



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



Année 2016

Thèse N° 134/16

LA MALADIE DE BEHÇET

Expérience d'un service de médecine interne (à propos de 58 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 03/06/2016

PAR

Mlle. EL TAHIRI ASMA

Née le 05 Mai 1989 à KHENIFRA

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Aptose bipolaire - Uvéite - Thrombophlébite

JURY

M. . EL BAAJ MOHAMED	PRESIDENT
Professeur de Médecine interne	
M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Médecine interne	
Mme. RABHI SAMIRA.....	JUGE
Professeur agrégé de Médecine interne	
M. ZINEBI ALI.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Médecine interne	

SOMMAIRE

L'ETUDE THEORIQUE	15
INTRODUCTION	16
DEFINITION.....	18
HISTORIQUE.....	19
ÉPIDEMIOLOGIE.....	21
I. La répartition géographique	21
II. La prévalence	22
III. L'incidence	22
IV. L'âge et le sexe	23
PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE DE BEHÇET.....	25
I. Prédisposition génétique	25
1. Association HLA B51 et MB	25
2. Autres molécules HLA B.....	27
3. Gènes proches de HLA B.....	27
4. Autres gènes	28
II. Les facteurs environnementaux et infectieux	30
1. Les infections virales	30
2. Les infections bactériennes.....	30
3. Les facteurs de risque environnementaux non infectieux [9]	32
III. Les anomalies de la réponse inflammatoire.....	32
1. Rôle des protéines du choc thermique	32
2. Rôle du monoxyde d'azote	33
3. Stress et radicaux libres	33
IV. Anomalies immunitaires.....	34

1. Immunité non spécifique	34
2. Immunité humorale	35
ÉTUDE CLINIQUE DE LA MALADIE DE BEHÇET	37
I. Atteinte cutané-muqueuse	38
1. L'atteinte des muqueuses	38
1-1. Les aphtes buccaux	38
1-2. Aphtes génitaux	39
1-3. les autres localisations des aphtes	40
2. L'atteinte cutanée	41
3. Phénomène pathergique cutané	43
II. Atteinte oculaire	43
1. Intérêt de l'interrogatoire et l'examen ophtalmologique	44
2. Les formes cliniques de l'atteinte oculaire au cours de la MB	45
2.1 Les uvéites :	45
2.2 Les autres manifestations ophtalmiques de la MB	48
III. Atteinte neurologique	49
1. L'atteinte méningo-parenchymateuse	50
2. L'atteinte extra-parenchymateuse	51
3. Les céphalées isolées	52
4. Atteinte du système nerveux périphérique	53
5. Névrite optique rétrobulbaire (NORB)	53
6. Neuro-psycho-BEHÇET	53
IV. Atteinte vasculaire	54
1. La physiopathologie de l'atteinte vasculaire de la MB	55
2. L'atteinte veineuse de la MB	56
2-1. Thrombophlébites superficielles	56

2-2.Thrombophlébites profondes	57
2-3.les autres atteintes veineuses	58
3. L'atteinte artérielle de la MB.....	59
3.1 Les anévrysmes :.....	59
3.2 Les occlusions artérielles	62
V. Atteinte articulaire	63
VI. L 'atteinte gastro-intestinale	64
1-l'atteinte œsophagienne :	65
2-Entérot-Behçet :	65
3-Autres localisations	66
VII. L'atteinte cardiaque	66
VIII. L'atteinte pleuro-pulmonaire.....	67
IX. L'atteinte rénale :	68
X. L'atteinte musculaire.....	68
XI. Les autres atteintes	69
LES PARTICULARITES DE LA MB CHEZ LA FEMME :	70
LES PARTICULARITES DE LA MB CHEZ L'ENFANT :	71
DIAGNOSTIC POSITIF DE LA MB	73
LES EXAMENS PARA-CLINIQUES	77
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE LA MB	78
LES COMPLICATIONS DE LA MALADIE DE BEHÇET :	83
I. Les complications cardio- vasculaires.....	83
1. Les complications veineuses	83
2. Les complications artérielles.....	84
3. Les complications cardiaques	84
II. Les complications neurologiques.....	85

1- complications parenchymateuses	85
2- complications vasculaires : [55,99]	85
3- Atteinte médullaire :	86
III. Les complications digestives	87
1-les perforations	87
2-les autres complications intestinales :	87
IV. Les complications oculaires	88
1. Complications du segment antérieur	88
2. Les complications du segment postérieur	88
TRAITEMENT DE LA MALADIE DE BEHÇET	91
I. LES OBJECTIFS DU TRAITEMENT	91
II. LES MOYENS	91
LES THERAPEUTIQUES CLASSIQUES	93
1. La colchicine	93
2. La corticothérapie :	94
3. Les anticoagulants	95
4. Les immunosuppresseurs	96
LES NOUVELLES THERAPEUTIQUES	100
LES THERAPEUTIQUES D'EFFICACITE VARIABLE	102
LES THERAPEUTIQUES ALTERNATIVES	104
III. LES INDICATIONS :	105
IV. Les règles du traitement :	111
EVOLUTION ET PRONOSTIC DE LA MALADIE DE BEHÇET	112
PARTIE PRATIQUE	114
I. Les objectifs de l'étude	115
II. Matériels et méthodes	115

1. Le type d'étude	115
2. Les critères d'inclusion	115
3. Les critères d'exclusion :	115
4. Méthodologie	116
III. Résultats	126
A/ LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	126
1. L'âge	126
2. Le sexe	127
3. Les cas familiaux	128
4. Répartition géographique	129
B/ LES DONNEES CLINIQUES DE LA MALADIE DE BEHÇET	130
I. Les signes généraux	130
II. Les manifestations cliniques de la MB	131
1. L'atteinte cutané-muqueuse	131
2. L'atteinte articulaire :	132
3. L'atteinte oculaire :	135
4. L'atteinte vasculaire :	139
5. L'atteinte neurologique	146
6. Atteinte digestive	147
7. Atteinte rénale	148
8. Les autres atteintes	148
C/TRAITEMENT	148
D/ EVOLUTION ET COMPLICATION DE LA MALADIE DE BEHÇET	149
IV. DISCUSSION ET COMMENTAIRE :	150
A/LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES DE LA MALADIE DE BEHÇET	151
1. L'âge	151

2. Le sexe.....	152
3. Les cas familiaux.....	153
4. La répartition géographique	154
B/LES ASPECTS CLINIQUES DE LA MALADIE DE BEHÇET.....	154
1. Les manifestations cutané-muqueuses	154
2. Les manifestations articulaires.....	155
3. Les manifestations oculaires.....	156
4. Les manifestations vasculaires.....	159
5. Les manifestations neurologiques.....	162
6. Les manifestations digestives :	163
7. l'atteinte rénale :	164
C/EVOLUTION ET COMPLICATION.....	164
CONCLUSION	166
RESUME	169
REFERENCES.....	176

LISTE DES TABLEAUX

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

Tableau 2 : Nomenclature des vascularites proposée par la conférence de consensus de Chapel Hill 2012.

Tableau 3 : les principaux diagnostics différentiels de la maladie de Behçet.

Tableau 4 : les recommandations du traitement de la MB.

Tableau 5 : répartition géographique des patients.

Tableau 6 : répartition des patients selon le type d'atteinte cutanéomuqueuse.

Tableau 7 : pourcentage des différentes manifestations des patients ayant une atteinte oculaire.

Tableau 8 : le siège des thromboses veineuses.

Tableau 9 : l'âge de diagnostic selon les séries.

Tableau 10 : fréquence des formes juvéniles selon les séries marocaines.

Tableau 11 : le sex-ratio selon les séries.

Tableau 12 : fréquence des formes familiales selon les séries de la littérature.

Tableau 13 : comparaison des différentes manifestations cutanéomuqueuses selon les séries.

Tableau 14 : comparaison de la fréquence de survenue de l'atteinte articulaire / aux données de la littérature.

Tableau 15 : fréquence de l'atteinte oculaire selon les séries.

Tableau 16 : la fréquence des manifestations vasculaires selon les séries.

Tableau 17 : siège et type de l'atteinte veineuse profonde selon les séries.

Tableau 18 : fréquence de l'atteinte neurologique au cours de la maladie de Behçet selon les différentes séries.

Tableau 19 : fréquence de l'atteinte digestive selon les différentes séries.

Tableau 20 : fréquence de la cataracte du Behçet dans les séries de la littérature.

Tableau 21 : fréquence de la cécité au cours de la maladie de Behçet selon les différentes séries de la littérature.

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1 : proportion des patients en fonction de la tranche d'âge.

Graphique 2 : la fréquence des formes pédiatriques et adultes.

Graphique 3 : répartition des patients en fonction du sexe.

Graphique 4 : la fréquence des formes familiales .

Graphique 5 : la fréquence des signes généraux.

Graphique 6 : fréquence des atteintes cutané-muqueuses.

Graphique 7 : la fréquence des atteintes articulaires.

Graphique 8 : fréquence des articulations atteintes.

Graphique 9 : les anomalies biologiques chez les patients ayant une atteinte articulaire.

Graphique 10 : fréquence de l'atteinte oculaire.

Graphique11 : L'atteinte oculaire en fonction du sexe par rapport au nombre de patients ayant une atteinte oculaire.

Graphique 12 : répartition des cas selon l'inauguralité de l'atteinte oculaire

Graphique 13 : les atteintes oculaires et leurs pourcentages.

Graphique 14 : pourcentage du tabagisme chez les patients ayant une atteinte vasculaire.

Graphique15 : Nombre de patients en fonction du siège des thromboses veineuses avec leur pourcentage rapportés à l'ensemble des patients ayant une atteinte vasculaire.

Graphique16 : pourcentage des atteintes neurologiques.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : carte géographique représentant la route de la soie.

Figure 2 : distribution globale du portage de l'antigène HLAB51 en fonction des mouvements démographiques.

Figure 3 : les manifestations cliniques de la MB

Figure 4 : aphtes buccaux –service de dermatologie –hôpital militaire Moulay Ismail.

Figure 5 : aphtes génitaux –service de dermatologie–hôpital militaire Moulay Ismail.

Figure 6 : pseudo-folliculite-service de dermatologie–hôpital militaire Moulay Ismail.

Figure 7 : aphte cutané de la cuisse-service de dermatologie–hôpital militaire Moulay Ismail.

Figure 8 : uvéite antérieure à hypopion-service d'ophtalmologie–hôpital militaire Moulay Ismail.

Figure9 : les différentes manifestations observées au cours d'uvéite-service d'ophtalmologie–hôpital militaire Moulay Ismail.

Figure10 : modèle hypothétique de la MB-implications physiopathologiques et thérapeutiques récentes.

Figure11 : scanner abdominal injecté en coupe axiale objectivant une thrombose de la veine cave inférieure–hôpital militaire Moulay Ismail.

Figure12 : aspect IRM objectivant une thrombophlébite du sinus longitudinal supérieur-service de médecine interne–hôpital militaire Moulay Ismail.

Figure 13 : anévrysme de l'aorte abdominale en peropératoire-service de chirurgie vasculaire–hôpital militaire Moulay Ismail-Meknès.

LISTE DES ABREVIATIONS

- MB : maladie de Behçet
- Ac : anticorps
- HLA : humain leucocytes antigens / antigène des leucocytes humains
- PNN : polynucléaires neutrophiles
- AG : antigène
- AV : acuité visuelle
- HTIC : hypertension intracrânienne
- LT : lymphocytes T
- LB : lymphocytes B
- Ig : immunoglobuline
- INF : interferon
- TNF : tumor necrosed factor
- IL : interleukine
- ISG : international study group
- HTIO : hypertension intraoculaire
- NO : neuropathie optique
- OM : œdème maculaire
- LAF : Lampe à fente
- VEGF : vascular endothelial growth factor
- VR : vascularite rétinienne
- FO : fond d'œil
- TVP : thrombose veineuse profonde
- EN : érythème noueux
- PSF : pseudofolliculite

- MIC : major histocompatibility complex
- MICA :
- FMF : fièvre méditerranéenne familiale
- MEFV : Mediterranean fever
- HSV : herpès simplex virus
- CMV : cytomégalovirus
- EBV : Epstein bar virus
- HSP : heat shock proteins / protéine du choc thermique
- LCR : liquide céphalorachidien
- NORB : névrite optique rétrobulbaire
- ADA : adénosine désaminase
- HA : humeur aqueuse
- DR : décollement rétinien
- VR : vascularite rétinienne
- SEP : sclérose en plaque
- NB : neuro-Behçet
- TDM : tomodensitométrie
- IRM : imagerie par résonance magnétique
- SBC : syndrome de Budd-Chiari
- VCS : veine cave supérieure
- VCI : veine cave inférieure
- TSA : tronc supra-aortique
- AAP : anévrisme de l'artère pulmonaire
- MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin
- RCH : rectocolite hémorragique
- LES : lupus érythémateux systémique

TPHA : Treponema Pallidum Hemagglutinations Assay

VDRL : Venereal Disease Research Laboratory

TRAPS: tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome

PFAPA: periodic fever with aphtous stomatits , pharyngitis and cervical adenitis

BAV : baisse de l'acuité visuelle

OCT : tomographie par cohérence optique

CS : sevrage cortisonique

AC : anticoagulant

AND : Acide désoxyribonucléique

ARN : acide ribonucléique

SNC : système nerveux central

G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase

CTB : toxine du cholera

NFS : numération de formule sanguine

CRP : protéine C réactive

VS : vitesse de sédimentation

TP : taux de prothrombine

TCK : temps de céphaline activée

Hb : hémoglobine

Ht : hématocrite

FC : fréquence cardiaque

FR : fréquence respiratoire

TA : tension artérielle

ECG : électrocardiogramme

MTX : methotrexate

AZA : azathioprine

IS : immunosuppression

Cyc A : cyclosporine A

Ct : corticoïde

JBDRC: Japanese Behçet's disease research committee

L'ETUDE THEORIQUE

INTRODUCTION

La maladie de Behçet est une vascularite systémique d'étiologie inconnue mais certainement multifactorielle, survenant essentiellement chez l'adulte jeune ; marquée par des poussées d'inflammations aiguës séparées par des phases de rémission. Caractérisée par la fréquence et la bénignité des manifestations cutanéomuqueuses et articulaires et la gravité des manifestations oculaires, neurologiques centrales, vasculaires surtout artérielles et digestives [1].

Le diagnostic est clinique en l'absence de test diagnostique pathognomonique, il repose sur les critères internationaux [1,2].

Le diagnostic différentiel est délicat et se discute en fonction de la présentation clinique initiale.

Elle peut engager le pronostic vital du fait de l'atteinte neurologique et du risque de rupture artérielle ; l'atteinte oculaire expose à des complications majeures notamment l'hypertonie oculaire et la cécité.

La prise en charge de la MB dépend de sa sévérité, des facteurs pronostiques et des organes atteints.

Bien que la colchicine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les traitements topiques corticoïdes soient souvent suffisants pour contrôler les manifestations cutanéomuqueuses et articulaires, une stratégie plus agressive avec des immunosuppresseurs est justifiée pour les manifestations sévères qui mettent en jeu le pronostic vital ou fonctionnel.

A la lumière de ce travail, on propose une étude rétrospective portant sur tous les malades atteints de la maladie de Behçet et hospitalisés au sein du service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, portant sur une

période de 7 ans allant de 2009 à décembre 2015 et dont l'objectif est d'étudier les aspects épidémiologiques et cliniques de la maladie de Behçet, déterminer les modalités de prise en charge et les facteurs pronostiques, et enfin étudier le profil évolutif.

DEFINITION

La maladie de Behçet est une vascularite systémique primitive non nécrosante d'étiologie inconnue, caractérisée cliniquement par une aphtose bipolaire, des lésions cutanées à type de pseudo folliculite nécrosante, un érythème noueux, ainsi que d'autres atteintes systémiques [3].

Le substratum commun à ces différentes atteintes est une vascularite capable de toucher tous les vaisseaux, quelle que soit leur nature ou leur calibre, avec néanmoins une prédominance de l'atteinte veineuse [3].

C'est une maladie qui évolue par poussées parfois spontanément régressives et dont le traitement n'est pas codifié du fait du manque d'études. Le traitement vise à éviter la survenue de lésions irréversibles.

Plusieurs affections ou groupes d'affections peuvent poser des problèmes nosologiques avec la maladie de Behçet. En effet, son origine inconnue et l'absence de tests biologiques spécifiques font que certains auteurs distinguent MB et syndrome de Behçet [4].

HISTORIQUE

La première description de ce que nous appelons à l'heure actuelle la maladie de Behçet a probablement été faite par Hippocrate au Vème siècle avant Jésus-Christ, qui, dans son œuvre « Epidemion » (troisième livre), décrit une maladie endémique en Asie mineure, caractérisée par des ulcérations aphteuses, et une atteinte ophtalmique de caractère chronique faisant perdre la vue à de nombreuses personnes.

Comportant initialement une triade associant aphtose buccale, aphtose génitale et uvéite, la symptomatologie de la maladie de Behçet, s'est enrichie de multiples localisations viscérales : neurologiques, vasculaires, digestives et exceptionnellement rénales.

Deux auteurs ont retrouvé dans les textes hippocratiques un passage qui anticipe la "triade de Behçet".

« Il régnait aussi d'autres fièvres dont je parlerai. Beaucoup eurent des aphtes et des ulcérations de la bouche. Fluxions fréquentes sur les parties génitales, ulcérations, tumeurs en dedans et en dehors, gonflement dans les aïnés. Ophtalmies humides, longues et douloureuses : carnosités aux paupières, en dedans et en dehors qui firent perdre la vue à beaucoup de personnes, et que l'on nomme des fics. Les autres plaies et les parties génitales étaient aussi le siège de beaucoup de fongosités. Dans l'été, on vit un grand nombre d'anthrax et d'autres affections qu'on appelle septiques ; des éruptions étendues ; chez beaucoup de grandes éruptions vésiculeuses ». Epidémies 3^{ème} livre, 3^{ème} section, 7 (Littre, III, 85). [5]

En 1931, Adamantiades, ophtalmologiste grec, a décrit dans des revues ophtalmologiques françaises une observation associant une phlébite et une

hydarthrose à la triade classique, et a attribué ces associations symptomatiques soit au hasard soit à d'autres maladies comme la tuberculose, la syphilis, une septicémie, une infection staphylococcique ou une allergie. [6]

En 1937, Hulusi Behçet, un dermatologue turc, acquiert la certitude de l'individualité de cette affection après avoir observé trois patients chez lesquels se sont associés une aphtose bucco-génitale et une atteinte oculaire [7].

