite pourrait être plus élevée que celle décrite dans notre série et dans la littérature.

L'hyalite est de fréquence variable selon les auteurs : 100% pour Colvard [188], 76% pour Hamza [191], 60% pour Bensadoun [187], 18,6% pour Belhadji [179],

89% pour Tugal-Tutkun [172], et 77,3% pour Alami Bouchra [74], et 27,3% dans notre série.

Les vascularites rétiniennes sont dominées par l'atteinte veineuse et leur fréquence avoisine 32% dans la littérature [192] (Tableau 10).

Elles étaient observées dans 9,1% des cas chez nos malades. Les lésions artérielles sont plus rares, aucune n'a été notée dans notre série.

Les lésions vasculaires rétiniennes sont avant tout des lésions veineuses.

La périphlébite était présente dans 9,1% de la totalité des yeux étudiés. La périartérite isolée n'est pas retrouvée.

La neuropathie optique dans la MB se traduit par un oedème papillaire inflammatoire et ischémique. Son évolution se fait vers l'atrophie optique à long terme.

Tableau 10 : Prévalence de l'atteinte uvéale dans la littérature

- : chiffre non requis

Séries	N de cas	Atteinte oculaire (%)	Uvéite antérieure (%)	Uvéite postérieure (%)	Panuvéite (%)	Hypopion (%)	Vascularite (%)
Notre série	14	100	22,7	50	27,3	13,7	9,1
Hamza et al, [191]	24	100	-	52,08	33,3	-	10,4
Ouazzani et al [193]	123	100	-	-	72	-	51
El Belhadji et al [179]	520	80	30	45	37	6,3	32
Filali et al [165]	162	50,6	20,3	14,8	-	-	11,1
Benamour et al, [195]	316	72	32	-	-	-	28
Cochereau-Massin et al [198]	41	68	53	-	-	6	100
Omar A et al, [196]	36	97	97	-	14	-	86
D. Hazirolan et al, [197]	14	18,2	-	-	81,8	-	-
Ilknur Tugal-Tutkun et al, [194]	880	100	11	28,8	60,2	12	89
Daghfous [199]	41	85	-	10	70,7	21,9	-
Charradi [200]	48	100	18	36	34	-	-
Janati et al [177]	113	44,2	20	42	24	-	52
Alami Bouchra [71]	33	100	-	18,2	56,1	9,1	54,5
Zineb Jaja [86]	60	100	68	63	48	6,7	35

L'atteinte inflammatoire du nerf optique est rapportée dans les différentes séries de littérature. Elle peut même être révélatrice de la maladie.

Dans notre série, l'oedème papillaire était noté dans 9,1% des cas.

La fréquence de l'atteinte du nerf optique au cours de la maladie de Behçet est variable en fonction des auteurs (Tableau 10).

La maculopathie au cours de la maladie de Behçet est fréquente, observée dans 16 à 50 % selon les auteurs, elle est de 22,7% dans notre série.

Sa fréquence est sousestimée du fait des lésions oculaires associées qui gênent la visibilité du fond d'oeil. D'où l'intérêt d'évaluer l'atteinte maculaire en période de rémission.

Toutefois, l'exploration de la fonction rétinienne par l'ophtalmoscope à balayage laser est actuellement d'un grand intérêt puisqu'il permet d'évaluer l'acuité visuelle maculaire même en cas de troubles des milieux au moyen de tests psychophysiques.

La fréquence des différentes atteintes maculaires et papillaires varie selon les séries (Tableau 11).

Tableau 11 : Fréquence de la maculopathie et de l'atteinte papillaire selon les auteurs

Série	Œdème maculaire (%)	Trou maculaire(%)	Membrane epimaculaire(%)	Neuropathie optique(%)
Notre série	13,7	4,5	4,5	9,1
Tugal-Tutkun [172]	44,5	2,6	17	-
Ouazzani [193]	16	-	8	-
Alami Bouchra [74]	39,4	6,1	6,1	53
Colvard [188]	10,2	6,8	3,4	14
Zineb Jaja [86]	-	-	-	35

Les manifestations oculaires mineures (conjonctivite, kératite, épisclérite et sclérite) n'ont pas été retrouvées dans notre série. Elles occupent une fréquence de 5,4% dans la série d'Amraoui [189], de 7,8% pour Khammar [166], de 2,4% pour Ouadghiri [176], 3,5% pour Belhadji [179].

L'incidence de l'uclération conjonctivale varie de 0 à 2,6% selon une série japonaise [201].

3_ Les examens paracliniques :

L'angiographie à la fluorescéine permet de faire le bilan de l'atteinte rétinienne et de dépister des anomalies infra-cliniques.

Dans notre étude, cet examen a permis de révéler chez 5 patients : Une vascularite rétinienne occlusive dans 9,1% des yeux, des foyers chorio rétiens 13,7%, un oedème maculaire ainsi qu'un oedème papillaire dans 9,1%.

L'angiographie est également importante pour visualiser des zones d'ischémie rétinienne objectivées par des dilatations et des occlusions des capillaires rétiens(un malade), des zones d'hypoperfusion ou une néo-vascularisation pré-rétinienne(un patient), et ainsi l'orientation du laser, comme elle permet de surveiller l'évolution de l'atteinte rétinienne.

Cet examen clé, facile à réaliser [202], est donc particulièrement utile pour un diagnostic précoce et pour le suivi [203].

Aucun de nos patients n'a bénéficié d'une angiographie au vert d'indocyanine (ICG) vu sa non disponibilité au service et donc l'appréciation de l'atteinte choroïdienne reste limitée dans notre série puisque cette dernière offre la possibilité d'explorer et d'apprécier l'inflammation des vaisseaux de la choroïde et de la sclère [204].

Sur le plan imagerie, le RFI ou Retinal Function Imager est un nouveau procédé qui a donné un coup d'accélérateur sans précédent à la recherche sur les pathologies rétinienne. C'est un système d'imagerie rétinienne super performant, non effractive et multifonctionnel.

La nouvelle technologie de cet angiographe permet l'analyse de la circulation sanguine rétinienne sans injection de produit de contraste. Elle permet d'examiner à la fois les vaisseaux de la rétine et ceux de la choroïde.

Le Retinal Function Imager (RFI) permet de cartographier la rétine de façon si précise que les chercheurs pourront y observer le mouvement des globules rouges à travers les capillaires.

Il permet l'analyse du flux sanguin et de la vitesse de circulation dans les vaisseaux de la rétine.

À l'aide d'une caméra de fond d'oeil modifiée par un logiciel très performant, le RFI permettra l'observation de l'arbre vasculaire et de la fonction neuronale de la rétine. [205]

La tomographie par cohérence optique (OCT) permet à son tour une appréciation précise et détaillée de l'atteinte maculaire.

L'OCT a été réalisée chez 6 patients. Elle a objectivé la présence de maculopathies à type d'œdème maculaire (13,7%), de pseudo trou maculaire (4,5%), de membrane épimaculaire (4,5%), un œdème papillaire chez 2 patients et un décollement séreux de la rétine chez un malade.

Elle permet également d'apprécier la régression de l'OM sous traitement corticoïde [206].

III. Manifestations extra-ophtalmologiques

Dans notre série, l'atteinte cutanéomuqueuse est la plus fréquente des manifestations extra-ophtalmologiques, chose qui rejoint les autres séries (Tableau 12).

Tableau 12 : Fréquence des manifestations extra-ophtalmologiques selon les séries

Manifestations extra-oculaires	Notre série	Khammar [166]	Amraoui [189]	Filali-Ansari [165]	Alami-Bouchra [74]
Aptose buccale	100 %	100%	94%	96,9%	100%
Aptose génitale	71,4%	92,12%	70%	88,9%	78,8%
Pseudofolliculite	42,8%	84,25%	60%	55,6%	48,5%
Erythème noueux	7,2%	3,1%	9%	27,2%	9,1%
Céphalées	21,4%	-	17,6%	35,18%	12,1%
Atteinte articulaire (arthralgies)	14,3%	75%	40%	80,04%	27,3%
Thrombophlébite	21,4%	14,9%	11%	58,64%	6,1%

Ceci s'explique par le fait que l'atteinte cutanéomuqueuse est un critère majeur de diagnostic à rechercher systématiquement devant toute suspicion de maladie de Behçet.

L'atteinte vasculaire ayant touché 21,4 % des malades, ne sembleraient pas influencer la sévérité de l'atteinte oculaire, mais plutôt régressives après un traitement à base d'anticoagulants et une surveillance clinique.

L'atteinte articulaire était retrouvée chez 14,3% de nos patients.

Pour ce qui est de l'atteinte neurologique, certains auteurs [166,168] excluent les céphalées de l'atteinte neurologique, ce qui explique les différences notées. Dans notre série, les céphalées étaient présentes dans 21,4% des cas, et un syndrome d'hypertension intra crânien a été objectivé chez un malade.

Un enterobéhçet a été noté chez un de nos patients (7,1%).

Les autres manifestations (rénales, pulmonaires) ne sont pas retrouvées dans notre série, vu le faible échantillon de la série, et la prise en charge multidisciplinaire des malades.

VI. Traitement :

La prise en charge de l'uvéite au cours de cette maladie est actuellement mieux codifiée depuis les recommandations de L'EULAR.

L'objectif du traitement est :

Une résolution rapide de l'inflammation.

Prévenir les rechutes.

La conservation de la vision.

Actuellement, de nombreux auteurs [207,208] s'accordent sur l'intérêt d'utiliser rapidement les immunosuppresseurs, soit d'emblée soit en fonction de la gravité ou de la bilatéralité des lésions.

Les différents traitements utilisés ne sont pas dénués d'effets secondaires notamment oculaires et le risque de rechute après arrêt total ou ponctuel des traitements est important.

Dans notre étude, le coût élevé des traitements, le retard de consultation et donc de prise en charge précoce de l'atteinte oculaire, aggravent le pronostic.

En pratique, l'inflammation oculaire antérieure requiert la mise en route urgente d'un traitement, afin de prévenir la répétition des poussées responsables de complications oculaires (synéchies iridocristalliniennes, glaucome, ...).

La prise en charge repose sur un traitement local à base de corticoïdes en collyre, pommade ou en injections sous conjonctivales (beaucoup plus efficaces et moins dangereuses que les injections latérobulbaires), et de cycloplégique (atropine) associé à une corticothérapie par voie générale si atteinte postérieure ou atteinte antérieure résistante au traitement local [79]. Lorsqu'il existe des signes de gravité (hypopion, hyalite, vascularite rétinienne), l'administration de la corticoïde en bolus, relayée par une corticothérapie orale s'impose.

Les immunosuppresseurs facilitent le sevrage cortisonique, mais ne doivent pas être employés seuls, en raison de leur latence d'action (leur association avec la corticothérapie s'impose). Leur prescription est légitime quand une récupération fonctionnelle est envisageable et qu'un suivi régulier est possible.

De nombreux immunosuppresseurs ont démontré leur efficacité [207,208].

Le choix des immunosuppresseurs dans notre contexte se base sur l'efficacité du traitement, son accessibilité, son coût, et la possibilité d'assurer un suivi régulier aux malades pour lesquels il va être prescrit.

L'indication d'un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur a été posée chez 71,4% de nos malades, les traitements utilisés sont le Cyclophosphamide, l'Azathioprine et l'Infliximab.

Le Cyclophosphamide (Endoxan®) a été prescrit dans 57,1% des cas sous forme de bolus de 400 mg/m² en 6 cures, à J0-J15-J30-J60-J90 et J120, avec des cures trimestrielles.

La survenue d'effets indésirables a imposé l'arrêt de l'Endoxan® dans un cas et le recours à l'Imurel.

L'Azathioprine (Imurel®) était utilisé seul chez 1 seul patient et en relais à l'Endoxan® dans 3 cas (21,4%). Il a été bien toléré par nos malades et a permis une amélioration de l'acuité visuelle ou du moins sa stabilisation sans effets secondaires notables.

L'Infliximab (Remicade®) a été utilisé dans 21,4 % des cas (3 malades), à la dose de 5 mg/kg en perfusion lente, suivi par des perfusions supplémentaires aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines. Réservé pour les formes inflammatoires sévères, en association avec un traitement maximal (IS plus corticoïde) ou après échec du traitement immunosuppresseur, et permet d'espacer les rechutes oculaires.

Le chlorambucil, historiquement le plus utilisé, doit à notre avis être actuellement abandonné en raison de ses effets oncogènes et de la possibilité d'utiliser d'autres immunosuppresseurs aussi efficaces et moins dangereux à long terme [209].

Les bolus de cyclophosphamide sont actifs sur l'atteinte oculaire, neurologique et vasculaire, la dose utilisée est de 600 à 1000 mg/bolus par mois [210].

Dans une série française de 17 patients présentant une atteinte oculaire sévère et/ou neurologique centrale de la MB traités par cyclophosphamide (moyenne de dix injections à la dose moyenne de 922 ± 127 mg), la tolérance était satisfaisante et l'AV s'est améliorée dans 12 des 22 yeux ayant des lésions actives. Les signes inflammatoires ont disparu dans tous les cas et les doses de corticoïdes ont pu être significativement réduites [211].

L'azathioprine à la dose de 2,5 mg/kg par jour réduit le développement de nouvelles atteintes oculaires et la fréquence de leur poussée [208].

Yazici et al, dans une étude contrôlée comparant l'azathioprine (2,5mg/kg par jour) à un traitement placebo en association à la corticothérapie chez 73 patients ayant une MB (groupe1) [n = 25] sans atteinte oculaire et (groupe2) [n = 48] avec atteinte oculaire [208], ont montré que l'azathioprine était supérieur au placebo dans la prévention de l'apparition d'une atteinte oculaire (1 vs 8 ; p < 0,01). Dans le groupe 2, les patients recevant l'azathioprine ont eu moins d'épisodes d'uvéite à hypopion et moins de bilatéralisation des lésions oculaires (p < 0,001).

Aucun effet secondaire sévère n'a été signalé [208]. Le suivi à long terme de ces patients a montré que la survenue d'une baisse d'AV sévère ou d'une cécité étaient significativement plus fréquentes dans le groupe ayant reçu initialement le placebo [208].

La ciclosporine A dans le traitement de l'uvéite a également fait l'objet de nombreuses études [211,208]. Nussenblatt et al, ont montré qu'elle pouvait être efficace en cas d'uvéites réfractaires à une première ligne d'immunosuppresseurs et

de corticoïdes [89]. Masuda et al. ont montré sa supériorité par rapport à la colchicine dans la MB [211].

Une étude contrôlée a comparé la ciclosporine au cyclophosphamide chez 23 patients atteints d'une MB et présentant une uvéite. À six mois, l'amélioration visuelle était supérieure dans le groupe ciclosporine mais elle n'est pas maintenue à 12 mois. À la dose initiale de 5mg/kg par jour, la ciclosporine a également été étudiée dans deux études ouvertes chez 52 et 12 patients porteurs d'une uvéite réfractaire à la corticothérapie.

Dans l'étude d'Ozdal et al, l'acuité visuelle s'est améliorée dans 30 % des cas ; elle s'est détériorée dans 30 % des cas et s'est stabilisée dans 40 % des cas [198]. La ciclosporine a dû être arrêtée dans 17 % des cas en raison d'effets secondaires.

Dans l'étude de Sullu et al, l'AV est restée stable dans 54 % des cas et s'est améliorée dans 8 % des yeux [212]. Elle pourrait augmenter l'expression neurologique de la MB [213].

Le tacrolimus (FK 506) possède une activité similaire à celle de la ciclosporine A, voire supérieure [214-212].

Plus récemment, le tacrolimus (FK506) a été étudié dans des uvéites réfractaires déjà multitraitées [215]. Dans l'étude multicentrique ouverte de Sakane et al, les effets ont été favorables dans 75 % des cas avec cependant une toxicité, dose-dépendante, rénale (28.3 %) neurologique (22.6%) et digestive (20.8%) [215].

Murphy et al. ont mené une étude contrôlée comparant le tacrolimus (0.03 à 0.08 mg/kg par jour) à la ciclosporine (2.5 à 5mg/kg par jour) chez 37 patients présentant une uvéite postérieure ou intermédiaire corticorésistante de causes diverses (MB, sarcoïdose, ophtalmie sympathique, uvéite idiopathique) [216]. L'efficacité était équivalente: 68 % des patients traités par tacrolimus et 67% de ceux

traités par ciclosporine ont répondu mais avec une fréquence d'effets secondaires supérieure dans le groupe traité par ciclosporine conduisant à l'arrêt du traitement chez deux patients traités par ciclosporine et un traité par tacrolimus.

L'interféron est utilisé depuis plusieurs années dans la MB [217]. C'est Alpsoy et al qui ont initialement testé l'interféron- α à la dose de six millions d'unités trois fois par semaine contre placebo chez 50 patients atteints de MB avec une diminution significative de l'aphtose et une diminution de la fréquence et de la sévérité des poussées oculaires chez cinq des six patients traités par interféron vs trois traités par placebo [218].

Ces résultats très intéressants ont été confirmés dans plusieurs études ouvertes [219-220]. Trois séries récentes, de 50, 44 et 32 patients avec MB et uvéites sévères réfractaires et/ou récidivantes sous corticoïdes et immunosuppresseurs notaient 90% d'efficacité sous interféron- α [219-220] (six millions UI/j [221,222] et trois millions UI trois fois par semaine [219]).

Des rechutes sous traitement ont été observées dans 20 à 30% des cas [219,220]. Les doses de corticoïdes ont pu être diminuées de 20.5 à 7mg/j ($p < 0,0001$) [100].

Ce traitement semble suspensif car des rechutes à l'arrêt étaient notées dans plus de 60% des cas. Aux posologies de trois millions UI trois fois par semaine, aucun arrêt pour intolérance n'était observé et 53% des patients ont présenté un syndrome pseudogrippal, 19% une leucopénie et 10% une dépression [219].

Les anti-TNF représentent une alternative thérapeutique séduisante dans la MB.

L'infliximab est un anticorps monoclonal de type IgG dirigé contre le TNF- α dont l'action anti-inflammatoire est reconnue dans la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde.

Son activité au cours de la MB résistante aux traitements classiques est de plus en plus rapportée [223-224].