Entre 1941 et 1955, Touraine élargit le cadre de la maladie en introduisant le concept de grande aphtose à caractère systémique après avoir revu 343 cas dans la littérature [8].

En 1969, Zini rapporte sous forme d'une thèse, la première série marocaine de patients atteints de MB [8].

En 1973, Ohno et coll. décrivent pour la première fois l'association entre la MB et le gène HLA B5 [8].

Depuis, les observations de cette affection intrigante n'ont cessé de se multiplier, et la description clinique a été complétée au fur et à mesure. Certaines de ces manifestations sont toujours en cours de démembrement.

ÉPIDEMIOLOGIE

I. La répartition géographique

La maladie de Behçet est ubiquitaire, mais elle touche avec prédilection les populations de l'Asie centrale et de l'Est, et du pourtour méditerranéen, selon une distribution géographique rappelant les itinéraires de « la route de la soie » [9].

Malgré certaines réserves méthodologiques, les données d'épidémiologie descriptive étayant 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 [9].



Figure1 : carte géographique représentant la route de la soie.

II. La prévalence

La prévalence de la MB est de 19,6 à 420 par 100000 habitants en Turquie [10,11], avec notamment 2 estimations de respectivement 370 et 420/100000 qui suggèrent que la fréquence de la MB en Turquie est très largement supérieure à celle observée dans d'autres pays ; et de 2 à 30 pour 100000 habitants en Asie, et de 0.1 à 7.5 par 100000 habitants en Europe et aux Etats unis [12].

Au Maghreb, elle est de 110 par 100000 habitants en Tunisie et elle est fréquente au Maroc ; plus de 900 cas entre 1977 et 2002 [13,14]. Les formes familiales sont plus fréquentes chez les coréens (15,4%) que les chinois et les japonais (2,2-2,6%). Elles sont également plus fréquentes chez les patients d'origine arabe, israélienne ou turque (18,2%) que les patients d'origine européenne (4,5%) [15]. En Tunisie, les données sont hétérogènes ; puisque cette fréquence est de 7,7% dans la série de Hamzaoui ; 2% dans celle de Hamza et de 11,9% dans celle de Makni [16].

III. L'incidence

Contrairement à la prévalence, l'incidence de la MB a été peu étudiée et cette situation peut être particulièrement 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, mais –parfois le très long- délai diagnostique 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 [9].

IV. L'âge et le sexe

1. Age

La maladie de Behçet est une affection de l'adulte jeune, le pic de prévalence se situe entre 20 et 30 ans. En effet, quelle que soit la population étudiée, la maladie de Behçet s'installe généralement à la 3ème décennie de la vie ; un âge moyen de début de 31,7 ans est rapporté dans les séries de l'Asie de l'Est ; de 26,5 ans dans les pays maghrébins, de 25,6 ans en Turquie [15].

La fréquence des formes juvéniles varie de 7% à 44% selon les séries ; d'ailleurs le diagnostic de Behçet juvénile est porté lorsqu'au moins deux critères majeurs de diagnostic sont apparus avant l'âge de 16 ans [6].

Une histoire familiale de maladie de Behçet est plus fréquente dans les formes juvéniles. L'âge moyen au moment de la survenue de l'atteinte oculaire est de 29 ± 8 ans.

L'âge atténue l'activité de la maladie dans la mesure où l'on assiste à des poussées autrement moins sévères au fur et à mesure que le sujet vieillit surtout au cours de la ménopause chez la femme [7,8].

2. Sexe

La MB touche essentiellement les hommes; d'ailleurs dans les séries marocaines, le sex-ratio est de 2,43 et 3,26 [5,8].

La maladie de Behçet semble plus fréquente chez les femmes au Japon, en Chine et en Corée, où le sex-ratio approche 1,1, alors que les hommes semblent plus souvent affectés en Afrique et au Moyen-Orient.

En Tunisie, la prédominance masculine est retrouvée dans toutes les séries tunisiennes, avec un sex-ratio de 2,54. Les séries des pays du Moyen-Orient ont un sex-ratio entre 3 et 5 [15].

La prédominance masculine semble stable au fil des années dans le bassin méditerranéen, contrairement au Japon et en Turquie où le sex-ratio est en train de baisser, avec une tendance à l'égalisation du sexe ces 20 dernières années.

Les formes féminines se singularisent par leur survenue plus tardive et leur caractère moins sévère que les formes masculines [17].

Il semble d'après des études, que le sexe module l'expression et même la sévérité de la MB.

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE DE BEHÇET

Bien que la description de la maladie de Behçet remonte à 1937, sa physiopathologie reste toujours largement incomprise. Des données expérimentales permettent toutefois de mieux comprendre les mécanismes qui président à l'émergence de la maladie et/ou des atteintes viscérales notamment oculaires.

Plusieurs éléments interviennent dans l'apparition des lésions organiques : une susceptibilité génétique, des facteurs environnementaux, des anomalies de la réponse inflammatoire et un dysfonctionnement du système immunitaire [18].

I. Prédilection génétique

L'existence de formes familiales et la prépondérance de la maladie de Behçet dans le bassin méditerranéen ont suggéré une prédisposition génétique [1,19].

1. Association HLA B51 et MB

L'association génétique entre la maladie de Behçet et l'antigène HLA B51 a été décrite pour la première fois en 1982 par Ohno [19,20], dans la population japonaise. Elle a été confirmée depuis dans de nombreuses autres populations d'origines géographiques et ethniques différentes [21].

L'antigène HLA B51 serait plus fréquent chez les malades ayant une uvéite postérieure, une atteinte du système nerveux central ou une thrombophlébite [19,22]. Ces associations phénotypes-génotypes sont toutefois controversées car elles varient en fonction de l'origine ethnique des patients, de l'activité de la maladie et du type de l'étude.

Le fait que la maladie de Behçet soit associée au même allèle HLA dans les différentes ethnies est en faveur d'une hypothèse intéressante selon laquelle cette maladie s'est développée dans les pays du pourtour méditerranéen et traverse l'Asie jusqu'au Japon suivant la route de la soie qu'empruntaient les tribus nomades ou turques porteuses de l'antigène B51.

L'antigène HLA B51 joue un rôle potentiel dans le dysfonctionnement des neutrophiles observé au cours de la maladie de Behçet. Mais on souligne que sa présence est un facteur insuffisant pour expliquer la prédisposition à la maladie de Behçet.

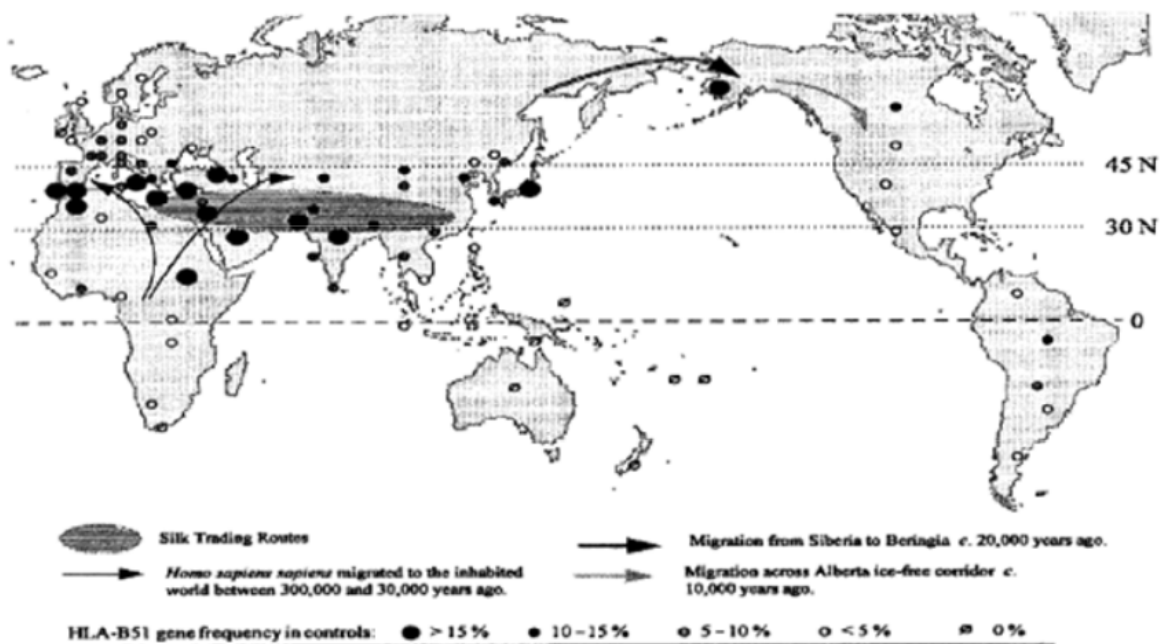


Figure 2 : Distribution globale du portage de l'antigène HLAB51 en fonction des mouvements démographiques.

2. Autres molécules HLA B

Autres molécules HLA B ont été possiblement impliqués dans la susceptibilité génétique à la maladie de Behçet. La fréquence HLA B5701 était significativement augmentée dans une étude anglaise portant sur des patients caucasiens [19,23].

Dans une étude marocaine, l'allèle HLA-B15 était plus fréquemment retrouvé chez les femmes et chez les hommes avec un début tardif de la maladie [19,24]. Cette étude suggérerait l'intervention de facteurs liés au sexe interagissant avec les molécules HLA dans la susceptibilité à la maladie. Enfin, une étude turque a montré l'existence d'une faible association de la maladie de Behçet avec l'allèle HLA B *2702 [19,25].

3. Gènes proches de HLA B

L'absence de rôle fonctionnel précis de HLA-B51 dans la physiopathologie de la maladie de Behçet a fait évoquer la possibilité qu'il soit un marqueur génétique en déséquilibre de liaison avec un autre gène proche, qui serait lui-même impliqué dans la physiopathologie de la maladie.

3-1. Gènes MIC

Les gènes MIC (Major Histocompatibility Complex class I Chain related gene) représentent une famille de gènes nouvellement identifiés.

Les molécules MIC ne jouent aucun rôle de présentation antigénique. A l'état basal, les molécules MIC ne sont exprimées qu'à la surface des cellules épithéliales intestinales et thymiques. Elles peuvent être induites à la surface de nombreux types cellulaires à l'occasion de stress cellulaire, notamment au cours d'infections virales ou bactériennes. Elles fonctionnent comme signal de "danger" cellulaire conduisant à l'activation de la réponse immune à la fois innée (NK) et adaptative (T CD8), en

déclenchant des mécanismes de cytotoxicité, de sécrétion cytokinique et de prolifération cellulaire. Seule le MICA est associé, selon plusieurs études, à la maladie de Behçet [26].

3-2.Gènes du TNF

Le TNF est une des cytokines majeures de la maladie de Behçet. Le polymorphisme du gène du TNF pourrait influencer la production de TNF au cours de la maladie de Behçet [27].

4. Autres gènes

4-1.Gène MEFV

Ce gène est lié à la fièvre méditerranéenne familiale (FMF). La MB présente des similitudes épidémiologiques et anatomopathologiques avec la FMF, qui ont conduit des auteurs à proposer que la maladie de Behçet pourrait appartenir au groupe des maladies auto-inflammatoires [28]. Plusieurs études ont montré que la présence de mutations de MEFV, en particulier M694V, serait un marqueur de susceptibilité des manifestations vasculaires de la maladie de Behçet [29,30].

4-2.Gènes du récepteur du TNF

Deux gènes, TNFRS1A et TNFRS1B codent pour les récepteurs du TNF. Dans une étude de 74 patients européens non apparentés atteints de maladie de Behçet, il a été démontré qu'il existait une importante prévalence de la mutation R92Q du gène TNFRS1A qui était associée à un risque de thrombose veineuse périphérique [1,19,31].

4-3.Gènes de l'IL

L'IL-1 induit des réponses immunes pro-inflammatoires, active les cellules endothéliales et induit l'expression de molécules d'adhésion. Une production accrue d'IL-1 a été rapportée au cours de la maladie de Behçet [1,19,32].

L'IL-10 est une cytokine inhibitrice ayant une puissante activité suppressive sur les cytokines pro-inflammatoires. Elle inhibe la production de cytokines par les cellules Th1 ainsi que l'expression des molécules de Co-stimulation par les macrophages, ce qui entraîne une diminution des réponses immunitaires. Elle est codée par un gène localisé sur le chromosome 1. Remmers et al, ont démontré qu'un polymorphisme particulier de ce gène était associé à une diminution de la production de l'IL-10 dans la MB. Ceci pourrait jouer un rôle dans la dysrégulation de la réponse immune au cours de la maladie [1,33].

L'IL-23 est une cytokine pro-inflammatoire qui stimule la production des IL-1, IL-6, IL-17 et TNF- α . Ces cytokines constituent des acteurs dans l'étiopathogénie de la MB [1, 33,34].

Plusieurs gènes codent pour d'autres cytokines, chémokines, récepteurs de type TLR, ICAM, MMP-2-29, protéines du stress oxydatif ont été étudiés au cours de la MB avec des résultats contradictoires [1,35].

4-4.Gènes ICAM

La molécule ICAM est une glycoprotéine de surface qui appartient à la superfamille des immunoglobulines. C'est une molécule d'adhérence Intercellulaire. Elle interagit avec des molécules à la surface des lymphocytes et à la surface des macrophages et permet leur adhésion à l'endothélium vasculaire, leur migration transendothéliale et leur activation. Une association faible mais significative a été trouvée entre la maladie de Behçet et la présence de l'allèle ICAM-1 E469 chez des populations palestiniennes, jordaniennes et italiennes [36,38].

II. Les facteurs environnementaux et infectieux

1. Les infections virales

Dès 1937, Behçet avait mis en évidence des inclusions intra et extra nucléaires dans les frottis d'aphtes et d'hypopion suggérant une origine virale.

Des infections virales, en particulier celles par le virus herpès HSV, le cytomégalovirus et l'Epstein Barr virus ont été évoquées comme de possibles facteurs étiologiques [39], les fréquences d'infection à HSV et des anticorps anti-HSV sériques étaient significativement plus élevées chez les patients avec MB que chez les sujets contrôles. De plus l'ARN de l'HSV-1 et HSV-2 a été retrouvé par hybridation in situ dans les cellules mononuclées sanguines et au niveau des lésions cutanées au cours de la MB [1,9].

Mais l'administration d'antiviraux contre l'HSV-1, le virus varicelle zona, les virus de l'hépatite B et C ne prévient pas et n'améliore non plus les lésions observées [1,9]. Ainsi le rôle d'un éventuel virus dans la pathogénie de la MB reste hypothétique.

2. Les infections bactériennes

Plusieurs agents infectieux bactériens ont été étudiés, dont les bactéries telles que le streptocoque, les mycobactéries, *Burkholderia burgdorferi*, *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ou *Mycoplasma* ; le streptocoque, en particulier sanguis a été le plus incriminé [39].

La présence constante des aphtes buccaux au cours de la maladie de Behçet a suggéré que la flore microbienne orale, notamment streptococcique, pouvait être impliquée dans la pathogénie de la maladie de Behçet. L'incidence de la maladie de

Behçet semble augmentée chez les sujets ayant une hygiène buccale déficiente et de nombreuses caries.

Plusieurs observations ont rapporté l'exacerbation de la maladie après des soins dentaires ou après des tests d'hypersensibilité par injection intradermique d'extraits streptococciques [40].

Ces données suggèrent que les lymphocytes T des patients avec une maladie de Behçet auraient une hyperréactivité aux antigènes bactériens plutôt qu'une susceptibilité à une espèce bactérienne en particulier.

3. Les facteurs de risque environnementaux non infectieux [9]

Les données évaluant le rôle de facteurs environnementaux non infectieux dans le développement de la MB sont aussi très parcellaires. Certaines d'entre elles suggèrent que le tabagisme module l'expression phénotypique de la MB. Mais on ignore s'il s'agit en soi d'un facteur de risque de développer la MB.

Deux études cas témoins ont mis en évidence une association entre un déficit en vitamine D et le risque de MB, mais l'hypothèse de l'hypovitaminose D en tant que facteur étiologique de la MB semble difficile à concilier avec la distribution géographique de la MB qui prévaut dans des régions à fort ensoleillement.

Plusieurs études ont trouvé des taux sériques de sélénium, un puissant antioxydant qui intervient dans la neutralisation des radicaux libres, plus faibles chez les cas de MB comparativement à des sujets sains.

III. Les anomalies de la réponse inflammatoire

1. Rôle des protéines du choc thermique

Les HSP (heat shock proteins) sont une classe de protéines hautement conservées retrouvées dans les micro-organismes et les tissus des mammifères.

Elles sont exprimées suite à un état de stress tel que la chaleur, l'hypoxie, ou les infections. Leur rôle, crucial pour toutes les cellules procaryotes et eucaryotes, est la prévention de la dégradation et la dénaturation des protéines intracellulaires, protégeant ainsi les cellules stressées d'une mort prématurée [1].

Elles constituent aussi des antigènes puissants pour l'activation des lymphocytes T.

Cette classe regroupe des protéines nommées d'après leur poids moléculaire. La famille des HSP60 comprend la HSP65 (65 KDa) qui est commune à plusieurs microorganismes (mycobactéries et plusieurs souches de streptocoque dont *S. sanguis*) et son correspondant humain la HSP60 (60KDa) qui est principalement exprimée au sein des mitochondries. Il existe une grande homologie (environ 60%) entre ces deux protéines [1].

Les patients atteints d'une MB avec atteinte neurologique ont des taux élevés d'anticorps anti-HSP60/65 [1,41], aussi bien dans leur sérum que dans le liquide céphalorachidien. Une augmentation significative de l'expression de HSP60/65 a été aussi notée dans les lésions cutanéomuqueuses actives des patients atteints d'une MB par rapport aux contrôles [42].

Des anticorps monoclonaux anti HSP60 réagissent par immunité croisée avec des extraits rétinien, suggérant une parenté anti-génétique entre HSP60 et un antigène rétinien spécifique [1].