Il permet un contrôle rapide de l'inflammation oculaire, ce qui diminue le risque de développement des lésions irréversibles. Il est utilisé par voie intraveineuse à la dose de 5 mg/kg par cure.

Niccoli et al. ont rapporté 12 patients présentant une uvéite postérieure réfractaire à au moins un immunosuppresseur (azathioprine, ciclosporine, méthotrexate et/ou cyclophosphamide) [224].

Neuf des 12 patients (75 %) ont obtenu une amélioration significative de l'inflammation oculaire après la première injection d'infliximab (5 mg/kg) associée à la prednisone à la dose de 1mg/kg par jour. Les corticoïdes ont été interrompus après 22 semaines de traitement chez ces neuf patients. À la 24^{eme} semaine, 7 des 9 répondeurs (78%) étaient toujours en rémission.

Tugal-Tutkun et al [220] ont rapporté 13 patients présentant au moins deux épisodes d'uvéite postérieure et/ou vascularite rétinienne malgré un traitement associant corticoïdes, azathioprine et ciclosporine. Sous infliximab (5mg/kg) administré à S0, S2, S6, et S14 en association aux corticoïdes et à l'azathioprine quatre patients (30,8%) n'ont présenté aucune poussée d'uvéite. La tolérance était bonne dans ces deux études sans aucun effet secondaire sévère.

Dans notre série, on a utilisé l'infliximab chez 3 patients présentant une uvéite postérieure et totale réfractaire aux immunosuppresseurs, on a eu une bonne

amélioration de l'AV suite à la 1^{ère} injection intravéineuse, et aucune rechute n'a été notée jusqu' à présent.

Tognonetal.a également rapporté sept cas d'uvéite postérieure réfractaire aux immunosuppresseurs traités par infliximab (5mg/kg à S0, S2 et S4 puis tous les six à huit semaines) et faible dose de prednisone, azathioprine ou méthotrexate [225].

Avec 23 mois de suivi, le nombre de rechutes était de six comparé aux 21 poussées avant infliximab. L'acuité visuelle a été améliorée chez quatre patients et stabilisée dans neuf cas. Les doses de corticoïdes et d'immunosuppresseurs ont pu être diminuées sous infliximab mais des rechutes oculaires étaient notées à l'arrêt des anti-TNF ou lorsque l'intervalle entre les perfusions dépassait huit semaines, soulignant le caractère suspensif de ce traitement.

La colchicine à raison de 1 à 2mg /j est systématiquement prescrite comme traitement des manifestations cutanéomuqueuses. Elle n'est pas particulièrement efficace dans les formes oculaires [225], mais est considérée protectrice dans certaines études dans les formes neurologiques.

Concernant, la stratégie thérapeutique de l'atteinte oculaire postérieure au cours de la MB, le traitement à la phase initiale est basé sur la corticothérapie à forte dose (bolus de méthylprednisone puis relais par prednisone orale) puis le traitement immunosuppresseur. Les traitements immunosuppresseurs préviennent les rechutes et facilitent le sevrage cortisonique mais ne doivent pas être employés seuls notamment du fait de leur latence d'action.

Leur prescription est légitime quand une récupération fonctionnelle est envisageable et qu'un suivi régulier est possible. Mis à part l'azathioprine, ils contreindiquent la grossesse et un stockage séminal est nécessaire lorsque le patient le souhaite.

Dans les formes sévères avec vascularite rétinienne mettant en jeu le pronostic oculaire à court terme, on peut utiliser soit le cyclophosphamide (en bolus intraveineux mensuels : 750mg à 1 g), soit l'infliximab, aux doses initiales de 5mg/kg qui semble supérieur à l'éta nercept (anti TNF α) [226] et qui a un délai d'action rapide. L'infliximab impose une surveillance étroite vis-à-vis du risque infectieux, notamment tuberculeux. L'azathioprine (2,5 mg/kg par jour) et/ou l'interféron alpha (trois millions UI trois fois par semaine sous-cutané) ont également une efficacité démontrée et sont généralement bien tolérés.

Le traitement d'une éventuelle infection responsable de la rechute et des poussées des uvéites a été préconisé.

Notre conduite à tenir thérapeutique était similaire à ce qui est décrit dans la littérature.

V. EVOLUTION COMPLICATION :

1- Evolution :

L'uvéite au cours de la MB est le plus souvent unilatérale initialement. Cependant, la bi-latéralisation des lésions semble inéluctable en l'absence de traitement et survient dans les deux à trois premières années après le début de la maladie.

La bilatéralisation au cours de l'évolution a été notée dans 13% des cas pour Cochereau-Massin [198], 20% pour Janati [177], 33 % pour Belhadji [179].

Dans notre série, la bilatéralisation est survenue dans 14,3 % des cas. Ce faible taux pourrait être lié au fait que la fréquence des formes d'emblée bilatérales au moment du diagnostic était élevée (63,6%) vu le retard de consultation des patients,

aussi ca pourrait être expliqué par certains malades qui ont été perdus de vue après un an et que le suivi de l'uvéite n'a pu être établi.

Pour Tugal-Tutkan, qui a étudié l'uvéite de la maladie de Behçet chez 880 patients turcs, l'atteinte oculaire est restée unilatérale au cours du suivi (de plus de cinq ans) pour environ le 1/3 des patients, ce qui suggère pour lui qu'au moins chez certains patients, l'atteinte oculaire peut rester unilatérale [172].

2- Complications :

Les complications oculaires de la maladie de Behçet aussi bien du segment antérieur que du segment postérieur ont été notées dans les différentes séries de littérature. Elles sont secondaires aux poussées inflammatoires, à l'évolutivité des lésions, au traitement anti-inflammatoire.

- La cataracte

La cataracte du Behçet oculaire représente 20% de toutes les cataractes dans le nord du Maroc [227], Elle constitue un obstacle dans la surveillance de l'acuité visuelle et du segment postérieur.

Dans notre série, nous avons retrouvé 2 cataractes secondaires aux poussées répétées des uvéites et à la corticothérapie.

Il s'agissait le plus souvent d'une cataracte sous capsulaire postérieure.

La fréquence de la cataracte au cours du Behçet a été rapportée dans les différentes séries de la littérature, et elle est représentée dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Fréquence de la cataracte du Behçet dans la littérature

SERIES	Fréquence de la cataracte
Notre série	9,1%
Filali-Ansary [165]	9,75%
Janati [177]	12%
Benchekroun [228]	18,5%
Cochereau-Massin [198]	21%
Tugal-Tutkan [172]	38,5%

- Le glaucome

Un glaucome (secondaire aux poussées d'uvéites de la maladie de Behçet ou en rapport avec l'emploi des corticoïdes, ou néovasculaire) est rapporté dans les différentes séries de littérature : 2,4% pour Filali-Ansary [165], 10% pour Belhadji [179], 13% pour Cochereau-Massin [198], de 13,7% dans notre série.

- Autres complications

Le décollement de rétine a été rapporté dans 6% par Belhadji [179], 1,3% par Tugal-Tutkan [172], et dans 4,5% dans notre série.

VI. Le pronostic :

En l'absence de traitement et de mauvaise observance, le pronostic oculaire de la maladie de Behçet est très mauvais.

Shikano [229] ayant mené une étude statistique dans une institution nationale d'aveugles, a noté que 7% des cécités sont secondaires à une atteinte oculaire de la maladie de behçet.

La cécité est rapportée dans les différentes séries de littérature (Tableau14).

L'évolution des lésions a abouti dans notre série à une cécité dans 22,7% des yeux, l'acuité visuelle était $< 1/10$. Elle était bilatérale chez un patient et unilatérale chez 3 malades.

Janati [177] a noté 12% de cécité bilatérale, Belhadji a rapporté un taux de cécité bilatérale de 2,2%, et de cécité unilatérale de 5% [179].

Ceci s'explique par le fait que nos malades présentaient des lésions initiales avancées, et que l'aggravation des lésions oculaires sous traitement

(Immunosuppreur en particulier) notée dans 9,1% des yeux est mise sous le compte du génie évolutif propre de la maladie.

Différents auteurs ont essayé de préciser le délai à partir duquel la cécité survient au cours de la maladie de Behçet.

Tugal-tutkun [172], le risque de cécité augmente progressivement atteignant 25% à 10 ans, puis demeure constant par la suite.

Dans notre série, nous n'avons pas pu déterminer le délai à partir duquel survient la cécité, vu la prise en charge multidisciplinaire des patients.

Pour Mamo [230], la cécité survient dans un délai moyen de 3,36 ans après le début de l'atteinte oculaire.

Mishima et al [231] ont noté que plus de 50% des malades japonais porteurs de la maladie de Behçet ont une acuité visuelle $\leq 1/10$ après 5 ans d'évolution.

Tableau 14 : Fréquence de la cécité au cours de la maladie de Behçet dans la littérature

Série	Cécité % des patients
Notre série	22,7
Filali-Ansary [165]	15,85
Khammar [166]	32,5
Benamour [168]	27,6
Cochereau-Massin [198]	16
Tugal-Tutkun [172]	28,8

CONCLUSION

La connaissance et la prise en charge de la maladie de Behçet ont beaucoup évolué durant ces vingt dernières années avec, notamment, la mise à disposition de nouvelles thérapeutiques, en l'occurrence les anti-TNF α .

Des progrès restent à faire dans la compréhension de la physiopathologie, le développement de thérapeutiques spécifiques de cette affection, afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

L'enjeu fonctionnel majeur de cette affection concerne une collaboration étroite entre l'interniste et l'ophtalmologiste, pour la préservation du pronostic visuel qui reste fortement menacé dans les cas de panuvéites réfractaires.

Plus généralement, des études contrôlées randomisées sont requises pour établir une stratégie thérapeutique adaptée à chaque patient selon la sévérité et le type de l'uvéite.

En effet, pour la grande majorité des moyens thérapeutiques disponibles, il manque des données solides établissant leurs bénéfices comparatifs, les résultats obtenus à leur prescription étant souvent discordants.

Il existe notamment une nécessité d'évaluer les injections de corticoïdes intraoculaires dans la maladie de Behçet, notamment dans le long terme.

Les anti-TNF α semblent ouvrir une voie très prometteuse dans la prise en charge globale de cette affection, mais plusieurs questions restent en suspens : Quelle est la dose optimale ? À quelle fréquence doit être administré le traitement ? Quels immunosuppresseurs doivent leur être préférentiellement associés ? Quelle molécule doit être choisie et pour quelles indications spécifiques ? Doivent-ils être utilisés préférentiellement en traitement d'attaque ? En traitement d'entretien ?

Il semblerait que les autres voies de recherche devraient en priorité cibler certaines cytokines inflammatoires (anticorps ou molécules anti-IL-8, IL-4, IL-6, IL-1, IL-10 et IL-11), l'antigène S, le NO, l'ET-1 ou le VEGF.

Enfin, des programmes nationaux fondés sur une réelle volonté politique doivent encore soutenir les efforts déjà lourdement consentis par les associations de patients qui, malgré leur remarquable dynamisme, se sentent encore démunies et défavorisées par ce statut de maladie rare.

RESUME

Introduction :

La maladie de Behçet est une vascularite multi systémique, occlusive, de pathogénie inconnue, particulièrement prévalente dans les pays du bassin méditerranéen.

L'uvéite représente l'un des critères majeurs de cette Affection, se définit par une inflammation endoculaire intéressant le tractus uvéal, tunique intermédiaire de l'œil, qui peut être de localisation antérieure, postérieure ou totale (panuvéite).

L'objectif de ce travail est d'évaluer nos pratiques à travers la description des différents aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs chez nos patients.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive menée au service de Médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail (Meknès, Maroc), sur une période de 5 ans allant de janvier 2010 à décembre 2014.

Résultats :

L'étude a inclut 09 hommes, 04 femmes, et une fillette. L'âge moyen était de 35,7 ans avec des extrêmes allant de 12 ans à 60 ans.

Les formes postérieures et totales étaient les plus fréquentes.

Conclusion :

La prise en charge de l'uvéite au cours de la maladie de Behçet est actuellement mieux codifiée depuis les recommandations de L'EULAR.

Elle est basée sur la corticothérapie et les immunosuppresseurs qui ont largement contribué à l'amélioration du pronostic visuel.

La biothérapie constitue une avancée significative dans le traitement des formes sévères et réfractaires aux thérapeutiques conventionnelles.

Mots clés : Maladie de Behcet- Uvéite- Biothérapie- Cécité.

ABSTRACT

Introduction:

Behcet's disease is an obstructive systemic vasculitis, of unknown pathogenesis, particularly prevalent in Mediterranean countries.

Uveitis is one of the major criteria for this disorder and is defined by an intraocular inflammation interesting uveal tract, middle tunic of the eye, which can be anterior, posterior or total localization (panuveitis).

The objective of this study is to evaluate our practices through the description of the different patients' epidemiological, clinical, therapeutic and evolutionary aspects.

Materials and Methods:

This is a retrospective and descriptive study in the internal medicine department of the Moulay Ismail Military hospital (Meknes, Morocco) over a 5 year period from January 2010 to December 2014.

Results:

Under consideration included 9 men, 4 women and one girl. The average age was 35,7 years, ranging from 12 to 60 years old. The posterior and total forms were the most frequent.

Conclusion:

The treatment of uveitis in Behçet's disease is now better consolidated since the recommendations of EULAR.

It is based on corticosteroids and immunosuppressants which have largely contributed to the improvement of the visual prognosis.

Biotherapy is a significant advance in the treatment of the severe and refractory forms to conventional therapies.

Keywords: Behçet's disease- uveitis- Biotherapy- blindness.

مطنى

المقدمة:

هن " بهجت" هوا لتهب الأوعية للموئلتمتعدا لانسدادى مجهول الموضية، الذى يغنا نتشرا على جها لخصو فى دول حضل بحر الأظلمتوسط. ويشكل التهب العينية أهدا لمعايول رئيسية لهذا المرض، ويغنا لتهب داخل العين بما لتحديد لتهب السقولة لوسطى من لعين والذى من الممكن أن يكون لها با لملياً أو لفيها أوتها باك ليا (التهب العينية الشمل).

الهدف:

تهف هذا لدراسة لتي قيدي تم طيقا لنا لعملية من خلال تحديد الخصائص السوروية الأوجاله بائية والعلاجية لمالية لتهب العينية ببطداء " بهجت".

لأدوت والطق:

هي دراسة وصفية أثورجعي تم فى قسم الأطلل داخلية لمستش فى لعسكري مولاي إسماعيل بمدينة كنس- المغرب- لعل فوقة لرميلة ممددة من شهرين أو عام 2010 م حتى شهر جنو ومن عام 2014 م.

النتائج:

شملنا لدراسة 9 رجال و 4 نساء فتا وقاددة وكان لمتوسط العوري 35,7 عللأ فنك العورية اللتتقوا و بين 12 سنة و 60 مدهة هو كاتتش كالتهب العينية لولي لكاللأ كوشيوعا.

الخلاصة:

يعد علاج التهب العينية ناء لإصابة بهجت " بهجت" أفضل تعديلام نذ توصيك "أولار". ووتكو أساسا على أدوية كورتون ووتو بطنك المنة لتي سلعت إلى حدك بو فى تحسين البصوتش كل لعلاجك لحيوية قنمما لحوظا فى علاج لنواتل العداد لهذا المرض والحالات لتي لا تستجيب للعلاج قليدي.

الكلمات للمصوية: داء بهجت- التهب العينية- لعلاجك لحيوية- لعسى.

REFERENCES

- [1] Shimizu T. [Behcet's syndrome - Lists of clinical and epidemical statistics]. *Nippon Rinsho* 1974, 32 No Spec.: 2093-2102.
- [2] Kural-Seyahi E *et al.* The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)* 2003, 82: 60-76.
- [3] Zouboulis CC, Keitel W. A historical review of early descriptions of Adamantiades-Behcet's disease. *J Invest Dermatol* 2002, 119: 201- 205.
- [4] Nussenblatt RB. The natural history of uveitis. *Int Ophthalmol*. 1990 Oct; 14(5-6):303_8.
- [5] Mercanti A, Parolini B, Bonora A, Lequaglie Q, Tomazzoli L. Epidemiology of endogenous uveitis in north-eastern Italy. Analysis of 655 new cases. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001 Feb; 79(1):64_8.
- [6] De Smet MD, Taylor SRJ, Bodaghi B, Miserocchi E, Murray PI, Pleyer U, *et al.* Understanding uveitis: the impact of research on visual outcomes. *Prog Retin Eye Res*. 2011 Nov; 30(6):452_70.
- [7] J.-P. Zuber P.-A. Bart A. Leimgruber F. Spertini *Rev Med Suisse* 2008; 4: 1045-54.
- [8] Adamantiades B. Sur un cas d'iritis à hypopion récidivant *Ann. Ocul.*1931;168:271-8.
- [9] Abdou NI, Schumacher HR, Colman RW *et al.*
Behçet disease: possible role of secretory component deficiency, synovial inclusions and fibrinolytic abnormality in the various manifestations of the disease. *J Lab Clin Med* 1978; 91: 409-422.
- [10] Behcet H, Matteson EL. On relapsing, aphthous ulcers of the mouth, eye and genitalia caused by a virus. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 4: 2-5.
- [11] Behçet H, Über rezidivierende, aphtöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und den Genitalien *Dermatol Wochenschr.*1937; 105:1152-7.
- [12] International study Group for Behçet's disease, criteria for the diagnosis of Behçet's disease, *Lancet* 1990; 335:1078-80.