L'hypothèse du rôle des protéines du choc thermique (HSP) dans la physiopathologie de la maladie de Behçet pose un problème de sélectivité des tissus, en effet les molécules HSP sont exprimées par tous les tissus dans les conditions de stress, alors que la maladie de Behçet ne touche qu'un nombre limité de tissus. Cette sélectivité pourrait s'expliquer par des différences dans l'expression locale des protéines HSP, comme par exemple une expression préférentielle au niveau de la rétine ou de la peau.

2. Rôle du monoxyde d'azote [1]

L'oxyde nitrique est produit à partir de la L-arginine par la nitrite oxyde synthétase endothéliale, qui est exprimée à la surface des cellules endothéliales.

Le monoxyde d'azote est un médiateur important dans l'inflammation de l'uvéa. L'augmentation de l'oxyde nitrique a été rapportée au cours de la maladie de Behçet dans le sérum, les érythrocytes, le liquide synovial et dans l'humeur aqueuse. Cette augmentation est corrélée avec l'activité de la maladie.

L'augmentation du monoxyde d'azote intra tissulaire inhiberait la migration des polynucléaires neutrophiles présents au sein des lésions de la MB, entraînant la persistance in situ de ces cellules actives.

3. Stress et radicaux libres

Au cours de la MB, notamment active il existe une production excessive de l'anion super oxyde et de l'eau oxygénée provoquant une augmentation des radicaux libres et du stress oxydant.

L'activité des enzymes chargées de lutter contre le stress oxydatif est diminuée, cette diminution est corrélée à une augmentation de l'activité de

l'adénosine désaminase (ADA), marqueur d'activation des polynucléaires neutrophiles (PNN), les polynucléaires neutrophiles seraient de ce fait moins bien régulés, hyper réactifs et capables de produire des dommages tissulaires [1].

IV. Anomalies immunitaires

1. Immunité non spécifique [1]

La réponse initiale de la réaction pathergique est médiée par les monocytes et les neutrophiles, avec une accumulation rapide des neutrophiles au point de ponction de l'aiguille. Par la suite, au bout de 48 heures, le derme est infiltré majoritairement par des cellules mononuclées (lymphocytes T, monocytes et macrophages, les neutrophiles ne constituant que moins de 5% de l'infiltrat cellulaire). Les monocytes sont activés et sécrètent des cytokines pro-inflammatoires, IL-1, IL-6, TNF α , GM-CSF et IL-8, capables d'attirer et d'activer les polynucléaires au sein des tissus.

Les neutrophiles des patients atteints de maladie de Behçet ont une activité phagocytaire accrue, ils expriment des récepteurs d'activation, des protéines d'adhésion, des récepteurs de chimiokine (CXCR2), produisent des radicaux libres en excès. Les lymphocytes T participent également au recrutement et à l'activation des neutrophiles au sein des lésions.

La présence du HLA B51 disposerait les patients à l'hyperactivité des Polynucléaires par un mécanisme qui n'est pas encore élucidé. L'hyperproduction du monoxyde d'azote favorise également l'activation des polynucléaires neutrophiles. Cette hyperactivité est en effet diminuée en présence d'inhibiteurs de la production d'oxyde nitrique.

1-1.Rôle des lymphocytes T [1]

Au cours de la maladie de Behçet, les lymphocytes T expriment des marqueurs d'activation comme CD29 et CD69 dans le sang périphérique et dans les tissus. Les lymphocytes CD4+ et CD8+ produisent des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-2, l'IFN γ , l'IL-6, l'IL-8, l'IL-12 et le TNF. Les concentrations sériques de ces cytokines sont augmentées au cours de la maladie de Behçet. L'augmentation du nombre des lymphocytes Th-1 dans le sang périphérique est corrélée à l'activité de la maladie.

1-2.Antigène S rétinien [1]

Une autre hypothèse pouvant expliquer les lésions de la maladie de Behçet, notamment oculaires, est celle de la réactivité croisée entre certains peptides dérivés des molécules HLA de classe I et l'antigène S rétinien (Ag S). L'Ag S est une protéine de la rétine, à l'abri du système immunitaire. Des réponses cellulaires T contre l'Ag S ont été décrites chez l'homme au cours des uvéites, parmi lesquelles l'uvéite du Behçet.

Dans des conditions inflammatoires, il y aurait une augmentation de l'expression des molécules HLA à la surface cellulaire, et donc une dégradation accrue de ces antigènes. Les peptides dérivés du HLA classe I seraient alors présentés aux LT et activeraient les LT dirigés contre ces peptides HLA.

Par réactivité croisée, ces LT réagiraient contre l'Ag S et lyseraient les cellules rétiniennes. Cette réaction immunitaire, à l'origine des lésions rétiniennes, ne pourrait être observée que chez les patients porteurs d'antigène HLA B partageant des homologies avec l'Ag S, comme HLA B51 ou HLA B27. Une réponse T anti Ag S a été effectivement observée chez les patients atteints d'une uvéite active de la maladie de Behçet. Cette hypothèse est à l'origine d'essais d'induction de tolérance avec l'Ag S dans le traitement de l'uvéite du Behçet.

2. Immunité humorale [1]

Bien que le nombre de lymphocytes B des patients atteints de MB soit normal, plusieurs arguments suggèrent que l'immunité humorale participe à la physiopathologie de la maladie. Les lymphocytes B des patients avec MB expriment des niveaux élevés de marqueurs d'activation tels que le CD13, CD33, CD80 et CD45RO.

Des anticorps anti-cellules endothéliales ont été retrouvés au cours de la maladie de Behçet. Leur présence est associée à l'existence d'une atteinte ophtalmologique active ou de lésions de thrombose vasculaire aiguë. Ces anticorps pourraient favoriser la réponse inflammatoire, en augmentant l'expression des molécules d'adhésion à la surface de l'endothélium vasculaire. La cible antigénique des anticorps anti-cellules endothéliales de la MB a été identifiée en 2003. Il s'agit d'une protéine nommée α -enolase qui intervient dans la fibrinolyse. Des anticorps anti α -enolase ont également été retrouvés chez des malades ayant une autre pathologie inflammatoire, mais la présence d'Ig M paraît spécifique de la MB.

L'alpha-tropomyosine est un antigène reconnu par les immunoglobulines des patients atteints de MB. Des anticorps anti-alpha-tropomyosine ont été détectés chez un quart des patients avec une uvéite postérieure de la MB.

En conclusion, un modèle physiopathologique a progressivement émergé permettant de mieux comprendre les étapes successives qui président à l'apparition des lésions tissulaires de la maladie.

ÉTUDE CLINIQUE DE LA MALADIE DE BEHÇET

La maladie de Behçet est une vascularite aux aspects divers, notamment cutanés, articulaires, vasculaires, neurologiques et oculaires. Elle évolue par poussées, sans parallélisme entre l'atteinte cutanéomuqueuse et l'atteinte viscérale.

Les manifestations générales sont rares, une fièvre est rarement présente et doit faire rechercher une atteinte vasculaire.

Avant d'entamer notre étude, rappelant les différentes manifestations de la maladie de Behçet.

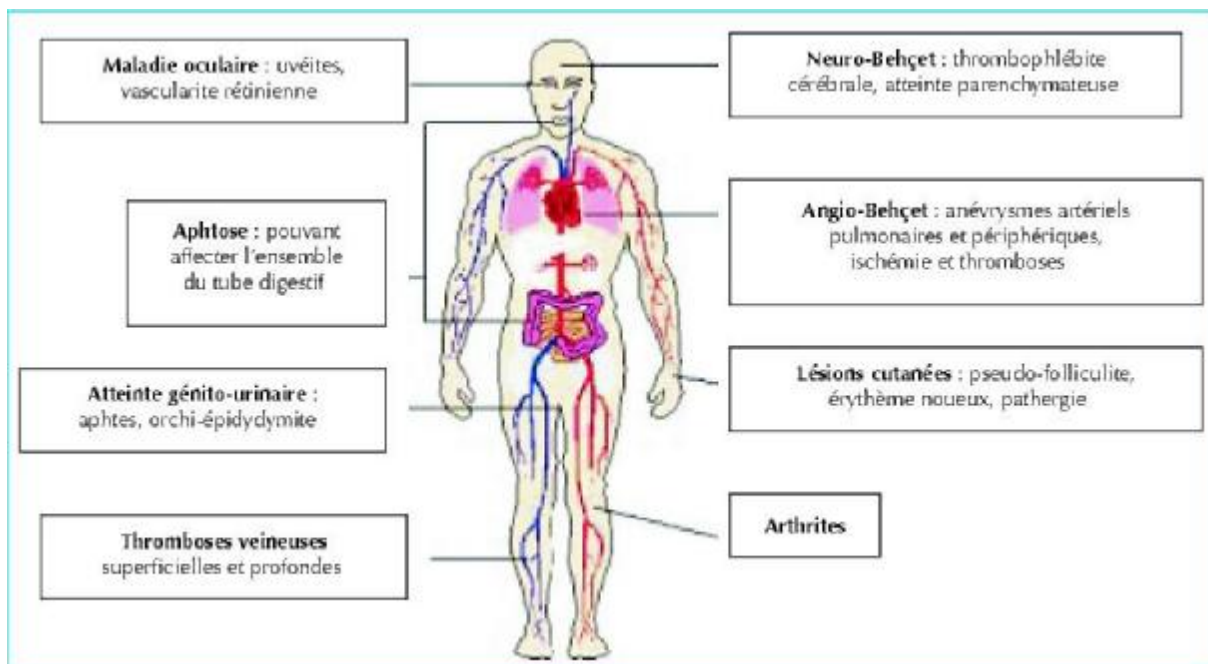


Figure3 : les manifestations cliniques de la MB

I. Atteinte cutanéomuqueuse

Il est fondamental d'objectiver l'atteinte cutanéomuqueuse car seule sa présence permet un diagnostic de certitude : trois des quatre critères diagnostiques étant d'ordre dermatologique [43,44].

Ces manifestations peuvent survenir avant ou concomitamment aux autres atteintes systémiques.

Ces lésions ne comportent certes pas de risque vital ni de séquelles définitives majeures mais peuvent altérer la qualité de vie quotidienne. Elles peuvent être mal signalées par les patients et peuvent survenir plusieurs mois voire plusieurs années après les autres manifestations. Lorsqu'elles sont absentes un diagnostic de certitude est impossible, expliquant d'importants retards de diagnostic [43].

1. L'atteinte des muqueuses

1-1. Les aphtes buccaux [43,45,46]

Les aphtes buccaux sont quasiment constants au cours de la MB dont ils constituent le premier signe dans la majorité des cas. Ils peuvent précéder les autres symptômes de plusieurs années et peuvent concerner l'ensemble de la cavité buccale (la langue, le palais, le pharynx, l'intérieur des joues, les lèvres).

Ils sont souvent très douloureux isolés ou multiples, parfois précédés de vésicule éphémère ; les bords en sont nets, l'ulcération est tapissée d'un enduit « beurre frais » et le pourtour est inflammatoire et douloureux. Les aphtes ont une évolution assez longue, guérissent en règle générale sans laisser de cicatrice et sans adénopathies. Leur répétition subintrante peut gêner l'alimentation. Ils peuvent être favorisés par certains aliments, les traumatismes dentaires, parfois les cycles menstruels, le stress. Ils peuvent revêtir un caractère partiellement cataménial ou

être confondus avec un herpès buccal récurrent dans leur forme pseudo herpétiforme. Une rechute de l'aphtose buccale peut être observée chez les patients tabagiques en période de sevrage, les substituts nicotiques pouvant alors rétablir un état de rémission.

Il est difficile de différencier entre l'aphtose buccale de la MB et l'aphtose buccale banale.



Figure 4 : Les aphtes buccaux –service de dermatologie –hôpital militaire Moulay Ismail.

1-2.Aphtes génitaux [43, 45,46]

Les aphtes génitaux sont très évocateurs de la maladie de Behçet. Ils siègent chez l'homme sur la bourse et rarement sur la verge et dans l'urètre et chez la

femme sur la vulve, le vagin et le col. Ils peuvent être soit disséminés et douloureux, soit totalement latents.

Les aphtes génitaux laissent des cicatrices dépigmentées permettant un diagnostic rétrospectif.



Figure5 : Les aphtes génitaux -service de dermatologie-hôpital militaire Moulay

Ismail

1-3. les autres localisations des aphtes [45]

Les aphtes peuvent ainsi siéger sur l'œsophage, l'estomac, l'intestin entraînant exceptionnellement des perforations, et sur la marge anale.

2. L'atteinte cutanée [45,47]

Les lésions cutanées sont présentes dans 41%-94% avec des présentations diverses. Elles ont en commun un infiltrat inflammatoire fait de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes à l'histologie.

2-1. Les pseudo-folliculites : 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 [47].



Figure 6 : pseudo-folliculite-service de dermatologie-hôpital militaire Moulay Ismail

2-2.Les folliculites : au cours de la maladie de Behçet, peuvent exister de véritables folliculites réalisant une éruption acnéiforme.

2-3.Les aphtes cutanés : ils sont rares et se voient surtout dans les zones des plis, aisselles, espaces interdigitaux des pieds et le périnée.



Figure 7 : aphte cutané de la cuisse-service de dermatologie-hôpital militaire
Moulay Ismail.

2-4.Les nodules dermo-hypodermiques : se voient dans 30% à 40% des cas [47]. Ils siègent sur les membres inférieurs respectant le visage. Ils sont douloureux avec une évolution spontanément régressive en quelques semaines avec possibilité de variation chromatique semblable à celle de la biligénèse.

2-5. 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.

3. 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. Il est à l'origine du test pathergique. Il est positif chez 15% à 53% des patients [48], il est considéré comme positif lorsqu'une papule est obtenue 24 à 48 h après la piqure de la face antérieure de l'avant-bras par aiguille de taille 21G, une papule ou une pustule apparaît au site de ponction. La biopsie au site du test positif objective un infiltrat péri vasculaire mononuclé composé de lymphocytes T en majorité CD4+ et de macrophages.

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 [48].

II. Atteinte oculaire

Les manifestations oculaires viennent en second rang par leur fréquence et conditionnent le pronostic fonctionnel d'autant que la bilatéralisation des lésions peut être rapide [45].

La chambre antérieure et/ou postérieure de l'œil peut être touchée.

Le pronostic des atteintes oculaires est sévère. Elles évoluent par poussées et régressent sous traitement mais incomplètement, conduisant à des complications

majeures : cataracte, hypertension oculaire et cécité par atteinte du segment postérieur [43,45].

1. Intérêt de l'interrogatoire et l'examen ophtalmologique

Les atteintes oculaires au cours de la maladie de Behçet sont dominées par les uvéites dont le diagnostic est purement clinique reposant sur un interrogatoire minutieux et sur un examen ophtalmologique complet.

Les patients atteints de la 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 des atteintes antérieures [49].

L'interrogatoire précise les signes fonctionnels et le mode d'installation de l'uvéite : aigu en < 3 mois, amenant le malade à consulter rapidement, ou bien progressif par l'installation d'un flou visuel et des myodésopsies faisant découvrir une uvéite chronique.

Il est important de savoir si les uvéites aiguës évoluent par poussées séparées d'intervalle libre, 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.

L'examen ophtalmologique doit préciser l'acuité visuelle, la topographie de l'uvéite, 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'hypertension oculaire et l'œdème maculaire qui conditionnent le pronostic visuel.

2. Les formes cliniques de l'atteinte oculaire au cours de la MB

2.1 Les uvéites :

L'uvéite au cours de la maladie de Behçet survient dans 76% 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 récurrences 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 [49].



Figure 8 : uvéite antérieure à hypopion-service d'ophtalmologie-HMMI.

a. Uvéite antérieure :

C'est la manifestation la plus caractéristique de la maladie, rarement isolée, retrouvée dans 10% des cas [49]. 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 périorbitaire d'intensité variable.

A ce tableau s'associe un syndrome irritatif fait d'une photophobie, un larmolement et blépharospasme suite à l'irritation des branches du nerf trijumeau et facial [49].

L'uvéite est toujours non granulomateuse et peut être uni ou bilatérale.

L'examen à la lampe à fente révèle [50,51] un cercle péri-kératique, un tyndall inflammatoire cellulaire et protéique de l'humeur aqueuse et des précipités rétro cornéens très fins, poussiéreux.

L'aspect clinique d'uvéite antérieure à hypopion est retrouvé dans 12 à 30% des cas de Behçet oculaire [51].

L'hypopion peut être chaud (œil rouge) ou froid (œil blanc), et il est mobile avec le changement de position de la tête. Il est parfois très discret, détectable seulement en gonioscopie. Sa présence est fréquemment associée à une atteinte inflammatoire sévère du segment postérieur.

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.

Après plusieurs poussées, peuvent survenir des synéchies postérieures, des synéchies antérieures périphériques et une atrophie irienne.

Un glaucome par séclusion pupillaire ou par synéchies antérieures périphériques peut compliquer l'évolution de cette uvéite.