- [13] Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR, Behçet's disease from Hippocrates to the third millennium Brit J Ophthalmol.2003; 87(9):1175-83.
- [14] Feigenbaum A, Description of Behçet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. Brit J Ophthalmol.1956; 40:355-7.
- [15] Y.POULIQUEN, précis d'ophtalmologie, Masson 1984.
- [16] NETTER F.H. Atlas d'anatomie humaine. Elsevier Masson Paris, 2007.
- [17] Atlas de poche en couleurs Ophtalmologie, Gerhard K. Lang, Edition Maloine 2002.
- [18] SENECHALE G, BERTRAUND JJ, MICHEZE. Anatomie de globe oculaire et des annexes de l'œil, anatomopathologie. Cahier de l'infirmière, Masson 3^{ème} édition 1982.
- [19] GAIN. P ; THURET. G. Anatomie Et Physiologie de l'œil. Chapitre I ; Faculté de médecine de Saint-Etienne. Université Jean Monnet.
- [20] Coupe sagittal du segment antérieur de l'œil : http://s2.emonsite.com/2010/01/09/04_OEil.png (210x416- 195ko - png - s2.emonsite.com/2010/01/09/04_OEil.png).
- [21] HULLO A. Anatomie de la sclérotique. Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris), ophtalmologie (21-003-A-30), 2001; 16 p.
- [22] WEATER P R, YOUNG B, HEATH W J. Histologie fonctionnelle. De Boeck et Larcier Belgium, 2004.
- [23] ROULEAU C. Cour d'histologie des organes des sens, 2ème cycle -PCEM2-MB4, Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes, 2008.
- [24] H .SARAUX, C .LEMASSON, H.OFFRET, G.RENARD, Anatomie et histologie de l'œil 1982, 117-154.
- [25] A Ducasse, Anatomie et physiologie de l'iris. Encycl Med Chir (Elsevier Paris), Ophtalmol. 21-024-A-10, 2002.
- [26] F.BEHAR-COHEN, L.KOWALCZUK, N.KELLER et al. Anatomie de la rétine. Encycl Med Chir (Elsevier Paris), Ophtalmol.2009, 21-003-C-40.
- [27] A.BOUCHET, J.CUILLERET. Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle. Le système nerveux central, la face, la tête, et les organes des sens. SIMEP 2ème édition 1991.

- [28] POULIQUEN Y., Précis d'ophtalmologie. 2^{ème} Ed
Paris: Edition Masson; 2001, 637p.
- [29] Mason RM, Barnes CG . Behçet's syndrome with arthritis. Ann Rheum Dis 1969; 28: 95-103.
- [30] Ohno S, Ohguchi M, Hirose S et al. Close association of HLA B 51 with Behçet 's disease. Arch Ophtalmol 1982; 100 : 1455-1458.
- [31] Mizuki N, Ota M, Yabuki K et al. HLA class I genotyping including HLA B51 allele typing in the Iranian patients with Behçet's disease. Tissue Antigens 2001 ; 57: 457-462.
- [32] Llabress M. Etude génétique de la maladie de Behçet, à propos de 40 malades [thèse]. Université Montpellier I: Juin 1999.
- [33] Choukri F, Chakib A, Himmich H et al. HLA B51 and B15 alleles confer predisposition to Behçet's disease in Moroccan patients. Hum Immunol 2001, 62:108-185.
- [34] Atouf O, Benbouazza K, Brick C et al. HLA Polymorphism and early rheumatoid arthritis in Moroccan population. Joint Bone Spine 2008; 75 : 554-558.
- [35] Ohno S, Aoki K, Sugiura S et al. HLA Bw51 and Behçet's disease. Lancet 1973; 2:1383-1384.
- [36] Farhad S, Dina E, Ali A Z et al. Familial mediterranean in northwest of Iran. Scand J Rheumatol 2005; 34: 56-58.
- [37] Choukri F, Chakib A, Himmich H et al. HLAB phenotpe modifies the course of Behcet's disease in Moroccan patients. Tissue Antigens 2003 ; 61:92-96.
- [38] Brézin A. Examen clinique et exploration complémentaires en présence d'une uvéite, éléments d'orientation diagnostique. EMC ophtalmologie : 21-220-A-20 :1998 : 15.
- [39] Brézin AP, Massin P, Boudin M et al. Acuite postérieur multifocal placoid pigment epitheliopathy after hepatitis B vaccine. Arch Ophtalmol 1995; 113 : 297-300.

- [40] Eglin RP, Lehner T, Subak Shoupe JH et al. Detection of RNA complementary to herpes simplex virus in monocuclear cells from patients with Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers. *Lancet* 1982; 2: 1356-1361.
- [41] Mizushima Y. Skin hypersensitivity to streptococcal antigens and induction of systemic symptoms by the antigens in Behçet's disease a multicentre study. *J Rheumatol* 1989; 16 : 506-511.
- [42] Lehner T. Association between the 65-kilodalton heat shock protein, *Streptococcus sanguis*, and the corresponding antibodies in Behçet's syndrome. *Infect Immun* 1991; 59: 1434-1441.
- [43] Verity DH, Marr JE, Ohno S et al. Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 1999;54:213-20.
- [44] Batioglu F. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations in ocular Behçet disease. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81: 283-285.
- [45] Houman MH, Bel Feki N. Physiopathologie de la maladie de Behcet. *Rev Med Interne* 4671 (2013).
- [46] G. Renier / *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 48 (2008) 303-313.
- [47] Binisti P Oeil et maladie de Behçet. *Rev Prat* 1999 ; 49 : 1999-2003.
- [48] Charteris DG, Champ C, Rosenthal AR, Lightman SL Behçet's disease: activated T lymphocytes in retinal perivasculitis. *Br J Ophthalmol* 1992 ; 76 : 499-501.
- [49] George RK, Chan CC, Whitcup SM, Nussenblatt RB Ocular immunopathology of Behçet's disease. *Surv Ophthalmol* 1997 ; 42 : 157-162.
- [50] Mishima S, Masuda K, Izawa Y, Mochizuki M, Namba K The eighth Frederick H Verhoeff Lecture. presented by Saiichi Mishima, MD. Behçet's disease in Japan: ophthalmologic aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979 ; 77 : 225-279.
- [51] Yamashita N Hyperactivity of neutrophils and abnormal T cell homeostasis: a new insight for pathogenesis of Behçet's disease. *Intern Rev Immunol* 1997; 14: 11-19.

- [52] Kaneko S, Suzuki N, Yamashita N, Nagafuchi H, Nakajima T, Wakisaka S , et al. Characterization of T cells specific for an epitope of human 60-kD heat shock protein (hsp) in patients with Behçet's disease (BD) in Japan. *Clin Exp Immunol* 1997 ; 108 : 204-212 72.
- [53] Tohme A, El-Khoury I, Ghayad La maladie de Behçet. Facteurs génétiques, aspects immunologiques et nouveautés thérapeutiques. *Presse Méd* 1999 ; 28 : 1080-108.
- [54] Laabioui R., Le profil épidémiologique des uvéites, Thèse de doctorat en médecine. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès, 2010, 278p.
- [55] A. Mahr, C. Maldini,
La Revue de médecine interne 35 (2014) 81–89.
- [56] Salvarani C, Pipitone N, Catanoso MG, Cimino L, Tumiatei B, Macchioni P, et al. Epidemiology and clinical course of Behçet's disease in the Reggio Emilia area of Northern Italy: a seventeen-year population-based study. *Arthritis Rheum* 2007; 57:171–8.
- [57] Mohammad A, Mandl T, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence, prevalence and clinical characteristics of Behçet's disease in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:304–10.
- [58] Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM. Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2009; 61:600–4.
- [59] Deligny C, Antonio L, Garnery B, Merle H, Numeric P, Signate A, et al. Épidémiologie et description à base de population de la maladie de Behçet en Martinique. *Rev Med Interne* 2012;33(Suppl. 1):S90.
- [60] Ambresin A, Tran T, Spertini F, Herbort C. Behçet's disease in Western Switzerland: epidemiology and analysis of ocular involvement. *Ocul Immunol Inflamm* 2002; 10:53–63.
- [61] Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Branas F, Lopez-Lazaro L, Olivieri I. Epidemiologic and clinical aspects of Behçet's disease in a defined area of Northwestern Spain, 1988–1997. *J Rheumatol* 2000; 27:703–7.

- [62] Kone-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, Shafae N, Ozen S, Ozdogan H, et al. Clinical features of Behcet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr* 1998; 132:721-5.
- [63] Fujikawa S, Suemitsu T. Behcet disease in children: a nationwide retrospective survey in Japan. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39:285-9.
- [64] Bang DS, Oh SH, Lee KH, Lee ES, Lee SN. Influence of sex on patients with Behcet's disease in Korea. *J Korean Med Sci* 2003; 18:231-5.
- [65] Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. *Int J Dermatol* 2003; 42:346-51.
- [66] Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine* 2003;82:60-76.
- [67] Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K, Le Thi Huong D, Amoura Z, Resche-Rigon M, et al. Mortality in Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 2010;62:2806-12.
- [68] Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M, et al. The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013.
- [69] BLOCH-MICHEL E, NUSSENBLATT RB. International Uveitis Study Group. Recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 1987 ; 103 : 234-35.
- [70] Brézin A et coauteurs. Les uvéites: Rapport SFO, Masson 2010.
- [71] Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, Hannouche D, Fardeau C, Papo T, et al. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)*. 2001 Jul;80(4):263-70.
- [72] H. Zeghidi et al. /Les manifestations oculaires de la maladie de Behçet, Ocular manifestations in Behçet's disease. *La Revue de médecine interne* 35 (2014) 97-102.