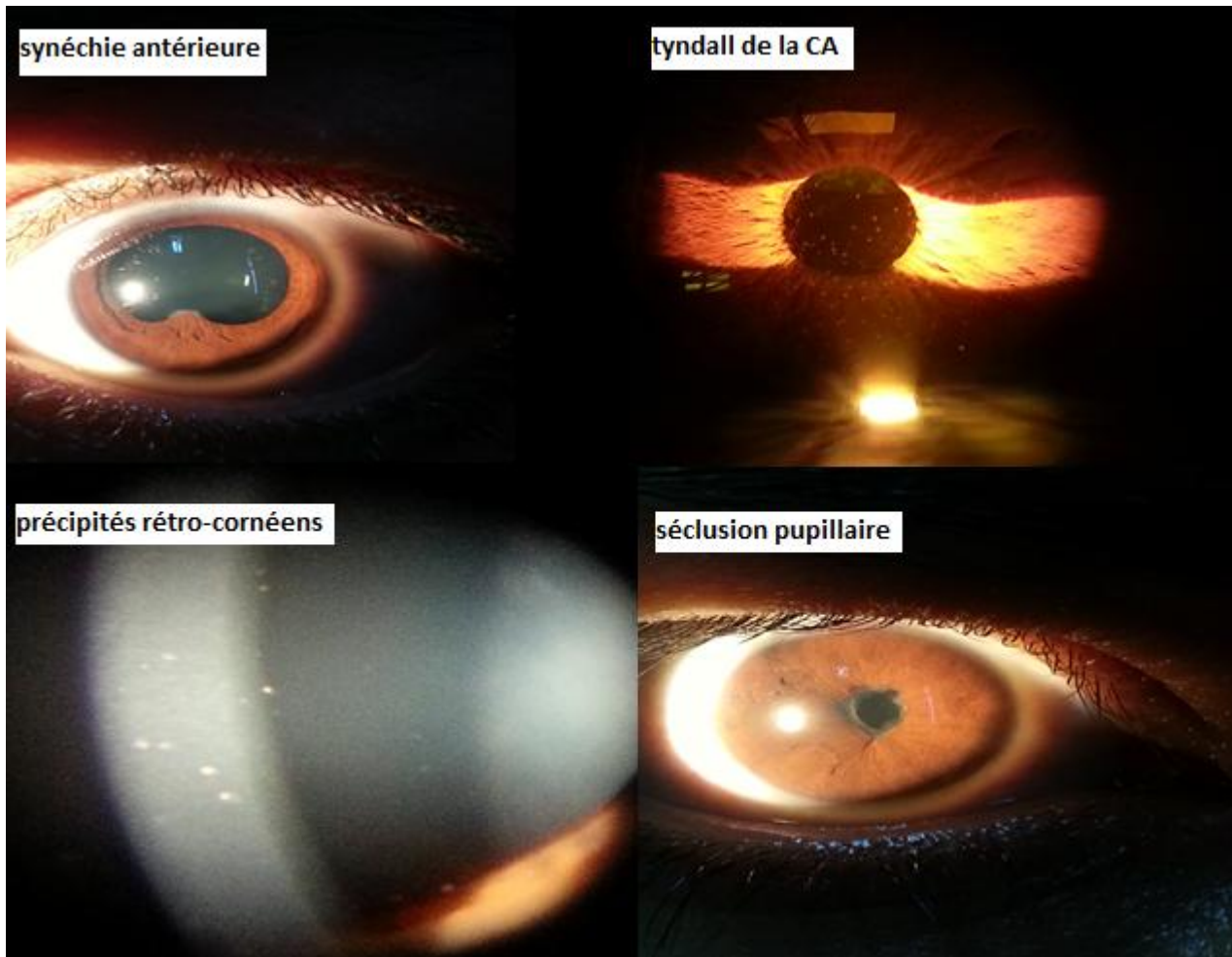


Figure9 : les différentes manifestations observées au cours de l'uvéite -service d'ophtalmologie – hôpital militaire Moulay Ismail.

b. Uvéite postérieure

L'uvéite postérieure est la plus fréquente et la plus grave pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel. Elle est marquée par une baisse indolore de l'acuité visuelle et peut être asymptomatique [49].

La choroïde est la première touchée et le vitré est touché secondairement, il se rétracte, se durcit ayant tendance à tirer sur la rétine et donc entrainer un décollement rétinien.

Cette atteinte se présente sous forme de vascularite artérielle et veineuse avec des périphlébites. 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.

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

Après plusieurs poussées d'uvéite postérieure, l'inflammation disparaît laissant une rétine atrophique, des vaisseaux déshabités et un nerf optique pale.

c. L'uvéite totale

La fréquence de l'uvéite totale au cours de la maladie de Behçet varie entre 24 et 70 % [52,53].

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.

2.2 Les autres manifestations ophtalmiques de la MB [49,54]

- Les ulcères conjonctivaux sont rares et peuvent apparaître longtemps avant les autres manifestations oculaires. Ils ont une évolution favorable sous corticothérapie.
- la vascularite rétinienne : Il s'agit essentiellement de périphlébites, et moins fréquemment de péri-artérites. Cette vascularite peut être occlusive et se compliquer de territoires d'ischémie. Elle est facile à diagnostiquer à l'examen du fond d'œil.
- les hémorragies rétinienne : 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.

III. Atteinte neurologique

Les manifestations neurologiques de la MB sont fréquentes (10 à 40 % des complications) et apparaissent habituellement entre 30 et 40 ans. Elles sont exceptionnellement révélatrices de la maladie. Dans l'immense majorité des cas, elles sont précédées par la survenue d'aphtes buccaux et génitaux [55].

Le mode de début est très variable, le plus souvent brutal, aigu ou subaigu, plus rarement progressif. Les manifestations neurologiques peuvent régresser spontanément et évoluer, comme dans la SEP, par poussées et rémissions. Parfois, l'évolution est d'emblée progressive [55].

Les manifestations neurologiques sont très polymorphes, car les lésions peuvent siéger à n'importe quel point du système nerveux central avec une prédilection pour le tronc cérébral, les ganglions de la base, et les capsules internes.

Le délai diagnostique reste encore important, 14 mois en moyenne, justifiant d'évoquer systématiquement le diagnostic devant une atteinte neurologique inflammatoire et/ou récidivante.

Les complications neurologiques représentent un élément de pronostic péjoratif car elles peuvent engager aussi bien le pronostic fonctionnel que vital [45].

Le pronostic, encore sévère, est amélioré par les traitements corticoïdes et immunosuppresseurs, et vraisemblablement par leur rapidité d'administration [45].

Une des difficultés diagnostiques réside dans l'absence de définition précise permettant d'unifier ces manifestations.

On décrit deux types d'atteintes neurologiques : l'atteinte méningo-parenchymateuse et l'atteinte des gros vaisseaux cérébraux ou angio-Behçet cérébral.

1. L'atteinte méningo-parenchymateuse [55]

Elle est plus fréquente rendant compte de 60 à 80 % de l'ensemble des atteintes. Il s'agit d'une vascularite cérébrale comportant un infiltrat lymphocytaire péri vasculaire, avec une nécrose ischémique, parfois associée à de petits foyers hémorragiques, de glyose ou de démyélinisation. Elle touche avec prédilection le tronc cérébral, le diencephale et la moelle.

La survenue de méningite purulente aseptique isolée doit faire craindre la survenue d'une atteinte neurologique sévère.

Les manifestations neurologiques syndromiques sont les atteintes du tronc cérébral, les hémiparésies, les paraparésies, les ataxies, les syndromes confusionnels et les démences. L'atteinte médullaire isolée est rare.

1-1. Neuro-Behçet parenchymateux

C'est l'atteinte la plus fréquente du NB, représentant 29 à 98% des manifestations neurologiques observées au cours de la MB.

Dans l'ensemble, ces atteintes touchent plus volontiers des hommes, avec un âge médian de 30 à 38 ans et une MB évoluant depuis moins de 5 ans [56,57,58,59].

Cliniquement les symptômes les plus représentatifs sont : les céphalées, suivies par un syndrome pyramidal, une ataxie cérébelleuse et des troubles sphinctériens. Cette atteinte diffuse du parenchyme cérébral peut également prendre la forme d'une encéphalite avec un ralentissement psychomoteur et des troubles de comportement [59,60].

Parmi les symptômes moins fréquemment rencontrés, on retrouve des troubles sensitifs, des mouvements anormaux, une épilepsie, et rarement un syndrome extrapyramidal.

L'ensemble de ces manifestations cliniques correspond le plus souvent à l'imagerie à des atteintes du tronc cérébral et de la jonction méso-diencephalique.

1-2. Formes pseudo-tumorales : [55]

L'atteinte pseudo-tumorale a des caractéristiques cliniques propres à elle, les signes pyramidaux et l'hémiplégie semblent plus fréquentes que dans les formes parenchymateuses classiques, et surtout l'état d'invalidité est plus sévère. La mise en route rapide d'un traitement immunosuppresseur permet de limiter le risque de séquelles et de décès.

1-3. Atteinte médullaire

Dans le cadre de l'atteinte du tronc cérébral, une atteinte de la moelle cervicale par contiguïté peut être observée [59,61]. A l'inverse, la myélite isolée est plus rare, survenant dans 5 à 24 % des cas. Il s'agit le plus souvent d'une myélite transverse multifocale, siégeant dans les régions cervicales et dorsales. Elle peut être un facteur de mauvais pronostic, du fait d'une relative moins bonne réponse au traitement [62].

2. L'atteinte extra-parenchymateuse

2-1. Les thrombophlébites cérébrales : [63]

Elles sont plus rares que l'atteinte parenchymateuse, cependant elles sont certainement sous diagnostiquées étant donné la fréquence des symptômes d'hypertension intracrânienne (HTIC) spontanément résolutifs.

Le tableau clinique le plus fréquemment rencontré est celui d'une HTIC associée ou non à un déficit moteur ou sensitif, à des crises convulsives rarement à une paralysie des nerfs crâniens.

Ce tableau est caractéristique de la maladie. Il s'agit d'une thrombose du système veineux cérébral profond, en particulier les veines cérébrales internes et les veines basales de Rosenthal.

Le tableau neurologique est caractérisé par l'installation brutale ou rapide de déficits neurologiques focaux, associant une atteinte pyramidale et un syndrome du tronc cérébral, et surtout la présence de troubles neuropsychologiques, avec atteinte de la mémoire, de l'attention, une apathie, une aspontanéité, des troubles du langage, pouvant aller jusqu'à un tableau de démence. Parfois, le tableau clinique est beaucoup plus grave, avec troubles de la vigilance, une rigidité de décérébration. La survie se fait au dépend de séquelles neurologiques et neuropsychologiques graves.

L'apport de la TDM pour le diagnostic est faible, le signe du triangle vide est peu sensible et peu spécifique d'où l'intérêt de l'IRM et de l'angio-IRM dont la sensibilité est de 90 à 100% en cas d'association. L'IRM est également le meilleur examen pour le contrôle évolutif appréciant la reperméabilisation.

L'évolution sous traitement corticoïde associé à une anticoagulation efficace est souvent favorable. La durée du traitement est mal codifiée, mais le caractère chronique incite à un traitement prolongé.

2-2.L 'atteinte des artères à destinée cérébrale [43]

Elle est exceptionnelle, mais elle est plus facilement authentifiée par les explorations en angio-IRM.

3. Les céphalées isolées

Une des problématiques du NB est l'existence extrêmement fréquente de céphalées, et leur valeur diagnostique dans le spectre des manifestations neurologiques. En effet, ces céphalées peuvent être liées réellement à une atteinte vasculaire ou parenchymateuse avérée. Mais peuvent également se rencontrer dans le cadre de douleurs d'uvéite, de manifestations vasculaires de type migraineux

communément rencontrées dans le contexte de la MB, ou encore de syndrome dépressif associé [55].

4. Atteinte du système nerveux périphérique :[64,65]

A l'inverse de l'atteinte du système nerveux central, l'atteinte du système nerveux périphérique au cours de la maladie de Behçet a été rarement décrite, sa fréquence varie entre 2 et 6% des cas de neuro-Behçet. Elle peut être isolée ou associée à une atteinte centrale. Elle est due à une vascularite multifocale des fibres nerveuses et peut se manifester par des polyneuropathies, des mononeuropathies ou des polyradiculoneuropathies.

La neuropathie périphérique dans la maladie de Behçet est rare. Son diagnostic doit être un diagnostic d'élimination.

5. Névrite optique rétrobulbaire (NORB)

Les NORB, isolées ou associées à d'autres manifestations neurologiques centrales, sont rares dans la MB [65,66]. Néanmoins, leur présence possible est à connaître et doit inciter à une reprise méthodique de l'interrogatoire. En effet, le diagnostic différentiel de sclérose en plaque (SEP) doit être présent à l'esprit, en particulier avec l'engouement actuel des thérapeutiques anti-TNF α au cours du NB [66,67], contre indiquées en cas de la SEP.

6. Neuro-psycho-BEHÇET

Les manifestations d'indifférence, d'apathie, ou à l'inverse d'euphorie et de désinhibition peuvent être rencontrées au cours de la MB mais à des fréquences variables [60,68]. Parmi les autres symptômes psychiatriques, des attitudes

paranoïaques ou obsessionnelles peuvent être rencontrées. Ces manifestations peuvent être analysées en lien avec l'atteinte méningo-encéphalique, représentant alors autour de 30% des cas de NB. Néanmoins, l'impact des traitements, en particulier des corticoïdes, ainsi que du poids de la maladie chronique, est difficile à évaluer dans l'évolution temporelle.

Ces signes peuvent survenir de manière aiguë et brutale, lors de l'installation d'autres symptômes neurologiques. Mais également peuvent être d'installation subaiguë et isolée [60]. Dans ce dernier cadre, l'importance de leur connaissance est cruciale, car, à l'instar d'autres pathologies dysimmunitaires telles que le lupus, l'instauration rapide d'un traitement immunosuppresseur peut améliorer ces manifestations.

IV. Atteinte vasculaire

L'atteinte vasculaire est fréquente au cours de la MB et peut se présenter sous des formes très variées. Elle est particulière car elle survient volontiers chez les sujets de sexe masculin, jeunes (<35 ans) et souvent sans autres facteurs de risque qu'un tabagisme. Certains auteurs utilisent le terme de vasculo-Behçet pour regrouper les patients présentant des complications cardiovasculaires de la MB. Il s'agit d'un profil de patient particulier chez qui les manifestations vasculaires dominent le tableau clinique et sont volontiers récidivantes. La vascularite de la MB se distingue des autres vascularites en raison de l'implication des artères et des veines de différents calibres [69,70].

La présence d'une atteinte vasculaire constitue un élément pronostique majeur. Dans une étude récente sur les facteurs de mortalité de la MB, l'atteinte

vasculaire (anévrisme pulmonaire et de l'aorte thoracique, et syndrome de Budd-chiari) était la cause directe de décès chez 45% des patients [71-73].

1. La physiopathologie de l'atteinte vasculaire de la MB

Pour expliquer les thromboses veineuses au cours de la MB, 2 mécanismes sont proposés : la vascularite qui peut toucher les gros troncs veineux et l'hypercoagulabilité sanguine. La vascularite de la MB est une pan-vascularite avec présence à la phase aiguë d'un infiltrat inflammatoire lymphocytaire envahissant particulièrement la média et l'adventice, à un stade tardif s'installe une réaction fibreuse cicatricielle importante [73,74]. La tendance thrombogène de la MB serait due à une inhibition du pouvoir fibrinolytique du sérum et à une augmentation de l'agrégabilité plaquettaire. Cette dernière est expliquée par une augmentation du taux du facteur de Von Willebrand et une baisse de la prostacycline (PGI₂) ; en rapport avec un dysfonctionnement des cellules endothéliales vasculaires [7,75]. L'endothéline¹ est augmentée surtout dans les formes avec angio-Behçet [76]. Récemment une baisse de la protéine S libre et son activité est trouvée surtout dans la MB associée à des thromboses veineuses, et un déficit acquis en protéine S de mécanisme auto-immun est suggéré dans la physiopathologie des thromboses veineuses de la maladie.

Il n'est pas noté d'anomalies des taux d'antithrombine III ni de la protéine C et les anticoagulants circulants de type lupique sont souvent absents.

Certains auteurs ont noté la présence d'anticorps anti-cardiolipine dans certains cas mais leur relation avec les thromboses de la MB n'est pas claire [77]. Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles [78] et les anticorps anti cellules endothéliales sont absents dans l'angio-Behçet [79].

La physiopathologie de l'atteinte vasculaire artérielle au cours de la MB demeure mal connue. Certains auteurs pensent que le substratum anatomique de ces lésions artérielles est les anomalies de la paroi artérielle impliquant en particulier les facteurs pariétaux [74,80].

Le rôle favorisant d'un traumatisme local a été souligné tel que la survenue d'un anévrisme au point de ponction artérielle lors de la réalisation d'une artériographie, de la mesure des gaz du sang ou lors d'un traumatisme [81, 82,83]. L'implication d'une hypercoagulabilité sanguine n'est pas clairement établie [74, 75,76].

2. L'atteinte veineuse de la MB

L'atteinte veineuse représente 80 à 90 % des atteintes vasculaires. Elle est en moyenne observée chez un tiers des patients. Cette prévalence est très variable d'un pays à l'autre et d'une série à l'autre. Elle varie de 5 à 50 % des cas. Elle semble plus importante dans les pays du Maghreb où elle est estimée à 25 45 % en Tunisie [84,85] ,23% en Algérie [86] et 20 à 55% au Maroc [87,88].

2-1.Thrombophlébites superficielles

Les thrombophlébites superficielles font partie des atteintes veineuses les plus fréquentes touchant 2 à 47 % des patients selon les séries. Elles peuvent se manifester par des douleurs des membres, avec œdème et érythème, par un cordon induré ou par un érythème noueux mais localisé le long d'un axe veineux.

Elles sont fugaces, migratrices, volontiers récidivantes, et sont classiquement intégrées au sein des atteintes cutanées où elles sont confondues avec un érythème noueux [89]. Elles sont souvent associées à des thromboses profondes, voire même à une atteinte artérielle [90].

2-2.Thrombophlébites profondes

Le spectre clinique est très varié. On retrouve selon les séries, des thromboses des veines cérébrales chez plus de 10% des patients, 2 à 27% d'embolies pulmonaires, plus de 7% de thromboses de la veine cave inférieure et 3% de thromboses de la veine cave supérieure. Le syndrome de Budd-Chiari est noté dans 3% des cas et plus rarement on peut observer une thrombose intracardiaque ou une thrombose rénale, portale ou rétinienne. Il n'est pas noté d'association particulière à des facteurs pro-thrombotiques chez les patients qui présentent une atteinte vasculaire de la MB.

Les thromboses veineuses profondes (TVP) dans la MB concernent toutes les veines de l'organisme à des degrés de gravité différents :

- Les membres inférieurs [84,91] sont le siège de prédilection de ces thromboses. Elles siègent essentiellement au niveau des territoires fémoraux et fémoro -iliaques

Ces thromboses sont d'installation d'autant plus insidieuse que leur siège est profond.

Les thrombophlébites surales, souvent d'apparition brutale, s'opposent aux localisations profondes des gros troncs qui se manifestent par un simple œdème du membre, sans signes inflammatoires.

Le membre supérieur peut être concerné, le plus souvent par l'atteinte sous Clavière ou axillaire.

L'extension des thromboses aux troncs cave est fréquente.

- Les thromboses cérébrales [92,93] se manifestent le plus souvent par des céphalées persistantes (97%), un œdème papillaire (63%), une fièvre, des vomissements, et plus rarement par des signes focaux. La majorité des patients qui présentent une thrombose veineuse cérébrale ont une

thrombose veineuse extra-cérébrale associée. La majorité des patients présentent à l'imagerie une thrombose du sinus sagittal supérieur ou transverse. L'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) est le plus souvent normale. Mais parfois on peut retrouver une hyperpression du LCR, une hyperprotéinorrhachie. Le principal risque évolutif des thromboses veineuses cérébrales est la cécité par atrophie du nerf optique.

- Les thromboses de la veine cave inférieure (VCI) [94] peuvent être isolées ou le plus souvent associées à d'autres thromboses veineuses. L'association à des anévrysmes des artères pulmonaires définit le syndrome d'Huges-Stovin.
- Les thromboses de la veine cave supérieure [95,96] sont également décrites. Elles peuvent se manifester par une fièvre, un syndrome cave, des céphalées, une douleur thoracique, une dyspnée ou des épanchements pleuraux parfois chyleux. Une hémoptysie est parfois décrite.
- Le syndrome de Budd-Chiari [97,98] est une complication rare mais grave dans la MB. Elle doit être évoquée de principe devant une ascite, une hypertension portale voire même une simple altération du bilan hépatique. Si certains patients sont asymptomatiques, les thromboses des veines sus hépatiques peuvent se compliquer d'hypertension portale et parfois même d'une défaillance hépatique pouvant être mortelle.

2-3.les autres atteintes veineuses [99]

- L'atteinte veineuse oculaire : Les atteintes veineuses caractéristiques sont des lésions de périphlébite se manifestant sous forme d'engainement blanchâtre avec perte de la transparence de la paroi

vasculaire, parfois, c'est un fin liseré soulignant les bords. Les thromboses veineuses peuvent être partielles ou complètes, intéresser les branches veineuses et le tronc de la veine centrale de la rétine.

- Les varices : sont peu fréquentes dans la maladie, elles ont été intégrées dans la maladie veineuse du Behçet. Les varices ont été notées dans 2% de cas d'angio-Behçet dans une série turque de 52 patients.

3. L'atteinte artérielle de la MB

L'atteinte artérielle 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 [100,101]. 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 [102].

L'atteinte artérielle peut être révélée par des symptômes variés : douleurs abdominales/lombaires, fièvre, douleurs thoraciques, hémoptysies ou claudication / signes ischémiques des membres inférieurs, et plus rarement par des céphalées ou des signes neurologiques focaux. Parfois le diagnostic peut être plus difficile devant des lombalgies ou des douleurs évoquant une origine digestive.

Les lésions artérielles au cours de la MB sont de deux types : les lésions anévrysmales et les occlusions artérielles qui sont parfois associées. La présentation clinique est polymorphe selon les vaisseaux atteints.

3.1 Les anévrismes :

Les anévrismes peuvent être spontanés ou provoqués par un traumatisme ou une ponction artérielle et peuvent être uniques ou multiples et étagés. Les

anévrismes sont souvent symptomatiques avec des complications plus graves en raison du risque de rupture.

a. Les anévrismes de l'aorte

Le premier cas d'anévrisme de l'aorte lié à la MB a été décrit au niveau de l'aorte abdominale chez un homme de 38 ans par Mishima en 1961 [103].

Les manifestations cliniques des anévrismes de l'aorte abdominale sont celles des anévrismes d'autres étiologies. Le syndrome principal est la douleur abdominale généralement sourde, irradiant en arrière, vers les lombes et le bassin. La sémiologie douloureuse peut être mal interprétée et prise pour des douleurs digestives apparemment banales ou lombalgies. Cependant la douleur est souvent absente. Lorsqu'elle est présente, l'anévrisme est suspect de fissuration. Il peut être palpable sous forme de masse abdominale pulsatile et expansive. Il peut s'accompagner de signe de compression nerveuse ou veineuse. Les anévrismes de l'aorte thoracique sont très rares et se manifestent par des douleurs thoraciques et peuvent donner lieu à un syndrome de compression médiastinale avec œdème en pèlerine, une toux, une dyspnée, une dysphagie, une voix bitonale et un syndrome de Claude Bernard Horner [104].

b. Les anévrismes de l'artère pulmonaire

Les anévrismes artériels pulmonaires semblent être des lésions très évocatrices de la MB. Ils siègent habituellement sur les gros troncs proximaux. Il s'agit souvent d'anévrisme unique mais une atteinte multiple ou bilatérale est possible. Les signes respiratoires sont presque toujours présents ; l'hémoptysie constitue le signe révélateur, elle est récidivante pendant plusieurs mois voire plusieurs années. Une hémoptysie massive fatale révélant la maladie de Behçet en post mortem est possible [99].

Les anévrysmes artériels pulmonaires sont le plus souvent diagnostiqués à l'occasion d'hémoptysies répétées, d'abondance moyenne. La radiographie de thorax est rarement normale et objective des opacités arrondies para-hilaires, habituellement bilatérales ou des opacités distales [99].

L'angiographie pulmonaire et mieux, l'angioscanner thoracique visualisent les AAP, même de petites tailles non visibles sur la radiographie standard. Ces anévrysmes sont de très mauvais pronostic avec une mortalité de 50% la première année [99].

Ils peuvent se manifester également par des douleurs thoraciques, une toux irritative ou une dyspnée ; mais peuvent être asymptomatique et découverts fortuitement sur la radiographie thoracique et confirmé facilement par l'angiographie pulmonaire et la TDM.

c. Les anévrysmes de l'artère fémorale [104]

L'artère fémorale semble être le troisième siège de prédilection des anévrysmes au cours la maladie de Behçet. Cliniquement, l'anévrysme de l'artère fémorale peut se manifester par l'apparition d'une tuméfaction siégeant sur le trajet artériel, le plus souvent au niveau de l'aîne. La survenue d'une thrombose de l'anévrysme est révélée par la survenue d'un syndrome d'ischémie aigue.

d. Les anévrysmes périphériques [103,104]

- Les anévrysmes de l'artère poplitée : c'est la 4ème localisation de prédilection des anévrysmes au cours de la maladie de Behçet. La 1 ère observation a été rapportée en 1968 par Enoch et Coll chez un jeune garçon de 16 ans qui a développé une ischémie du membre inférieur gauche et chez qui l'angiographie a révélé un anévrysme de l'artère poplitée gauche.

- Les anévrysmes de l'artère iliaque : de nombreux auteurs considèrent l'artère iliaque comme le second siège préférentiel des anévrysmes périphériques au cours de la maladie de Behçet après l'artère fémorale.
- Les anévrysmes de l'artère tibiale : L'artère tibiale semble peu concernée par les lésions anévrysmales au cours de la MB.
- Les anévrysmes des artères du membre supérieur : sont nettement moins fréquents par rapport au membre inférieur.
- Les anévrysmes des troncs supra-aortiques (TSA) : Ils sont exceptionnellement rapportés.

3.2 Les occlusions artérielles [104]

a. Les occlusions des artères pulmonaires

Les occlusions artérielles pulmonaires au cours de la MB sont dues à une atteinte pulmonaire primitive mais aussi à des thrombo-embolies à partir des veines périphériques.

b. Les occlusions de l'artère sous-clavière

Se manifestent par des paresthésies plus rarement par une claudication intermittente et par la disparition des pouls au membre supérieur. Elle s'accompagne dans certains cas d'un syndrome de Raynaud.

c. Les autres artères périphériques

- Les artères des membres : les troncs artériels des membres sont plus concernés par les occlusions que les artères viscérales.
- L'artère carotide : c'est une localisation rare des occlusions artérielles au cours de la maladie de Behçet.

- L'artère rénale : l'occlusion de l'artère rénale se manifeste par la survenue d'une hypertension artérielle chez un sujet jeune sans facteurs de risque.
- L'artère mésentérique et les artères cérébrales : de rares cas ont été décrits dans la littérature.

V. Atteinte articulaire

L'atteinte articulaire au cours de la maladie de Behçet est fréquente. Elle est précoce, parfois inaugurale, pouvant précéder de plusieurs années les autres manifestations. Il s'agit d'arthralgies et/ou d'oligoarthrites inflammatoires généralement fixes siégeant sur les articulations porteuses (genoux, chevilles).

La monoarthrite et l'oligoarthrite touchent essentiellement l'homme et évoluent sur un mode aigu ou le plus souvent récidivant, rarement chronique. La guérison est sans séquelles [105].

La polyarthrite survient plus chez la femme que chez l'homme et associe une atteinte des grosses articulations à celles des petites articulations des mains et des pieds. Elle est bilatérale plus ou moins symétrique simulant une polyarthrite rhumatoïde bien qu'elle ne soit ni déformante ni destructrice.

L'association maladie de Behçet et spondylarthrite ankylosante est rare (2% des cas). Pour certains auteurs il s'agirait d'une association fortuite, pour d'autres (Hamza et Coll) la maladie de Behçet constituerait un facteur de risque de survenue de spondylarthrite ankylosante chez les patients porteurs de l'antigène HLA B27 [106].

Les radiographies sont normales, tout au plus existent des érosions ostéocartilagineuses ou de minimes pincements. Les destructions articulaires sont exceptionnelles [107,108].

La ponction articulaire met en évidence un liquide visqueux inflammatoire, riche en cellules notamment en polynucléaires.

L'histologie met en évidence une hyperplasie villose modérée avec des nécroses de surface, une hyperplasie ou une destruction partielle de la couche bordante, une sclérose du tissu de soutien, une multiplication des sections vasculaires avec épaissement des parois vasculaires et thromboses, enfin un infiltrat inflammatoire péri vasculaire témoin de vascularite [105].

VI. L 'atteinte gastro-intestinale

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

La fréquence est diversement appréciée allant de 30% dans les séries japonaises et moins de 5% dans les séries turques [109].

L'atteinte gastro-intestinale pose un problème de diagnostic différentiel avec d'autres entéropathies surtout la maladie de crohn et la réctocolite hémorragique d'autant que celles-ci peuvent également s'accompagner de lésions cutanées et de poussées d'aphtes.

La symptomatologie fonctionnelle est aspécifique : flatulence, nausées, ballonnement, éructation, diarrhée, anorexie ; les rectorragies sont possibles.

Radiologiquement, les images les plus fréquemment retrouvées sont des floculations anormales de la baryte, des épaissements des plis muqueux, des dilatations segmentaires de l'intestin grêle avec stase. Il n'a pas été décrit d'aspect

endoscopique ni histologique spécifique ; toutefois, l'étendue en profondeur des lésions, souvent peu nombreuses, de forme ovale et de localisation iléocæcale est en faveur de la MB [110], à la différence de la maladie de crohn, on ne note jamais de granulome sur les biopsies.

1-L'atteinte œsophagienne :

L'atteinte œsophagienne est très rare. Une trentaine de cas sont colligés dans la littérature japonaise et anglo-saxonne [111]. Les ulcérations siègent fréquemment à la portion moyenne de l'œsophage et entraînent une dysphagie, des douleurs thoraciques, parfois une hématomèse. Elles peuvent se perforer et entraîner une fistule trachéo-œsophagienne.

L'atteinte œsophagienne peut se traduire aussi par une œsophagite diffuse ou des varices œsophagiennes en cas de thrombose des veines sus-hépatiques, de la veine splénique ou de la veine cave supérieure.

2-Entérot-Behçet :

Se traduit par des ulcérations intestinales qui siègent dans 76% des cas sur la région iléocæcale [111]. Le rectum en est indemne. Dans 6% des cas, les ulcérations sont diffuses aux trois segments (œsophage, jéjunum, côlon) sans atteindre l'iléon. Habituellement, elles sont très creusantes et larges (1 à 4cm) et ont tendance à se compliquer de perforations qui sont le plus souvent inaugurales de l'entéro-Behçet avec à l'examen un tableau évoquant une appendicite ou une péritonite.

3-Autres localisations :

Quelques cas d'ulcérations gastroduodénales, rectales et anorectales ont été décrits dans la maladie de Behçet [111].

Quelques cas de pancréatite ont été rapportés.

VII. L'atteinte cardiaque [112]

L'atteinte cardiaque est diagnostiquée dans 1% à 6% des cas. Les trois tuniques peuvent être concernées.

On distingue :

- L'atteinte péricardique : c'est l'atteinte la plus fréquente, et cède habituellement sous anti-inflammatoires ou corticoïdes.
- L'atteinte coronaire : cette atteinte peut être isolée ou associée à une péricardite. Elle se manifeste le plus souvent par un infarctus myocardique qui touche le sujet jeune sans facteur de risque.

La coronographie objective une occlusion ou une sténose parfois située en aval d'une lésion anévrysmale sur un réseau artériel dépourvu de lésions athéromateuses.

- L'atteinte myocardique : en dehors de l'atteinte myocardique secondaire à l'atteinte coronarienne, la maladie de Behçet peut rarement être responsable d'une atteinte myocardique inflammatoire. Cette atteinte est rarement symptomatique. Elle est suspectée devant une insuffisance cardiaque sur cardiopathie dilatée. Elle est pourvoyeuse de troubles du rythme et de la conduction.
- 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 mitrale sont les plus fréquentes. Elle réalise au maximum une fibrose myocardique du cœur droit et des thrombus intracardiaques sont également rapportés.

VIII. L'atteinte pleuro-pulmonaire

Elle consiste essentiellement en des infiltrats, avec ou sans pleurésie, accompagnés d'hémoptysies, il faut cependant éliminer une pathologie embolique, vasculaire pulmonaire ou une surinfection à germes opportunistes [113].

Les manifestations parenchymateuses de la MB sont nombreuses et regroupent des anomalies secondaires à l'atteinte vasculaire (infarctus, hémorragies, et atélectasies, excavation post infarctus) et des pneumonies récidivantes, organisées cryptogéniques, à éosinophiles, des fibroses et de l'emphysème [114].

Les embolies pulmonaires sont rares, il s'agit le plus souvent de thrombose des artères pulmonaires responsable des infarctus pulmonaires. Elle se forme généralement in situ. L'hémoptysie en est le symptôme majeur. La répétition des épisodes de thromboses artérielles pulmonaires peut aboutir à une hypertension artérielle pulmonaire [114].

La plèvre peut être le siège d'une vascularite, responsable de micronodules pleuraux, d'irrégularités pleurales ou d'épanchements. Ces pleurésies peuvent être uni ou bilatérales et correspondre à des transsudats, des exsudats ou des chylothorax (secondaire à un syndrome cave supérieur) [114].

IX. L'atteinte rénale :

L'atteinte rénale est exceptionnelle [115] et n'a fait l'objet que de quelques publications rapportant des lésions de glomérulopathie proliférative, d'amylose AA, d'atteinte vasculaire et de néphropathie interstitielle.

Toutefois, chez des sujets asymptomatiques, la pratique de la ponction biopsie rénale a pu mettre en évidence des dépôts glomérulaires mésangiaux et extra-membraneux de C3, parfois associés à des dépôts d'immunoglobuline IgA, d'IgG ou de C3 et une inflammation des artères interlobulaires.

La thrombose des veines rénales doit être recherchée devant un syndrome néphrotique. En effet, la fréquence de la thrombose cave inférieure et son caractère extensif peuvent entraîner une thrombose veineuse rénale [8].

X. L'atteinte musculaire

Elle est rare mais indiscutable et peut s'associer aux manifestations articulaires. Elle s'exprime essentiellement par des myalgies diffuses ou prédominantes aux muscles proximaux, et une myosite vraie est possible. Les formes localisées peuvent poser des problèmes de diagnostic différentiel avec une thrombophlébite [43]. Des formes à début infantile ont été rapportées. A l'examen on peut noter des tuméfactions douloureuses et la biopsie montre une dégénérescence des fibres musculaires et une infiltration par les cellules mono et polynuclées. La créatine phosphokinase (CPK) est exceptionnellement élevée et doit alors faire discuter les myopathies et les exceptionnelles rhabdomyolyses secondaires au traitement par la colchicine essentiellement rapportées en cas d'insuffisance rénale associée [45].

XI. Les autres atteintes

- Atteinte ORL [116]: 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 une vascularite de muqueuse et/ou une myosite localisée est possible.

L'atteinte de l'oreille interne est possible pouvant être responsable d'hypoacousie et de vertige.

- Fièvre au long cours [117].
- Myosite [8].
- Les manifestations hématologiques [8].
- Atteinte génito-urinaire : l'atteinte testiculaire ou épидидymaire est présente dans 5-8% des cas. Elle est rapportée par divers auteurs. Elle serait un facteur de mauvais pronostic [45].
- Atteinte du système réticuloendothélial (SRE) : le SRE est exceptionnellement atteint, cependant on signale dans quelques observations l'existence de splénomégalie non expliquée par une thrombose cave ou une thalassémie associée [118].
- Autres : de rares cas de parotidite, de pancréatite et d'hépatite ont été rapportés [8].

LES PARTICULARITES DE LA MB CHEZ LA FEMME : [119]

Les formes féminines se singularisent par leur survenue plus tardive et leur caractère moins sévère que les formes masculines.

Il semble d'après des études, que le sexe module l'expression et même la sévérité de la MB.

Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes dans les régions où la MB est rare.

Les grossesses sont possibles, mais doivent se faire sous surveillance stricte en relation avec le médecin traitant et l'obstétricien de manière à adapter les traitements indispensables pendant la grossesse, en sachant que la colchicine, indispensable n'est pas contre-indiquée dans cette situation de même que l'azathioprine si nécessaire.

L'influence de la grossesse sur la maladie est variable. Elle peut entraîner une rémission tout comme elle peut occasionner une aggravation avec des poussées cutanéomuqueuses et articulaires.

La MB n'a pas de répercussions sur le déroulement de la grossesse. Il est à noter cependant que, exceptionnellement, certains nouveaux nés issus de mères porteuses de MB présentent des formes cutanéomuqueuses de cette affection qui disparaissent à la 8ème semaine de vie.

LES PARTICULARITES DE LA MB CHEZ L'ENFANT :

La MB est une vascularite systémique de diagnostic rare chez l'enfant, bien que décrite le plus souvent chez l'adulte jeune [120], la MB peut débuter à l'âge pédiatrique, parfois dès la période néonatale. Le diagnostic chez l'enfant est d'autant plus difficile que les signes cliniques sont d'apparition progressive et qu'il n'existe pas de test diagnostique. Les critères de classification de la maladie proposés en 1990 par l'international study group for Behçet's disease (ISGBD) sont actuellement utilisés mais manquant de sensibilité dans cette tranche d'âge [121,122].