- [73] Laabioui R., Le profil épidémiologique des uvéites, Thèse de doctorat en médecine. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès, 2010,278p.
- [74] Alami Bouchra, Les manifestations ophtalmologiques au cours de la maladie de behçet, Thèse de doctorat en médecine. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès, N° 042/2011.
- [75] Gritz, D. « L'incidence et la prévalence des uvéites en Californie du Nord ».Ophtalmologie. 2004 ; 111 (3): 491-500.
- [76] Dr Florian Tchaplyguine, Pr Philippe Gain, Faculté de médecine de Saint Etienne. Université Jean Monnet 2003.
- [77] Charradi Hind, L'atteinte oculaire de la maladie de Behçet : aspects évolutifs et difficultés thérapeutiques. Thèse de Doctorat en Médecine, Faculté de Médecine et de pharmacie de Rabat, 2007, p 157.
- [78] Daghfous MT, Ammar A, Kamoun M, Triki F, Aspects cliniques et évolution de la maladie d'Adamantiades Behçet en Tunisie. A propos de 41 cas. J Fr Ophtalmol.1980;3(8-9) :463-8.
- [79] Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphtosis. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 1-18.
- [80] Camille F. Manifestations cutanéomuqueuses de la maladie de Behçet. Ann Med Int 1999; 7: 535-541.
- [81] Gilhar A, Winterstein G, Turani H et al. Skin hyperreactivity response (Pathergy) in Behçet's disease J. Am Acad Dermatol 1989; 21: 547-552.
- [82] Wechsler B, Le Thi huong Du, Kieffer E et al. Manifestations cardiovasculaires de la maladie de Behçet. Ann Med Int 1999; 7: 542-554.
- [83] Blétry O, Mohattane A, Wechsler B et al. Atteinte cardiaque de la maladie de Behçet: 12 observations. Presse Med 1988 ; 17 : 2388-2391.
- [84] Ben Ghorbel I, Ibnelhadj Z, Zouari M et al. Neuropathie périphérique au cours de la maladie de Behçet. Rev Neurol 2005; 161: 218-220.
- [85] Geber S, Biondi A, Dormont D et al. Long term MR follow up of cerebral lesions I n Neuro-Behçet's disease. Neuroradiology 1996; 38: 7631-7638.
- [86] Zineb Jaja, Profils évolutifs de l'atteinte ophtalmologique de la maladie de behçet, Thèse de Doctorat en Médecine, Faculté de Médecine et de pharmacie de Rabat, 2012.

- [87] Mason RM, Barnes CG . Behçet's syndrome with arthritis. *Ann Rheum Dis* 1969; 28: 95-103.
- [88] O'duffy JD, Carney JA, Deodhar S et al. Behçet disease. Report of ten cases, three with new manifestations. *Ann Intern Med* 1971; 75: 561-570.
- [89] Marzouki M, Aissa A, Zayani R et al. Les localisations médiastinopulmonaires de la maladie de Behçet. A propos d'un cas. *Sem Hôp Paris* 1986 ; 62 : 146-155.
- [90] Zaoui A, Maaouni A, Dabi F et al. Manifestations pulmonaires au cours de la maladie de Behçet. *Sem Hôp Paris* 1986; 62 : 3331-3334.
- [91] Hamza M, Ben Maiz H, Ben Ayed H. Maladie de Behçet avec manifestation rénale. A propos d'un cas suivi pendant 6 ans. *Sem Hôp Paris* ; 1980 ; 56 : 1081-1083.
- [92] Behcet H, Matteson EL. On relapsing, aphthous ulcers of the mouth, eye and genitalia caused by a virus. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 4: 2-5.
- [93] Choug Y, Cho MG, Park K et al. Audiovestibular disturbances in patients With Behcet's disease. *The Laryngoscope* 2006; 116: 1987-90.
- [94] Ladas JG, Wheeler NC, Morhun PJ, Rimmer SO, Holland GN. Laser flare-cell photometry: methodology and clinical applications. *Surv Ophthalmol* 2005;50:27-47.
- [95] Shah SM, Spalton DJ, Taylor JC. Correlations between laser flare measurements and anterior chamber protein concentrations. *Invest Ophthalmol VisSci* 1992;33:2878-84.
- [96] Tugal-Tutkun I. Imaging in the diagnosis and management of Behcet disease. *Int Ophthalmol Clin* 2012;52:183-90.
- [97] Tran VT, LeHoang P, Hertbort CP. Value of high frequency ultrasound biomicroscopy in uveitis. *Eye (Lond)* 2001;15(Pt. 1):23-30.
- [98] M. Piram, I. Koné-Paut Maladie de Behcet de l'enfant *Pediatric Behcet's disease Rev. Med. Interne* 35(2014):121_125.
- [99] Atmaca L, Boyvat A, Yalcındağ FN, Atmaca-Sonmez P, Gurler A. Behcet disease in children. *Ocul Immunol Inflamm* 2011; 19:103-7.
- [100] Kitaichi N, Miyazaki A, Stanford MR, Iwata D, Chams H, Ohno S. Low prevalence of juvenile-onset Behçet's disease with uveitis in East/South Asian people. *BrJ Ophthalmol* 2009;93:1428-30.

- [101] Chahib Hanane, Profil épidémiologique des uvéites au service de médecine interne, Thèse de Doctorat en Médecine, Faculté de Médecine et de pharmacie de Fès, N.139/2013.
- [102] P K RABIAH, A T VITALE. Noninfectious uveitis and pregnancy, Am J Ophthalmol 2003; 136(1):91-98.
- [103] LAUTIER-FRAU M. Uvéites du sujet âgé, La revue du généraliste et de la gérontologie 2001 ; 8(75) :202-205. 273.
- [104] O.KIRSH, M.LAUTIER, M.LABETOULLE, et al .Caractéristiques des uvéites de novo chez les patients de plus de 60 ans, J Fr Ophtalmol 2003 ; 26(7) : 720-724.
- [105] Tabbara KF, Chavis PS. Opération de la cataracte. Ophtalmologie : 1998 : 5 : 261.
- [106] Korobelink JF. Intervention de la cataracte combinée à la chirurgie du décollement de la rétine. J Fr Ophtalmol : Dec 2000 : 23 (Table ronde de la SFO sur le décollement de rétine).
- [107] Mouillon M. Glaucome chronique à angle ouvert. Cours du corpus de la faculté de médecine de Grenoble : Mai 2003 (mise à jour en Mai 2005).
- [108] Souisssi K, El Afrit MA, Trojet S et al. Etiopathogénie des modifications de la pression intraoculaire au cours des uvéites. J Fr Ophtalmol ;2006 : 29 : 153-156.
- [109] Cassoux N, Fardeau C, Le Hoang P et al. Manifestations oculaires de la maladie de Behçet. Ann Med Int 1999 ; 150 : 529-534.
- [110] Benchekroun O, Lahbil D, Lamari H et al. La maculopathie dans la maladie de Behçet. J Fr Ophtalmol : 2004 ; 27 : 154-159.
- [111] Cochereau-Massin I, Wachslar B, Le hoang P et al. Pronostic oculaire de la maladie de Behçet. J Fr Ophtalmol 1992 ; 15 : 343-347.
- [112] Nussenblatt RB. Macular alterations secondary to intraocular inflammatory disease. Ophthalmology 1986; 984-988.
- [113] Garcher C, Bielefeld MD, Desvaux C et al. Bilateral loss of vision and macular ischemia related to Behçet disease. Am J. Ophthalmol 1997; 124: 116-117.
- [114] C. Comarmond et al. / Traitement de la maladie de Behçet. Treatment of Behçet's disease. La Revue de médecine interne 35 (2014) 126-138.

- [115] Goker B, Goker H. Current therapy for Behcet's disease. *Am J Ther* 2002, 9: 465-470.
- [116] Rosenbaum JT. Blind insight: eyeing anti-tumor necrosis factor treatment in uveitis associated with Behcet's disease. *J Rheumatol* 2004, 31: 1241-1243.
- [117] Alpsy E *et al.* Clinical features and natural course of Behcet's disease in 661 cases: a multicentre study. *Br J Dermatol* 2007, 157: 901-906.
- [118] Kaklamani VG, Kaklamani PG. Treatment of Behcet's disease – An update. *Semin Arthritis Rheum* 2001, 30: 299-312.
- [119] Yurdakul S *et al.* A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001, 44 : 2686-2692.
- [120] Mizushima Y. Behcet's disease. *Curr Opin Rheumatol* 1991, 3 : 32-35.
- [121] Fontes V *et al.* Aphthose buccale récidivante: traitement par colchicine. Étude ouverte de 54 cas. *Ann Dermatol Venereol* 2002, 129 : 1365-1369.
- [122] Les uvéites. Antoine P. Brézin Société Française d'Ophtalmologie. Paris. 2010.
- [123] Taylor SRJ, Isa H, Joshi L, Lightman S. New developments in corticosteroid therapy for uveitis. *Int J Ophthalmol, Zeitung Für Augenheilkd.* 2010; 224 Suppl 1:46_53.
- [124] Weijtens O, Feron EJ, Schoemaker RC, Cohen AF, Lentjes EG, Romijn FP, *et al.* High concentration of dexamethasone in aqueous and vitreous after subconjunctival injection. *Am J Ophthalmol.* 1999 Aug; 128(2):192_7.
- [125] Jonas JB. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular oedematous and neovascular diseases. *Acta Ophthalmol Scand.* 2005 Dec; 83(6):645_63.
- [126] Jonas JB. Intravitreal triamcinolone acetonide: a change in a paradigm. *Ophthalmic Res.* 2006; 38(4):218_45.
- [127] Jea SY, Byon IS, Oum BS. Triamcinolone-induced intraocular pressure elevation: intravitreal injection for macular edema and posterior subtenon injection for uveitis. *Korean J Ophthalmol KJO.* 2006 Jun; 20(2):99_103.