L'Age moyen de début se situe entre 8 et 12 ans [123]. La maladie peut exceptionnellement débuter dès la période néonatale, en général chez des enfants de mère avec MB active durant la grossesse. La forme néonatale, d'expression principalement cutanéomuqueuse est régressive au cours du premier trimestre [124] de vie mais peut avoir une évolution plus prolongée (>1 an) [125].

Le sex-ratio décrit chez l'enfant varie selon les études [123] mais semble plutôt équilibré [126]. Cependant, il diffère selon la symptomatologie : les filles auraient volontiers plus d'ulcérations génitales et les garçons plus de complications oculaires et neurologiques.

Le délai diagnostique est long, entre 3 et 5 ans [126,127], dû à la rareté et à l'apparition progressive des symptômes chez l'enfant, à la faible spécificité des aphtes buccaux récidivants et à un diagnostic différentiel très large à cet âge, ainsi qu'à la faible sensibilité des critères internationaux.

L'antécédent familial de MB semble être un critère important dans la MB à début pédiatrique car retrouvé dans 9 à 30 % des cas [121,123], voire 42 % dans une

étude turque, alors que cette fréquence est entre 2 à 10 % dans les populations adultes. Les antécédents familiaux concernent en premier lieu les mères et la fratrie et le risque de récurrence familial s'élève à 10 %.

La présentation clinique est, dans l'ensemble, semblable à celle de l'adulte avec cependant quelques particularités pédiatriques :

- La localisation péri-anale des aphtes semble être l'apanage de l'enfant [123].
- L'atteinte cutanée est dominée par la pseudofolliculite (40 à 60%) et l'érythème noueux (40%) [122,123] mais peut prendre d'autres aspects.
- La pseudofolliculite nécrotique serait plus fréquente chez les garçons.
- L'atteinte oculaire prédominante chez l'enfant est la pan-uvéïte avec vascularite rétinienne [128,129].
- Les complications vasculaires en particulier neurologiques sont fréquentes chez l'enfant et touchent particulièrement les garçons [130].
- Les céphalées sont fréquentes avec une prévalence significativement plus élevée que chez l'adulte [131].
- L'atteinte neurologique survient plus tôt dans l'évolution de la maladie chez l'enfant que chez l'adulte, avec un délai moyen entre le début de la symptomatologie et l'atteinte neurologique de dix à 15 mois [131,132].

Une meilleure définition de la maladie de Behçet avec des critères valides dans cette tranche d'âge permettra certes une meilleure reconnaissance, un délai diagnostique plus court et une prise en charge optimisée chez l'enfant.

DIAGNOSTIC POSITIF DE LA MB :[2,133]

Le diagnostic de la MB est clinique, reposant sur des regroupements symptomatiques. La diversité des critères de diagnostic propres à chaque pays ou à chaque école a conduit en 1990 à la publication des critères de classification dits internationaux. Ils ont eu le mérite de préciser le noyau dur de la MB avec une sensibilité de 97% et une spécificité de 96%.

Ces critères restent discutables et amplement discutés tant dans leur élaboration, leur validation et leur contenu : trois quarts des critères sont dermatologiques, ils requièrent comme critère majeur la présence d'une aphtose buccale (au moins 3 fois/année) associée à au moins 2 critères mineurs parmi lesquels on trouve les ulcérations génitales récurrentes, les lésions oculaires, les lésions cutanées et le test pathergique positif.

En pratique courante, il faut rester critique vis-à-vis de ces critères. Ils ne tiennent en particulier pas compte de la présence de plusieurs manifestations cliniques fréquentes et importantes de la maladie de Behçet, en particulier les manifestations articulaires, neurologiques, digestives et vasculaires.

Les critères actuels sont parfaitement adaptés lorsque les signes dermatologiques sont présents et le risque d'erreur est alors faible.

Le problème est tout autre pour les formes isolées, qu'elles soient oculaires, neurologiques, digestives, vasculaires notamment artérielles.

En l'absence d'un test biologique de diagnostic, la maladie est évoquée devant une série de critères. Les plus utilisés actuellement sont ceux du groupe international d'étude sur la MB.

Quinze types de classification différente ont été proposés mais à partir des années 1990, les critères de l'international study group se sont imposés comme l'outil de classification utilisé dans la plupart des études épidémiologiques.

Il reste cependant une importante hétérogénéité entre les 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.

Tableau1 : Les caractéristiques des 5 systèmes de classification de la maladie de Behçet [9].

variable	critères					
	MASON ET BARNES	O'DUFFY	JBDRC 1974	JBDRC 1987	Internatio nal study group	International criteria for behçet's disease
Année de publication	1969	1974	1974	1987	1990	2013
élément de classification						
Aphthose buccale (AB)	majeur	majeur	majeur	majeur	obligatoire	2 points
Aphthose génitale (AG)	majeur	majeur	majeur	majeur	facultatif	2 points
Atteinte oculaire	majeur	majeur	majeur	majeur	facultatif	2 points
Atteinte cutanée	majeur	majeur	majeur	majeur	facultatif	1 point
Test pathergique positif					facultatif	1 point
Arthrite/arthralgie	mineur	majeur	mineur	mineur		
Atteinte vasculaire			mineur	mineur		1 point
thrombophlébite	mineur					
Atteinte cardiovasculaire	mineur					
Atteinte neurologique	mineur	majeur	mineur	mineur		1 point
Atteinte digestive	mineur		mineur	mineur		
Orchiépididymite			mineur	mineur		
Histoire familiale	mineur					
Conditions de remplissage des critères	3 items majeurs ; 2 items et 2 items mineurs	<u>Forme</u> <u>complète</u> : AB ou AG et 2 autres items majeurs <u>Forme</u> <u>incomplète</u> AB et 1 autre item majeur ; AG et 1 autre item majeur	<u>Forme</u> <u>complète</u> : 4 items majeurs <u>Forme</u> <u>incomplète</u> 3 items ; atteinte oculaire et 1 autre item majeur	<u>Forme</u> <u>complète</u> :4items majeurs <u>Forme</u> <u>incomplète</u> 3 items majeurs ; 2 items majeurs et 2 items mineurs ; atteinte oculaire et 1 autre item ; 2 items mineurs	AB et au moins 2 items facultatifs	Au moins 4 points

Tableau2 : Nomenclature des vascularites proposée par la conférence de consensus de Chapel Hill 2012.

	Dénominations CHCC 2012	Aspects	Âges de début
Grands vaisseaux	Artérite de Takayasu	Souvent granulomateuse, touchant l'aorte et ses branches principales	Souvent avant 50 ans
	Artérite géantocellulaire (GCA)	Souvent granulomateuse, touchant l'aorte et ses branches principales. Cellules géantes souvent observées sur les biopsies de GCA actives	Souvent après 50 ans
Moyens vaisseaux	Polyartérite noueuse	Artérite nécrosante des vaisseaux de moyen et petit calibres sans glomérulonéphrite, sans vasculite dans les artérioles capillaires ou veinules et pas associée aux ANCA	
	Maladie de Kawasaki	Artérite touchant les vaisseaux de moyen et petit calibres	Principalement chez les enfants
Petits vaisseaux	Lié aux ANCA (AAV)	Vasculite nécrosante, avec peu ou pas de dépôt de complexes immuns, associée aux ANCA (MPO ou PR3). Il existe des vasculites à ANCA séronégatives si les patients remplissent les critères de vasculite à ANCA sans retrouver d'ANCA (par exemple: pas détectés par les techniques actuelles)	
	a) Polyangéite microscopique (MPA)		50-60 ans
	b) Granulomatoses avec polyangéite (GPA) (anciennement maladie de Wegener)		40-50 ans
	c) Granulomatoses avec éosinophile et polyangéite (EGPA) (anciennement maladie de Churg et Strauss)		40-60 ans
	Lié aux dépôts de complexes immuns	Dépôts d'immunoglobulines et/ou du complément dans la paroi des vaisseaux, touchant principalement les vaisseaux de petit calibre. Les glomérulonéphrites sont fréquentes. L'implication artérielle est moins fréquente que dans les vasculites à ANCA	
a) maladie des anticorps antimembrane basale glomérulaire (GBM)			
b) Vasculite cryoglobulinémique			
c) Vasculite à IgA (maladie d'Henoch Schönlein)			
	d) Vasculite urticarienne hypocomplémentémique (vasculite anti-C1q)		
Vaisseaux de tailles variables	Maladie de Behçet	Aphthose orale et génitale récurrente, avec lésions inflammatoires cutanées, neurologiques, articulaires, du tube digestif et/ou oculaires.	
	Syndrome de Cogan	Lésions inflammatoires oculaires (kératite interstitielle, épisclérite, uvéite) et de l'oreille interne	
Vasculite d'un organe	L'implication du système doit être mentionnée dans le nom (par exemple: vasculite primitive du système nerveux central...)	Certains patients vont développer une atteinte vasculitique dans un autre organe, ce qui en fait une vasculite systémique	
Vasculite associée à une maladie systémique	Par exemple: vasculite lupique, vasculite rhumatoïde		
Vasculite liée à une étiologie probable	Lié à l'hydralazine, panartérite noueuse associée à l'hépatite B, aortite syphilitique...		

MPO: myélopéroxydase; ANCA: anticorps antineutrophiles cytoplasmiques; PR3: antiprotéinase-3.

LES EXAMENS PARA-CLINIQUES

A ce jour, la biologie n'a pas d'intérêt pour faire le diagnostic de la MB et aucun marqueur biologique n'est pathognomonique de la maladie. Le diagnostic se base sur les critères cliniques tels que ceux proposés par le groupe international d'étude de la MB [1].

Un syndrome inflammatoire non spécifique peut être retrouvé dans la plupart des cas. Il a surtout un intérêt dans le suivi de la maladie. En effet, un patient atteint de MB peut présenter comme anomalie biologique une hyperleucocytose à (PNN), une accélération de la vitesse de sédimentation (VS), une hyperfibrinémie et une perturbation du métabolisme du fer [2].

La prédisposition génétique de la MB est confortée par son association avec le polymorphisme du gène HLAB notamment B51. Cependant, le gène HLAB51 ne peut intervenir dans la démarche diagnostique de la MB, celui-ci étant retrouvé dans des populations témoins avec une fréquence pouvant aller jusqu'à 30% [133].

En cas d'atteinte neurologique, l'étude du LCR montre dans la plupart des cas un LCR inflammatoire, avec une méningite lymphocytaire, une augmentation modérée des protides totaux. La sécrétion intrathécale des gammaglobulines est inconstante. Parfois, on peut retrouver une hyperleucocytose à polynucléaires (méningite puriforme aseptique) ou bien une formule panachée. La présence de polynucléaires dans le LCR est très suggestive du diagnostic [55].

Pour l'atteinte oculaire, un examen ophtalmique doit être fait systématiquement même en l'absence de signes cliniques avec fond d'œil et angiographie si signes de vascularite.

De même, une radiographie thoracique est obligatoire dès le départ afin de dépister les anévrysmes pulmonaires [114].

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DE LA MB

Le caractère uniquement clinique du diagnostic implique l'élimination des autres diagnostics en fonction de la présentation clinique.

- Diagnostic différentiel de l'aphtose buccale

L'aphtose buccale, présente chez pratiquement tous les patients atteints d'une MB, ouvre le diagnostic différentiel avec l'aphtose buccale bénigne récidivante, les lésions buccales induites par le virus herpès, les carences vitaminiques, les hémopathies, les maladies inflammatoires de l'intestin (en particulier la maladie de Crohn), la maladie coéliqua, les ulcérations buccales du lupus érythémateux systémique (LES), les maladies bulleuses auto-immunes (DBAI) et le lichen plan.

Les ulcérations orales de la MB ne se distinguent ni cliniquement, ni histologiquement de l'aphtose buccale récidivante banale, à la différence près que les aphtes liés à la MB peuvent être plus étendus et survenir de façon plus fréquente. Le diagnostic d'une aphtose buccale est donc un diagnostic clinique et une biopsie de la muqueuse buccale en cas d'aphtose d'aspect cliniquement banale n'a donc pas de place ; elle sera par contre utile si l'on suspecte une DBAI et devra alors comprendre impérativement une analyse par immunofluorescence.

La stomatite herpétique se présente en général sous un aspect clinique différent de celui de l'aphtose buccale avec des lésions érosives, parfois vésiculaires.

- Diagnostic différentiel de l'aphtose génitale :

Devant une femme consultant pour l'apparition de lésions génitales à type d'érosion ou d'ulcération, il est important de mener un interrogatoire précis à la recherche de symptômes cliniques associés, afin d'évoquer la maladie de Behçet. En effet, le diagnostic de maladie de Behçet sera retenu comme un diagnostic

d'élimination sur la présence d'une aphtose récurrente dans un contexte d'association de symptômes cliniques.

Il est important d'éliminer les diagnostics différentiels que sont la syphilis, la poussée herpétique, les ulcérations bactériennes de la vulve et finalement l'aphtose vulgaire grâce à un interrogatoire policier et un examen clinique attentif. En effet dans le cadre de la poussée herpétique nous retrouvons de multiples érosions douloureuses prédominantes au niveau des grandes lèvres pouvant s'étendre à l'anus, précédées par des douleurs, des paresthésies et des signes généraux comme de la fièvre. Dans le cadre de la syphilis, la symptomatologie clinique correspond fréquemment à une exulcération ou une ulcération muqueuse plus ou moins profonde de 5 à 15mm de diamètre en moyenne généralement unique, plus rarement multiple, à fond propre, rosée indurée et surtout indolore. On peut également en cas de doute diagnostique, réaliser les examens complémentaires suivants : sérologie syphilitique (TPHA, VDRL), prélèvements viraux cutanés sur les lésions à la recherche d'HSV 1 et HSV 2 ou bien encore des prélèvements cutanés bactériens.

- Les autres diagnostics différentiels possibles [45, 55, 108,134]

Beaucoup d'autres affections peuvent être associées à des manifestations cliniques telles qu'on peut les rencontrer dans la MB. Parmi ces affections on peut citer :

- La sarcoïdose : les manifestations neurologiques sont fréquentes dans la sarcoïdose et la distinction est parfois difficile. Des uvéites et des vascularites rétiniennes peuvent également survenir dans la sarcoïdose. La recherche de signes systémiques plus spécifiques de cette pathologie (adénopathies, pneumopathie interstitielle, etc), d'une

uvéïte granulomateuse doit être effectuée. Cependant, certaines caractéristiques neurologiques sont l'apanage de la neuro-sarcoïdose, en particulier, une infiltration leptoméningée prenant le contraste est fréquemment retrouvée, ainsi que des atteintes dures ou intramédullaires. Des myélites sont fréquentes dans la sarcoïdose et la SEP et sont exceptionnelles dans la MB.

- Les pathologies inflammatoires du SN : notamment la SEP, se distingue, outre le sex-ratio (en faveur du sexe féminin dans la SEP) et l'absence d'aphtose, par l'imagerie. En effet la topographie péri-ventriculaire des lésions de démyélinisation n'est pas classique au cours du neuro-Behçet NB, et la pléiocytose observée dans la MB est plus rare et surtout dépasse exceptionnellement 10 éléments cellulaires chez les patients atteints de SEP. Des vascularites rétiniennes sont parfois également observées dans la SEP
- Le syndrome de Reiter : peut être associé à des ulcérations orales et génitales, mais l'arthrite est en général érosive ; par ailleurs l'urétrite et la sacro-iliite ne font pas partie des caractéristiques de la MB.
- Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) : ou la maladie de Crohn et la RCH : des caractéristiques cliniques très similaires peuvent être communes entre la MB et ces 2 affections inflammatoires si ces dernières sont associées à des manifestations extra-intestinales et que la MB manifeste une atteinte gastro-intestinale prédominante.

- Une uvéite récidivante doit faire écarter la sarcoïdose, la maladie de crohn, la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, les uvéites infectieuses, tout en sachant qu'il existe des uvéites idiopathiques.
- L'atteinte veineuse doit faire écarter un syndrome des anti-phospholipides et les diverses thrombophilies.
- L'atteinte artérielle de la MB doit faire écarter les artérites infectieuses et la maladie de TAKAYASU.
- La présence d'une fièvre périodique peut faire évoquer d'autres pathologies comme la fièvre méditerranéenne familiale, le TRAPS (tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome) et, chez l'enfant, le syndrome d'hyper-IgD ou le PFAPA (periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis).

Tableau 3: les principaux diagnostics différentiels de la maladie de Behçet [133].

Pathologies	Manifestations communes avec la maladie de behçet	Manifestations ou examens discriminants
Syndrome de Reiter	Ulcérations buccales et génitales	Urétrite, lésions papuleuses palmo-plantaires.
sarcoïdose	Erythème noueux, uvéite, arthralgies.	Absence d'aphtes, nodules pulmonaires, adénopathies, granulome à l'histologie.
Maladie de Crohn	Ulcérations buccales et ano-génitales, tableau de pseudo-entéro-Behçet	Fistules péri-anales et digestives vers d'autres organes, pyoderma, granulome à l'histologie.
Sclérose en plaque	Tableau de pseudo-neuro-Behçet	Absence de tout signe extraneurologique, ponction lombaire, IRM du névrax.
Lupus érythémateux	Aphtes buccaux, tableau de maladie de système	Anticorps spécifiques
Maladie cœliaque	Aphtes buccaux, manifestations systémiques	Anticorps spécifiques, atrophie villositaire endoscopique et histologique.
Herpès récidivant	Ulcérations buccales et/ou génitales, possible altération de l'état général, fièvre.	Sérologie de l'herpès positive en IgM, identification du virus sur un prélèvement muqueux.
Spondylarthrite ankylosante	Uvéite, douleurs articulaires, lésions cutanées, possible association avec la maladie de crohn	Signes radiologiques articulaires
Neuro-sweet	Lésions cutanées, aphtes bipolaires possibles, réaction pathergique, manifestations neurologiques de pseudo-neuro-behçet, épisclérite, conjonctivite.	Absence de toute vascularite à l'histologie, absence d'uvéite, HLAB54 très fréquent.
Aphtose idiopathique	Aphtose possiblement bipolaire	Aphtose isolée.
Fièvres héréditaires périodiques chez les enfants	Fièvre, manifestations articulaires, lésions cutanées, aphtose buccale et parfois génitale, signes digestifs.	Diagnostic génétique et moléculaire.
Infection par VIH	Aphtose persistante, contexte général (fièvre, douleurs diffuses, diarrhée...)	Sérologie positive pour VIH

LES COMPLICATIONS DE LA MALADIE DE BEHÇET :

Les complications les plus fréquemment observées au cours de la maladie de behçet sont vasculaires, neurologiques, oculaires et digestives. L'atteinte rénale est exceptionnelle.

I. Les complications cardio- vasculaires

L'atteinte vasculaire est une des complications fréquentes de la MB touchant particulièrement les hommes jeunes, dans les premières années d'évolution dans la majorité des cas. Cette atteinte, loin d'être rare, est particulièrement grave et assombrit nettement le pronostic de la maladie. Elle est considérée comme la principale atteinte pouvant engager le pronostic vital [71, 72,112] et de ce fait, un diagnostic rapide et une thérapeutique intensive sont les seuls garants d'une amélioration de leur pronostic.

L'atteinte vasculaire au cours de la MB touche aussi bien les veines que les artères de tout calibre.

1. Les complications veineuses

Les atteintes veineuses les plus graves de la maladie de behçet sont constituées par les thromboses caves, les thromboses veineuses cérébrales, et les thromboses des veines sus hépatiques (SBC).

- Les thromboses caves : elles correspondent à la deuxième localisation de l'atteinte veineuse observée au cours de la MB [95,96], elles peuvent être bien tolérées et évoluer à bas bruit, ou se manifester bruyamment par des céphalées, un œdème cervical, des douleurs thoraciques, de la fièvre, un épanchement pleural et/ ou péricardique [94].

- Les thromboses cérébrales : elles sont rapportées dans 5 à 10 % des MB et représentent 30% des manifestations neurologiques [93]. Elles peuvent entraîner une cécité par atrophie optique, conséquence de l'œdème papillaire.
- Les thromboses des veines sus hépatiques : la gravité de cette lésion est liée au degré de la déchéance hépatique ou à la survenue d'hémorragie par rupture des varices œsophagiennes. La fréquence des cas autopsiés authentifie la gravité du pronostic, le décès étant lié à une insuffisance hépatique [99,112].
- Les thromboses intracardiaques : c'est une complication classique de la MB, qui touche surtout le cœur droit et pouvant se compliquer d'embolie pulmonaires [112,135].

2. Les complications artérielles

L'atteinte artérielle est de mauvais pronostic. Elle est observée dans 2 à 7% des cas de la MB [69,71].

Les anévrysmes sont les plus fréquentes des complications, pouvant engager le pronostic vital du fait du risque de rupture [72].

3. Les complications cardiaques

L'atteinte cardiaque au cours de la MB est rare, elle est dominée par la péricardite et l'atteinte coronaire.

L'atteinte coronaire se manifeste souvent par un infarctus du myocarde qui touche un sujet jeune de sexe masculin et sans facteur de risque. L'occlusion de l'IVA est à l'origine, dans 50% des cas, d'un anévrysme ventriculaire qui est

de mauvais pronostic. La mortalité, qui est de 20% est liée aux complications directes de l'insuffisance cardiaque [112].

L'atteinte myocardique est suspectée devant une insuffisance cardiaque sur cardiopathie dilatée. Elle est pourvoyeuse de troubles du rythme et de conduction et même d'anévrysme ventriculaire.

II. Les complications neurologiques

Les manifestations neurologiques font toute la gravité, elles engagent aussi bien le pronostic vital que fonctionnel.

Les complications neurologiques représentent 14 à 20 % des complications.

1- complications parenchymateuses : [55, 56, 57, 58, 59,62]

- L'atteinte pyramidale est d'intensité variable. Elle peut aller d'une simple irritation pyramidale à un déficit moteur lourd.
- L'atteinte du tronc cérébral est dominée par les signes d'atteinte bulbaire, avec troubles de la déglutition et des troubles de la parole, témoignant d'une paralysie du carrefour aérodigestif. Un syndrome pseudobulbaire peut être associé, se manifestant par des rires et des pleures spasmodiques.
- L'atteinte cérébelleuse avec ataxie à la marche est également fréquente.
- Les troubles sphinctériens : témoignent d'une atteinte médullaire, faisant souvent partie d'un tableau d'atteinte diffuse.

2- complications vasculaires : [55,99]

- les thromboses veineuses cérébrales superficielles: représentent une complication majeure de la maladie de Behçet. Elles peuvent toucher tous les

sinus durs, en particulier le sinus longitudinal supérieur (SLS) et les sinus latéraux. Elles réalisent sur le plan clinique un tableau d'hypertension intracrânienne dont le risque majeur est celui de cécité par atrophie optique, résultant de l'œdème papillaire. Parfois, le tableau réalisé est celui d'un infarctus veineux.

- les thromboses du système veineux profond : Parfois, le tableau clinique est grave, avec troubles de la vigilance, une rigidité de décérébration, et décès le plus souvent.

3- Atteinte médullaire :

L'atteinte médullaire est la manifestation neurologique la plus grave de la MB, elle fait partie des atteintes parenchymateuses du neuro-Behçet. Elle s'intègre le plus souvent dans le cadre de la méningo-encéphalo-myélite, la méningomyélite isolée reste exceptionnelle [55,59].

Sa fréquence exacte reste difficile à déterminer car souvent cette localisation n'est pas recherchée systématiquement et reste ainsi sous-estimée.

Cliniquement l'atteinte médullaire se traduit par un tableau de myélite transverse siégeant dans les régions cervicales et dorsales, un syndrome de Brown-Séquard ou un syndrome pyramidal des membres inférieurs sans déficit moteur associé à des troubles sphinctériens [55,62].

L'atteinte médullaire peut être un facteur de mauvais pronostic, du fait d'une relative moins bonne réponse au traitement [62].

III. Les complications digestives

Ces complications sont fréquentes et peuvent être inaugurales ou émailler l'évolution. Il s'agit essentiellement de perforations, d'hémorragies, d'abcès ou de fistules.

1-les perforations : [136]

Les perforations au cours de la maladie de Behçet touchent avec prédilection la région iléo-caecale.

Le tableau clinique de perforation intestinale prend l'aspect classique de péritonite aiguë généralisée avec son cortège fait de douleur abdominale, d'iléus reflexe avec contracture abdominale. En absence d'antécédents de maladie de behçet ou d'orientation diagnostique, il est impossible de faire le diagnostic préopératoire. Cependant dans la plus part du temps ces perforations prennent l'aspect de péritonites asthéniques avec ses signes trompeurs (douleur abdominale sans défense ou contracture, une altération de l'état général, syndrome fébrile) mis sur le compte de la maladie de behçet qu'elle soit traitée ou non. La chose commune à ces 2 tableaux est l'extrême gravité de la péritonite en raison de l'inondation septique de la cavité péritonéale par la ou les perforations intestinales.

2-les autres complications intestinales :

Les autres complications sont représentées principalement par :

- Les hémorragies [136,137 ,138]: ce tableau constitue une urgence, il associe des émissions glairo-sanglantes très fréquentes, des faux besoins, de violentes coliques abdominales dans un contexte de fièvre.
- Les fistules : sont retrouvées dans 30% des cas [137].
- Les abcès péri-coliques : dans 25% des cas [137,138].
- Et plus rarement des mégacôlons toxiques peuvent être notés.

IV. Les complications oculaires

1. Complications du segment antérieur

1-1.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'acuité visuelle (BAV) [139].

L'examen à la lampe à fente LAF permet de visualiser cette opacification. Il faut mesurer le tonus oculaire à la recherche d'un éventuel glaucome associé [140].

1-2.Glaucome uvéique

Comme tout glaucome, il se définit par un tonus oculaire mesuré au tonomètre à apanation 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 de l'humeur aqueuse par la présence d'adhérences inflammatoires : synéchie postérieure de l'uvéite antérieure, ou bien adhérence néo vasculaire (glaucome néo vasculaire compliquant une oblitération de la veine centrale de la rétine) [141,142].

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 normale.

1-3. Glaucome cortisonique :

Il est dû au traitement à base de corticoïdes, par voie systémique ou topique, 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 [142].

2. Les complications du segment postérieur : [54,139]

2-1. 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 (LAF) 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.

2-2. Décollement séreux de la rétine (DSR)

Le DSR 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 vitro-rétinienne qui est un facteur de mauvais pronostic.

2-3.Glaucome néo vasculaire

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

2-4.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.

2-5.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 néovaisseaux et les membranes épiréiniennes.

TRAITEMENT DE LA MALADIE DE BEHÇET

I. LES OBJECTIFS DU TRAITEMENT

Actuellement, il n'y a pas de traitement uniforme et unique pour la MB, il reste encore symptomatique [143].

Les objectifs thérapeutiques globaux sont [144] :

- Soulager les symptômes, et contrôler les lésions, notamment cutanéomuqueuses, 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.
- Améliorer la qualité et la durée de vie des malades.

II. LES MOYENS

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 d'activité anti-inflammatoire ou immuno-modulatrice ciblant les effecteurs pathogéniques cellulaires (polynucléaires neutrophiles, lymphocytes T activés ...) ou cytokiniques (TNF α) supposés de la maladie ; d'autre part, des

molécules anti thrombotiques comprenant des antiagrégants plaquettaires et des anticoagulants (anti vitamine K et héparines).

Le challenge de la prise en charge thérapeutique de la MB est d'instaurer le plutôt possible un traitement d'emblée 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.

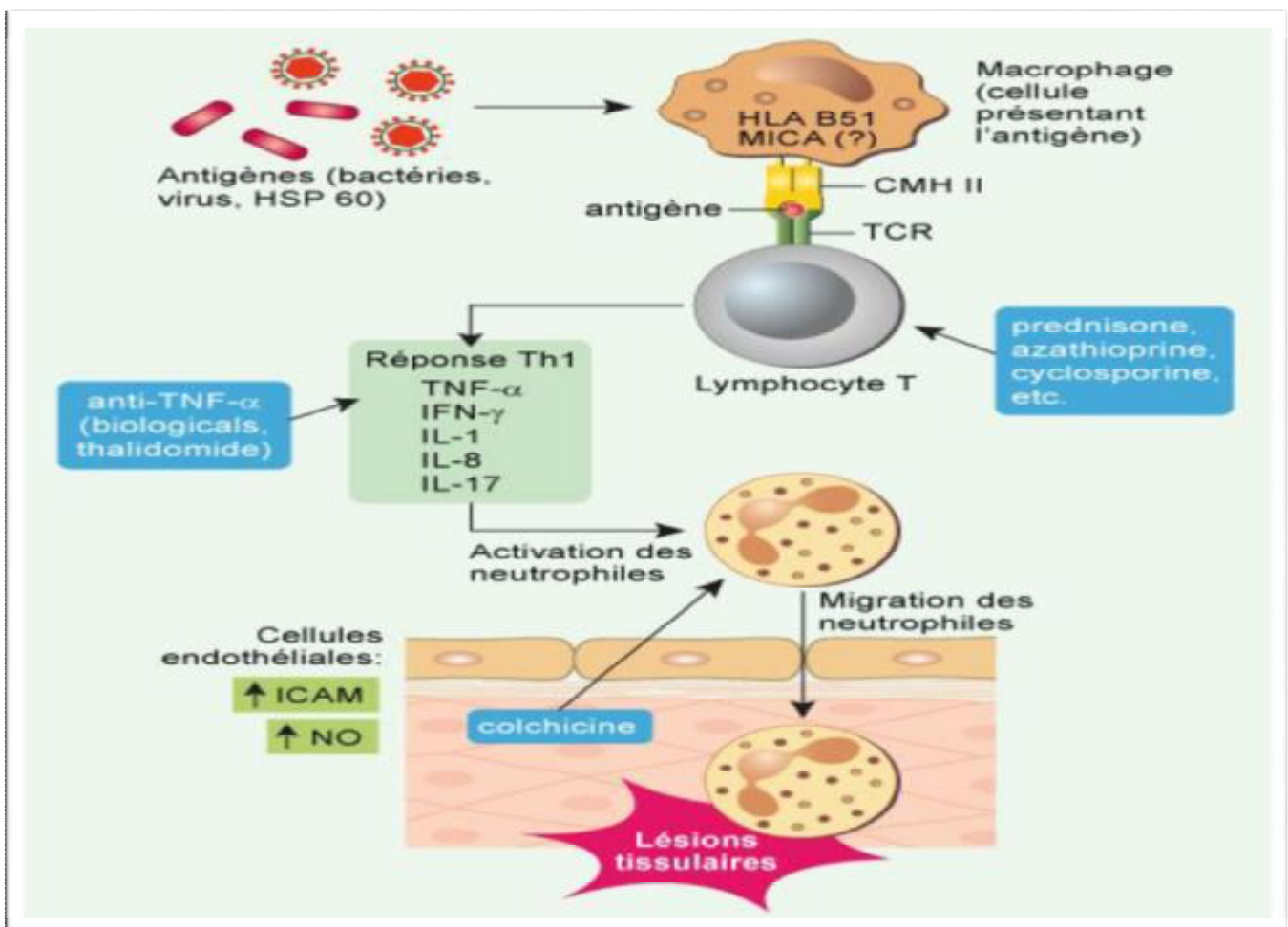


Figure10 : modèle hypothétique de la MB-implications physiopathologiques et thérapeutiques récentes.

LES THERAPEUTIQUES CLASSIQUES

1. La colchicine

Mécanisme d'action : la colchicine est un immuno-modulateur qui agit en inhibant le chimiotactisme des polynucléaires, par dépolymérisation de leurs microtubules cytoplasmiques [145].

Posologie : à la dose de 1 à 2 mg/jour, une réponse positive est obtenue dans 60 à 70% des cas, essentiellement sur les manifestations cutanéomuqueuses et articulaires. La diminution du nombre, de l'importance et la répétition des lésions est la règle.

Il semble que la colchicine a également une certaine efficacité sur les uvéites antérieures où elle peut être suffisante, au contraire des atteintes du segment postérieur et des vascularites rétinienne où elle n'a pas d'indication spécifique.

Associée à un traitement antiagrégant, la colchicine a un rôle préventif des poussées pouvant, en revanche, être observées ou déclenchées par son arrêt. La colchicine est relativement sûre et communément utilisée en première intention dans le traitement des atteintes cutanéomuqueuses [145].

Effets secondaires : la colchicine est une molécule ayant une très bonne tolérance globale, mis à part de fréquents troubles digestifs (diarrhée, douleurs abdominales), très souvent mineurs et passagers ; son association à un dérivé opioïde permet le contrôle de ces effets secondaires. La prise chronique peut exposer notamment à des complications musculaires essentiellement en cas d'atteinte rénale et/ou hépatique. En revanche malgré son passage transplacentaire, son utilisation au cours de la grossesse est possible [54].

2. La corticothérapie :

Mécanisme d'action : l'utilisation des corticoïdes systémiques et topiques est particulièrement courante dans la maladie de behçet pour leurs puissants effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs non sélectifs et globaux [54].

Comme dans toute vascularite, la corticothérapie est la pierre angulaire du traitement des formes graves, elle n'est pas justifiée pour contrôler une atteinte cutanéomuqueuse ou articulaire isolée. Les atteintes indiscutables sont l'atteinte oculaire et/ou neurologique.

Posologie : la corticothérapie peut être initiée, lors des poussées aiguës, par des bolus quotidiens de trois à cinq jours de méthylprédnisolone, relayés par une corticothérapie orale aux doses initiales de 1 mg/kg par jour de prédnisone. Ces bolus ont pour principal intérêt une rapidité d'action, l'évaluation thérapeutique et l'introduction d'un autre traitement. La dose d'attaque sera maintenue au moins six semaines, puis diminuée selon les modalités de 10 % tous les 5 à 15 jours. Une dégression trop rapide prédispose aux rechutes. La prise 1 jour sur 2 permet de réduire les effets secondaires [54,145].

Effets secondaires : si la corticorésistance est exceptionnelle, la corticodépendance est la règle. Le sevrage cortisonique (CS) expose aux rechutes et le maintien d'une corticothérapie d'entretien (0,1 mg/kg/j) est préférable, surtout si le malade garde des séquelles des précédentes poussées oculaires et/ou neurologiques.

Cependant l'utilisation de corticothérapie par voie générale peut entraîner des effets secondaires importants.

Elle expose à un risque d'ostéoporose, d'ostéonécrose aseptique de la hanche, de prise de poids, d'ulcère gastroduodéal, de faiblesse musculaire, de diabète,

d'hypertension artérielle, de complication cardiaque à type de trouble de 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.

Sur le plan ophtalmologique, les principales complications cortico-induites sont le glaucome et la cataracte, et rarement la chorioretinite séreuse centrale.

Précautions d'emploi : 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 suffisant en potassium, associé à une supplémentation en calcium et vitamine D) [54,145].

3. Les anticoagulants : [3, 145,54]

Une discussion controversée est tenue sur l'anticoagulation des complications thrombotiques de la MB, il n'y a pas de guidelines. Le premier phénomène des complications thrombotiques de la MB est l'inflammation du vaisseau. Donc la principale priorité est d'assurer l'immunosuppression. Ajouter l'anticoagulation peut aider à prévenir la progression et la récurrence des thromboses chez quelques patients. Les anticoagulants restent proposés en cas de thromboses artérielles et veineuses profondes. Leur indication reste problématique en présence d'anévrismes artériels pulmonaires associés avec leur risque de rupture et en cas d'antécédents digestifs (hémorragie digestive).

Donc en cas de TVP, il faut instaurer d'emblée le traitement AC associé au traitement IS. La décision de maintenir le traitement AC au long cours dépend du

patient et de la réponse au traitement. Depuis que l'on sait que la pathologie vasculaire prédominante dans la MB est veineuse, le rôle de l'aspirine dans la prophylaxie des thromboses n'est pas clair.

4. Les immunosuppresseurs

Les IS facilitent le sevrage cortisonique mais ne doivent pas être utilisés seuls en raison de leur lenteur d'action. Ils comportent le risque de myélosuppression avec ses conséquences infectieuses et d'oncogénéicité à long terme. Ils sont donc réservés aux formes majeures de la maladie menaçant le pronostic vital et/ou fonctionnel [145]. Les plus utilisés sont :

4-1.azathioprine

Mécanisme d'action: l'azathioprine est un dérivé imidazolé de la mercaptopurine qui agit comme analogue structurel des bases puriques.