- [128] Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, et al. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2007 Mar; 125(3):309_17.
- [129] Karim R, Tang B. Use of anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2010; 4:493_517.
- [130] Fine HF, Baffi J, Reed GF, Csaky KG, Nussenblatt RB. Aqueous humor and plasma vascular endothelial growth factor in uveitis-associated cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2001 Nov; 132(5):794_6.
- [131] Tohme A, El-Khoury I, Ghayad M. La maladie de Behçet. Facteurs génétiques, aspects immunologiques et nouveautés thérapeutiques. *Presse Méd* 1999 ; 28 : 1080-1083.
- [132] Toker E, Kazokoglu H, Acar N et al. High-dose intravenous steroid therapy for severe posterior segment uveitis in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 2002 ; 86 : 521-523.
- [133] Patten SB, Neutel CI. Corticosteroid-induced adverse psychiatric effects: incidence, diagnosis and management. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp*. 2000 Feb; 22(2):111_22.
- [134] Le Thi Huong D, Cassoux N, Lebrun-Vignes B, Wechsler B, Traitement des uvéites chroniques non infectieuses, *Rev Med Interne* 2007;28 :232-41.
- [135] Otmani F., Maladie de Behçet : les nouvelles thérapeutiques, *Rev Med Interne* 2009; 30 (4 Supp): 243-52.
- [136] Hijikata K, Masuda K. Visual prognosis in Behçet's disease: effects of cyclophosphamide and colchicine. *Jpn J Ophthalmol* 1978; 16: 284-329.
- [137] Travis LB, Curtis RE, Stovall M et al. Risk of leukemia following treatment for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1994 ; 86 : 1450 1457.
- [138] Katzung, Pharmacologie fondamentale et clinique, 7^{ème} Ed. PICCIN 2000, p:945 -58.
- [139] Kaklamani VG, Kaklamanis PG. Treatment of Behçet's disease-an
- [140] Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A et al., A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome, *N Engl J Med*.1990; 322(5):281-5.

- [141] Muñoz-Fernández S, García-Aparicio AM, Hidalgo MV, Platero M, Schlincker A, Bascones ML, et al. Methotrexate: an option for preventing the recurrence of acute anterior uveitis. *Eye Lond Engl*. 2009 May;23(5):1130_3.
- [142] Yhuel Y. Traitement des oedèmes maculaires uvéitiques réfractaires : efficacité de l'interféron dans une série de cas au CHU de Nantes et revue de la littérature des traitements disponibles. Thèse, CHRU Nantes; 2010.
- [143] Deuter CME, Koetter I, Guenaydin I, Stuebiger N, Zierhut M. Interferon alfa-2a: a new treatment option for long lasting refractory cystoid macular edema in uveitis? A pilot study. *Retina Phila Pa*. 2006 Sep; 26(7):786_91.
- [144] Bodaghi B, Gendron G, Wechsler B, Terrada C, Cassoux N, Huong DLT, et al. Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight threatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients. *Br J Ophthalmol*. 2007 Mar; 91(3):335_9.
- [145] Karim R, Sykakis E, Lightman S, Fraser-Bell S. Interventions for the treatment of uveitic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2013; 7:1109_44.
- [146] De Smet MD, Actualités sur les modalités thérapeutiques des uvéites, *J Fr Ophtalmol* 2005;28(5):556-61.
- [147] Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN.
Effect of infliximab on sight threatening panuveitis in Behçet's disease
Lancet.2001; 358(9278):295-6.
- [148] Sfikakis PP, Behçet's disease: a new target for anti-tumour necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis*.2002;61(suppl 2):II51-II53
- [149] F.Otmani/ *La Revue de médecine interne* 30S (2009) S243-S252
- [150] Postelmans L, Verougstraete C, Caspers L et al. Ocular Behçet's disease: procedural aspects. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2001; 280: 7-11.
- [151] Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet's disease. *Ann Rheum Dis*2008; 67:1656-62.

- [152] Tran VT, Guex-Crosier Y, Herbort CP, Effect of cataract surgery with intraocular lens implantation on inflammation in chronic uveitis: a longitudinal laser flare photometry study, *Can J Ophthalmol*.1998; 33(5):264-9.
- [153] Chung YM, Yeh TS, Intraocular lens implantation following extracapsular cataract extraction in uveitis, *Ophthalmic Surg*.1990; 21(4):272-6.
- [154] Schnyder Corinne, André Mermoud, Glaucome, Paris: Elsevier Masson 2005, 464 p. (Collection Atlas en ophtalmologie)
- [155] Bodaghi Bahram, LeHoang Phuc, Uvéite (Collection Atlas en Ophtalmologie) Paris: Elsevier Masson; 2009, 416 p.
- [156] Rosenbaum JT. Blind insight: eyeing anti-tumor necrosis factor treatment in uveitis associated with Behcet's disease. *J Rheumatol* 2004, 31: 1241-1243.
- [157] Khairallah M, Accorinti M, Muccioli C, Kahloun R, Kempen JH. Epidemiology of Behcet disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2012; 20:324-35.
- [158] Taylor SR, Singh J, Menezo V, Wakefield D, McCluskey P, Lightman S. Behçet disease: visual prognosis and factors influencing the development of visual loss. *Am J Ophthalmol* 2011; 152:1059-66.
- [159] Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004; 138:373-80.
- [160] Okhravi N, Lightman S. Cystoid macular edema in uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2003 Mar; 11(1):29-38.
- [161] Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol*. 1996 Apr; 80(4):332-6.
- [162] El Fajri S, Benchikhi M, Jarmouni RI, Lakhdar H. Comparaison des critères diagnostiques de la maladie de Behçet chez des malades marocains. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:1068-72.
- [163] Chiheb S, Chakib A, Lakhdar H. Maladie de Behçet. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:657-63.

- [164] Koné-Paut I. Maladie de Behçet: aspects pédiatriques. *Ann Med Intern (Paris)* 1999;150:571_5.
- [165] Filali Ansary N, Tazi Mezalek Z, Mohattane A, Adnaoui M, Aouini M, Maaouni A et al., La maladie de Behçet: 162 observations, *Ann. Med. Interne.*1999;150:178-88.
- [166] KHAMMAR Z., La maladie de Behçet (A propos de 127 cas). Thèse de doctorat en médecine. Fès, 2008. Faculté de médecine et de pharmacie de FES, 258p.
- [167] Zouboulis C., Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease, *Ann Med Interne.*1999;150:488-98.
- [168] Benamour S, Zeroual B, Bennis R, Amraoui A, Bettal S, Maladie de Behçet : 316 cas *Presse Med.*1990;19:1485-9.
- [169] Ogu ZV, Pazarlih T, OzyazgauY et al.L'influence du sexe et de l'âge sur l'intensité de l'atteinte oculaire de la maladie de Behçet. *Ophtalmologie* 1992;6:73-5.
- [170] Tursen U, Gurler A, Boyvat A et al. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003;42:346-51.
- [171] Tohmé A, Abi Saleh R, Jammal M, Ghayad E,La maladie de Behçet au Liban : A propos de 180 cas. *Presse Med.*2009; 38:701-9.
- [172] Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Altunbas HH, Urgancioglu M, Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophtalmol.* 2004; 138(3):373-80.
- [173] Akpolat T, KocY,Yeniay I, Akpek G, Gullu I, Kansu E, et al. Familial Behçet's disease. *Eur J Med* 1992; 1:391_5.
- [174] Dundar SY, GencalpV, Simsek H. Familial cases of Behçet's disease. *Eur J Med* 1985; 113:319_21.
- [175] Hue-Lemoine S, Amoura Z, Wechsler B, Piette J, Caillat-Zucman S. Aspects récents de la génétique de la maladie de Behçet. *Ann Med Intern (Paris)* 1999; 150:499_503.
- [176] Ouadghiri FZ, Les manifestations ophtalmologiques de la maladie de Behçet. Thèse de Médecine, Casablanca, 1992, 322 p.

- [177] Janati K, EL Omari K, Benchiki H, Hamdani M, Lakhdar H,
Les manifestations oculaires de la maladie de Behçet (étude de 50 patients consultant en dermatologie) Rev. Med. Interne.2005;26(10):771-6.
- [178] Charradi Hind,
L'atteinte oculaire de la maladie de Behçet : aspects évolutifs et difficultés thérapeutiques. Thèse de Doctorat en Médecine, Faculté de Médecine et de pharmacie de Rabat, 2007, p 157.
- [179] El Belhadji M, Hamdani, Laouissi N, Zaghloul K, Amraoui A, Benamour S,
L'atteinte ophtalmologique dans la maladie de Behçet. A propos de 520 cas. J Fr Ophtalmol.1997;20(8):592-8.
- [180] Cochereau-Massin I, Wechsler B, Le Hoang P, Le Thi Huong DU,
Girard B, Rousselle F, et al. Pronostic oculaire de la maladie de Behçet. J Fr Ophtalmol 1992;15:343_7.
- [181] K. Janati et al. Les manifestations oculaires de la maladie de Behçet (Étude de 50 patients consultant en dermatologie) / La revue de médecine interne 26 (2005) 771_776.
- [182] Bodaghi B, Wechsler B, Du-Boutin LTH, Cassoux N, LeHoang P, Piette JC,
Uvéites chroniques sévères : classification, démarche diagnostique et principes thérapeutiques
Rev Med Interne.2003;24(12):794-802.
- [183] Nguyen AM, Sève P, Le Scanff J, Gambrelle J, Fleury J, Broussolle C et al.,
Aspects cliniques et étiologiques des uvéites : étude rétrospective de 121 patients adressés à un centre tertiaire d'ophtalmologie
Rev Med Interne.2011;32(1):9-16.
- [184] Khairallah M, Ben Yahia S ,Ladjimi A ,Messouad R, Zaouli S, Jenzri S et al.,
Etiologies des uvéites postérieures et des panuvéites au centre hospitalouniversitaire de Monastir, Tunisie. Bull Soc Belge Ophtalmol.2004;292:37-41.
- [185] Sungur GK, Hazirolan D, Yalva I, Ozer PA, Yuksel D, Vural ET et al.,
Clinical and demographic evaluation of Behçet disease among different paediatric age groups, Br J Ophthalmol.2009; 93(1):83-7.

- [186] Rousselie F, Costanzo P, Bellio P, Manifestations oculaires et générales des neuro-Behçet. A propos de 15 cas. Bull et Mém. S.F.O 1984 ; 95, 460-462.
- [187] Bensadoun S. Les manifestations oculaires de la maladie de Behçet en milieu marocain. Thèse Méd, Toulouse, 1980, n°448.
- [188] Colvard DM, Robertson DM, O'Duffy JD, The ocular manifestations of Behçet's Disease. Arch Ophtalmol.1977;95(10):1813-7.
- [189] Amraoui H, Baha Ali T, Benhaddou M, Alikane O, Hamdani M, Zaghloul K et al. Les atteintes du nerf optique au cours de la maladie de Behçet (A propos de 148 cas), Bull. Soc. Belge Ophtalmol.2003; 289:9-14.
- [190] BIETTI GB, An ophthalmic report on Behçet's disease
Int Symp on Behçet's Dis, Rome, 1976, 79-110.
- [191] Hamza M, Ayed K, Zribi A, MB: maladies systémiques Médecine sciences flamarion ed. 1990; p:9.
- [192] El Fajri S, Benchikhi M, Jarmouni RI et al. Comparaison des criteres diag-nostiques de la maladie de Behçet chez des malades marocains.
Ann Dermatol Venereol 2000;127:1068-72.
- [193] Ouazzani B, Benchekroun N, El Aouni A, Hajji Z, Chaoui Z, Berraho Hamani A. Devenir de la maladie de Behçet en milieu ophtalmologique marocain. J Fr Ophtalmol.
- [194] Ilknur T, Tutkun MD, Sumru O et al. Uveitis in Behçet disease. An analysis of 880 patients. Am J Ophthalmol 2004; 138 : 373-380.
- [195] Benamour S, Zeroual B, Bennis R et al. Maladie de Behçet : 316 cas.
Presse Med 1990;19:1485-1489.
- [196] Omar A, Saleh MD, Andrea D et al. Birnbaum et al. Behçet Uveitis in the American Midwest. Ocular Immunology and Inflammation 2012; 20: 12-17.
- [197] Dicle Hazirolan, MD, Gulden S. Demographic, Clinical, and Ocular Features in Patients with Late-onset Behçet Disease . Ocular Immunology and Inflammation 2012;20 (2): 119-124.
- [198] Cochereau-Massin I, Wachsler B, Le hoang P et al. Pronostic oculaire de la maladie de Behçet. J Fr Ophtalmol1992 ; 15 : 343-347.

- [199] Daghfous MT, Ammar A, Kamoun M, Triki F,
Aspects cliniques et évolution de la maladie d'Adamantiades Behçet en Tunisie. A propos de 41 cas. *J Fr Ophtalmol*.1980; 3(8-9):463-8.
- [200] Charradi Hind,
L'atteinte oculaire de la maladie de Behçet : aspects évolutifs et difficultés thérapeutiques. Thèse de Doctorat en Médecine, Faculté de Médecine et de pharmacie de Rabat, 2007, p 157.
- [201] Matsuo T, Itami M, Nakagawa H, Nagayama M,
The incidence and pathology of conjunctival ulceration in Behçet's syndrome *Br J Ophthalmol*.2002; 86(2):140-3.
- [202] Nuel JP. Altérations de la macula lutea : oedème maculaire ou périfovéolaire. *Archive d'Ophtalmol*. 1896;16:145_81.
- [203] Atmaca LS, Batioglu F. Fluorescein angiography and optical coherence tomography in ocular Behçet's disease. A primary study. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528:355-360.
- [204] Gass JDM, Norton EWD. Cystoid macular edema and papille edema following cataract extraction : a fluorescein fundoscopic and angiographic study. 1966. *Retina Phila Pa*. 2003 Dec; 23(6 Suppl):646_61.
- [205] Gass JDM, Anderson DR, Davis EB. A clinical, fluorescein angiographic, and electron microscopic correlation of cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*. 1985 Jul 15; 100(1):82_6.
- [206] Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Rutledge B, et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 1995 Aug;113(8):1019_29.
- [207] Ogu ZV, Pazarlih T, OzyazgauY et al.L'influence du sexe et de l'âge sur l'intensité de l'atteinte oculaire de la maladie de Behçet. *Ophtalmologie* 1992;6:73-5.
- [208] Tursen U, Gurler A, Boyvat A et al. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003;42:346-51.
- [209] Cassoux N, Fardeau C, Lehoang P et al. Manifestations oculaires de la maladie de Behçet. *Ann Med Intern (Paris)* 1999;150:529-36.

- [210] Cruz RD, Adachi-Usami E, Kakisu Y et al. Flash electroretinograms and pattern visually evoked cortical potentials in Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 1990 ; 34 : 142-148.
- [211] Hamza M, Meddeb S, Mili I et al. Le bolus de cyclophosphamide et de méthylprednisolone dans l'uvéite de la maladie de Behçet. *Ann Med Intern (Paris)* 1992;143:438-41.
- [212] Ilknur T, Tutkun MD, Sumru O et al. Uveitis in Behçet disease. An analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004 ; 138 : 373-380.
- [213] Dicle Hazirolan, MD, Gulden S. Demographic, Clinical, and Ocular Features in Patients with Late-onset Behçet Disease . *Ocular Immunology and Inflammation* 2012;20 (2): 119-124.
- [214] Yazici H, Pazarli H, Barnes CG et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322:281-5.
- [215] Sakane T, Takeno M, Suzuki N et al. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999;341:1284-91.
- [216] Du LT, Fain O, Wechsler et al. Intérêt des bolus de cyclophosphamide dans la maladie de Behçet, expérience de 17 cas. *Presse Med* 1990; 19:1355-8.
- [217] Wechsler B, Bodaghi B, Huong DL et al. Efficacy of interferon alpha-2a in severe and refractory uveitis associated with Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2000; 8: 293-301.
- [218] Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 2002; 138:467-71.
- [219] Gueudry J, Wechsler B, Terrada C et al. Long-term efficacy and safety of low-dose interferon alpha2a therapy in severe uveitis associated with Behçet disease. *Am J Ophthalmol* 2008; 146:837- 44.
- [220] Tugal-Tutkun I, Guney-Tefekli E, Urgancioglu M et al. Results of interferon-alfa therapy in patients with Behçet uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244:1692-5.
- [221] Kotter I, Deuter C, Stubiger N et al. Interferon-a (IFN-a) application versus tumor necrosis factor-a antagonism for ocular Behçet's disease: focusing more on IFN. *J Rheumatol* 2005; 32:1633.

- [222] Ohno S, Nakamura S, Hori S et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 2004; 31:1362-8.
- [223] Sfrikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG et al. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behçet's disease (Letter). *Lancet* 2001; 358:295-296.
- [224] Niccoli L, Nannini C, Benucci M et al. Long-term efficacy of infliximab in refractory posterior uveitis of Behçet's disease: a 24-month follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:1161-4.
- [225] Tognon S, Graziani G, Marcolongo R et al. Anti-TNF-alpha therapy in seven patients with Behçet's uveitis: advantages and controversial aspects. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1110:474-84.
- [226] Yazici H, Barnes CG. Practical treatment recommendations for pharmacotherapy of Behçet's syndrome. *Drugs* 1991; 42: 796-804.
- [227] Estrach C, Mpofu S, Moots RJ et al. Behçet's syndrome: response to infliximab after failure of etanercept. *Rheumatology* 2002;41:1213-4.
- [228] Benchekroun O, Lahbil D, Lamari H,
La maculopathie dans la maladie de Behçet *J Fr Ophtalmol.*2004;27(2):154-9.
- [229] Shikano S, Ocular pathology of Behçet's syndrome *Int symp on Behçet's Dis, Rome, 1966, 111-136*
- [230] Mamo FG, The rate of visual loss in Behçet's disease
*Arch Ophthalmol.*1970; 84:451-2.
- [231] Mishima S, Masuda K, Izawa Y, Mochizuki M, Namba K. Behçet's disease in Japan: ophthalmological aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc.*1979; 77:225-279.