L'immunodépression obtenue avec le traitement par l'azathioprine ou par la mercaptopurine semble résulter de l'interférence avec le métabolisme de l'acide nucléique au cours de la prolifération cellulaire qui suit une stimulation antigénique. Elle inhibe la synthèse d'ADN et ARN, son action s'exerce essentiellement sur les lymphocytes T [54,145].

Posologie : l'azathioprine a une efficacité démontrée et son utilisation précoce semblerait améliorer le pronostic lointain pour certains [146,147]. Elle est utilisée à la dose de 2 à 3 mg/kg par jour, prescrite sous forme de comprimés dosés à 25 ou 50 mg [54].

Effets secondaires : l'azathioprine est habituellement bien tolérée, sa toxicité est principalement [54] :

Hématologique : se manifeste habituellement par une leucopénie, bien qu'une anémie, une thrombopénie puissent également survenir.

Hépatique : se manifeste cliniquement par un ictère, et biologiquement par une augmentation du taux des phosphatases alcalines.

4-2. Thalidomide

Mécanisme d'action [54] : la thalidomide est un médicament utilisé durant les années 1950 et 1960 pour ses effets sédatifs et anti nauséux, notamment chez les femmes enceintes. Retiré du marché mondial en 1961 pour ses effets tératogènes touchant essentiellement les membres (l'amélie, l'ectromélie, la phocomélie, la syndactylie).

Aujourd'hui, la thalidomide est de nouveau utilisée de façon contrôlée pour ses propriétés immuno-modulatrices et anti-tumorales.

La thalidomide est un immunosuppresseur dont le mécanisme d'action dans la MB n'est pas clairement établi. Il pourrait exercer son effet thérapeutique par la réduction du TNF ainsi que la réduction de la migration des neutrophiles.

Posologie : à la dose de 100 mg/ jour, des études contrôlées ont confirmé son intérêt dans les formes cutanéomuqueuses [148,149,150]. Cependant, son effet reste purement suspensif. Son utilisation devrait être réservée aux lésions cutanéomuqueuses sévères, invalidantes et/ou résistantes à la colchicine ou en cas aussi d'ulcères intestinaux perforés de façon récurrente malgré une thérapeutique immunosuppressive soutenue. En plus de l'exacerbation de l'érythème noueux, la thalidomide peut induire des polynévrites sensitives imposant une surveillance électromyographique.

Effets secondaires [54,150] : sa toxicité neurologique périphérique et ses autres effets indésirables dont la tératogénicité, font de la thalidomide un médicament de deuxième, voire de troisième ligne thérapeutique.

4-3.Cyclophosphamide :

Mécanisme d'action [145]:

le cyclophosphamide représente l'immunosuppresseur prescrit en première intention dans les services de médecine interne.

C'est un agent alkylant de la famille des moutardes azotées, il agit directement sur l'ADN, il inhibe la transcription et la réplication d'ADN aboutissant à la destruction cellulaire.

Posologie: le cyclophosphamide est prescrit en pers os à raison de 2 mg/kg par jour, ou en bolus mensuel intraveineux de 750 g/m² pendant les 9 premiers mois. Les cures doivent être espacées s'il apparait une intolérance hématologique 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 [54].

Effets secondaires: les effets secondaires, doses dépendants (cystite hémorragique, fibrose pulmonaire, toxicité rénale, dysfonction gonadique, la carcinogenèse notamment vésicale et la pancytopénie) plaident en faveur de son remplacement progressif par l'INF et les anti-TNF.

4-4.Cyclosporine A : [151,152]

Mécanisme d'action: c'est un peptide d'origine fongique, la cyclosporine agit exclusivement sur les lymphocytes activés, notamment TCD4.

Posologie: la cyclosporine est utilisée en per os à raison de 3 à 5 mg/kg par jour, son efficacité est démontrée par inhibition des cytokines (IL2).

Elle est plus efficace que les cyclophosphamides dans la prévention des rechutes oculaires. Utilisée en association aux corticoïdes, elle permet l'amélioration ou la stabilisation de l'acuité visuelle.

Effets secondaires: à la dose de 10 mg/kg par jour est généralement mal tolérée.

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 par jour. Le suivi comporte un dosage de la créatinine une fois par mois.

4-5.Chlorambucil : [153]

Mécanisme d'action: c'est un agent alkylant qui agit en altérant la transcription d'ARN et la réplication d'ADN.

Posologie et effets secondaires : le chlorambucil est utilisé à la dose de 0,1 à 0,2 mg/kg par jour par voie orale sous forme de traitement d'attaque pendant 3 mois, suivi d'un traitement d'entretien d'une moyenne de 18 mois.

Il est d'utilisation moins fréquente à cause d'une toxicité hématologique et un risque oncogénique plus important.

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.

4-6.Méthotrexate

Mécanisme d'action: le méthotrexate (MTX) est un anti-métabolite, plus spécifiquement un anti-folique. 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 [54].

Il est faiblement actif dans la MB, prescrit per os à raison de 7,5 mg répartis en trois prises, administré une fois par semaine .Sa toxicité est hématologique, hépatique et pulmonaire, il est tératogène et abortif. Il pourrait avoir un effet d'épargne cortisonique agissant sur l'inflammation oculaire et l'atteinte neurologique [153].

LES NOUVELLES THERAPEUTIQUES

Une meilleure connaissance des mécanismes étiopathogéniques et particulièrement des bases moléculaires de la MB s'est traduite par le développement de nouveaux traitements offrant de nouvelles possibilités thérapeutiques aux patients, cependant, très peu d'études contrôlées ont été réalisées pour tous les médicaments décrits dans la littérature.

1. Les biothérapies [145]

Les biothérapies sont utilisées en général dans les formes sévères et résistantes de la MB, mais la durée du traitement reste cependant inconnue.

1-1.L'interféron- α 2a ou 2b

Mécanisme d'action : l'IFN- α est une cytokine qui possède des effets antiviraux, anti-angiogéniques, antiprolifératifs et immuno-modulateurs.

L'IFN α 2a est administré par voie sous cutanée bihebdomadaire. Il est utilisé chez des patients présentant des uvéites résistantes à des traitements corticoïdes et IS [54,154].

Il semble efficace dans la MB avec une réponse au traitement dans 60 à 70% des cas. Son action reste cependant transitoire ou suspensive.

Effets secondaires : les effets secondaires de l'interféron sont classiquement le risque de dépression, l'asthénie, la perte de poids, les troubles de transit, la myélosuppression et les troubles hépatiques [54].

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

1-2. Les inhibiteurs du TNF- α (anti TNF- α) :

Mécanisme d'action : la MB est une maladie inflammatoire où le TNF- α est une cytokine pro inflammatoire fortement impliquée, secrétée de manière importante au cours des poussées. Les anti-TNF α agissent par inhibition de la fixation du TNF α sur les récepteurs membranaires [54,155].

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 [54].

Cet anticorps a été déjà utilisé avec succès pour le traitement des phénomènes inflammatoires sévères, comme la maladie de Crohn ou la polyarthrite rhumatoïde [156].

Les résultats dans le traitement de la maladie de Behçet seraient prometteurs : associée au traitement maximal (IS 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 [54,157].

LES THERAPEUTIQUES D'EFFICACITE VARIABLE

1. La disulone[144,145]

Alternative thérapeutique pour les aphtes buccogénitaux et les lésions cutanées à la dose de 50 à 100 mg par jour. Elle a une action voisine de la thalidomide, sa tolérance hématologique est médiocre avec possibilité de méthémoglobinémie, d'anémie hémolytique surtout en présence de déficit en G6PD

2. Le sucralfate

Le sucralfate est connu pour provoquer la cicatrisation des ulcères peptiques, un essai démontre que le sucralfate en topique est efficace dans le traitement des ulcérations orales de la MB sans retentissement significatif sur l'ulcération génitale [145,158].

3. Le tacromilus FK506

A raison de 0,05 à 0,20 mg/kg par jour, son efficacité sur l'inflammation oculaire au cours de la MB semble supérieure à celle de la ciclosporine A, dont il partage le mode d'action et les effets indésirables. Par voie locale, appliqué deux fois par jours, il serait efficace dans la réduction de la fréquence et la douleur des ulcères buccaux en cas de résistance aux traitements usuels [145,153].

4. Pentoxifylline

Il est utilisé à dose de 600 mg par jour surtout pour traiter les formes cutanéomuqueuses et oculaires, il agit par diminution du chimiotactisme et inhibition du TNF- α [158].

5. les plasmaphèreses ou immunoglobulines intraveineuses :

Aux effets transitoires, ils sont rarement proposés, ils sont réservés aux atteintes oculaires ou neurologiques sévères en attendant l'action des traitements anti-inflammatoires et/ou immunosuppresseurs [153,154].

LES THERAPEUTIQUES ALTERNATIVES

1. Les agents tolérants [145,159].

Des résultats prometteurs sont observés 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'uvéïtes et autres manifestations de la MB. Il utilisait le peptide p 336-351 de la protéine du choc thermique HSP lié 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 MB.

2. Les agents antioxydants

Le rationnel de l'utilisation des agents antioxydants dans le traitement de la MB, réside dans la mise en évidence d'un stress oxydant dans la genèse des lésions endothéliales [145].

3. la chirurgie

Quelle que soit l'indication, le traitement chirurgical reste délicat et réservé aux cas où la maladie ne peut pas être contrôlée médicalement. Il doit être dans tous les cas encadrés par un traitement anti-inflammatoire afin d'éviter les réactions à l'agression vasculaire liées aux phénomènes d'hyperergie. Il s'adresse aux complications graves de la MB :

- Oculaire : cataracte, glaucome, synéchie irido-cristalliniennes et le décollement rétinien.

- Vasculaire : [160,161] anévrysmes pulmonaires à condition que la lésion soit limitée et unique, embolie pulmonaire par interruption cave avec ou sans thrombectomie ou désobstruction des veines sus hépatiques suraiguës. De nouvelles méthodes de traitement par voie endovasculaire sont de plus en plus employées.

En cas d'atteinte artérielle occlusive le traitement chirurgical n'est indiqué qu'en cas d'échec du traitement médical avec des lésions ischémiques menaçantes.

- Digestive : en cas de perforation intestinale ou de fistule, la résection intestinale large en passant à distance des lésions permet d'éviter les récurrences.

III-LES INDICATIONS :

Le choix du traitement dépend de la présentation clinique, du siège des lésions et de la sévérité des atteintes systémiques. Il devra être individualisé pour chaque patient.

1. Traitement des manifestations cutanéomuqueuses [3,45,160]

Le traitement des lésions cutanéomuqueuses n'est pas bien codifié et l'efficacité des différents moyens utilisés est très variable et inconstante.

Le traitement des aphtes et des manifestations cutanées est basé sur la colchicine (0,5 à 2 mg/j) associée à des topiques corticoïdes lors des poussées.

La prescription de la colchicine en continue semble active sur les manifestations cutanéomuqueuses de la MB en diminuant le nombre, l'importance et la récurrence des lésions. Elle pourrait même avoir un effet préventif sur les poussées de la maladie.

La dapsonne (100mg/j) constitue une alternative thérapeutique pour les aphtes buccaux et génitaux et les lésions cutanées

L'azathioprine à 2,5 mg/kg/j s'est révélée significativement efficace dans la guérison des aphtes buccaux et la prévention des aphtes génitaux.

La thalidomide constitue aussi un traitement significativement efficace de ces manifestations et des pseudo-folliculites, cependant, son utilisation devrait être réservée aux lésions sévères, invalidantes, rapidement récidivantes et/ou résistantes aux traitements. Une dose quotidienne de 100 mg semble être suffisante et aussi efficace que 300mg.

L'utilisation de la thalidomide est limitée d'une part par la fréquence très élevée des récives des lésions après son arrêt et d'autre part par ses effets indésirables.

En se fondant sur l'implication probable de certaines souches de streptocoques dans la pathogénie de la MB, certains auteurs ont utilisé avec succès la pénicilline et plus récemment l'azithromycine dans le traitement et la prévention des lésions cutané-muqueuses de la MB ;

2. Traitement des manifestations articulaires

Dans la majorité des cas, le traitement des manifestations articulaires est symptomatique comportant le repos, les antalgiques périphériques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens associés souvent à la colchicine (0,5 à 1,5 mg /j). En cas d'arthrites résistantes à ce traitement, l'utilisation de corticoïdes per os à faibles doses voire en intra-articulaire peut être efficace [3].

L'azathioprine s'est révélée aussi significativement efficace sur les arthrites de la MB. La sulfasalazine, le méthotrexate et l'interféron se sont révélés efficaces dans plusieurs cas d'arthrites sévères mais on ne dispose pas d'essai contrôlé sur ces médicaments dans cette indication [3].

3. Traitement des manifestations oculaires [3,105,160]

Le traitement de l'atteinte oculaire de la MB dépend de sa sévérité.

L'uvéite antérieure peut être efficacement traitée par des corticoïdes locaux en collyre associés à des mydriatiques ou des cycloplégiques locaux afin de prévenir la survenue de synéchies irido-cristalliniennes.

Pour les atteintes sévères, en particulier les uvéites postérieures et les vascularites rétiniennes, le traitement standard consiste en une association de glucocorticoïdes à fortes doses par voie systémique (bolus intraveineux lors des poussées) à l'un des immunosuppresseurs suivants : cyclophosphamide 0,5 à 1 g en bolus mensuels, azathioprine 2,5 mg/kg/j, chlorambucil 5mg /j et enfin ciclosporine A. Ce dernier agent est plus efficace pour le traitement conventionnel de ces formes d'uvéites et s'est révélé bénéfique chez 70 à 80% des cas résistants aux autres agents, mais il existe un risque de rebond à l'arrêt du traitement, il faut cependant souligner que parmi tous ces traitements seul l'azathioprine a été évaluée dans une étude contrôlée.

Le méthotrexate (7,5 à 20 mg / semaine) s'est révélé plus efficace sur les uvéites antérieures que sur les uvéites postérieures ou les vascularites rétiniennes.

4. Traitement des manifestations neurologiques [3,55,160]

Le traitement d'attaque des poussées aiguës des atteintes neurologiques se base sur les corticoïdes à fortes doses soit par voie orale (prédnisone à la dose de 1mg/kg/j pendant au moins 4 semaines ou jusqu'à constatation d'une amélioration), soit par voie intraveineuse (bolus quotidien de 1 g de méthylprédnisolone pendant 3 à 5 jours relayé par la prédnisone per os à fortes dose). Ensuite, une diminution progressive des doses doit être réalisée sur 2 à 3 mois pour prévenir les rechutes précoces ; certains patients peuvent nécessiter le maintien au long cours de faibles doses de corticoïdes pour diminuer le risque de poussées.

Dans les formes sévères et/ou réfractaires, plusieurs agents immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine A, cyclophosphamide et chlorambucil) peuvent être associés aux corticoïdes ; mais il n'existe aucune étude contrôlée qui prouve l'efficacité de l'un de ces traitements dans la prévention, la réduction des poussées ou le contrôle de la progression des atteintes neurologiques au cours de la MB.

5. Traitement des manifestations cardiovasculaires [3,99,112]

Les manifestations cardiovasculaires de la MB sont représentées essentiellement par les thromboses veineuses, les anévrysmes et les thromboses artérielles et les rares cas de thromboses intracardiaques.

Le traitement des thromboses veineuses profondes au cours de la MB demeure controversé. La plupart des auteurs recommandent l'utilisation des anticoagulants à doses curatives, alors que d'autres évitent leur emploi seuls et les associent aux

corticoïdes à cause de leur inefficacité pour certains et du risque de saignement dû à l'inflammation de la paroi vasculaire pour d'autres.

Au cours des thromboses veineuses récidivantes et progressives des veines caves et cérébrales ou des thromboses artérielles et intracardiaques, il est recommandé d'associer les corticoïdes +/- les immunosuppresseurs aux anticoagulants +/- aux antiagrégants plaquettaires.

La chirurgie est réservée aux cas de thrombus intracardiaques résistants au traitement médical ou aux embolies pulmonaires massives, car il s'agit d'un geste délicat avec risque de récurrence du thrombus.

La prise en charge des anévrismes artériels est plus problématique. Le traitement chirurgical par résection de l'anévrisme ou son exclusion par un pontage prothétique est souvent indiqué à cause du risque de saignement majeur causé par leur rupture.

Mais la chirurgie est souvent compliquée par l'apparition de faux anévrismes anastomotiques et le lâchage des sutures dû à la réaction inflammatoire de la paroi vasculaire en rapport avec l'hypersensibilité aux points de pique caractéristique de la MB.

On réserve la chirurgie en première intention aux anévrismes fissurés, rompus ou de taille > 6 cm.

De nouvelles méthodes de traitement par voie endovasculaire sont de plus en plus employées. Elles reposent sur l'exclusion de l'anévrisme à l'aide d'une prothèse introduite par voie fémorale et fixée aux parois artérielles d'amont et d'aval à l'aide de stents. Ces procédures permettent certes de réduire les risques de la chirurgie conventionnelle, mais leurs résultats à long terme demeurent indéterminés.

Tableau 4 : les recommandations du traitement de la maladie de Behçet-2009 [3,145].

Manifestations cliniques	Traitements proposés
Manifestations cutanéomuqueuses	Traitement local : Corticoïdes Sucralfate Lidocaïne Traitement per os : Colchicine Dapsone Thalidomide Azathioprine Rebamipide
Manifestations articulaires	Anti-inflammatoires non stéroïdiens Colchicine Corticoïdes à faible dose (20 mg/j)
Uvéite antérieure	Traitement local : Mydiatiques/cycloplégiques (pour prévenir les synéchies iridocristalliniennes) Collyres ou injections sous-conjonctivales de prednisolone ou de dexaméthasone Traitement par voie générale : Colchicine Prednisone (0,5 mg/kg/j en cas de poussées aiguës) Méthotrexate (7,5 à 20 mg/semaine si corticorésistance)
Uvéite postérieure	Traitement local : Collyres de prednisolone ou de dexaméthasone Triamcinolone acétonide en injection intravitréenne en cas d'OCM Traitement par voie générale : Bolus intraveineux de méthylprednisolone (1 g/j pendant 3 jours) puis prednisolone (1 à 2 mg/kg/j per os) Immunosuppresseurs : Cyclophosphamide en bolus IV mensuel Ou Aziothioprine per os Ou Cyclosporine A per os Ou Chlorambucil per os Ou Thalidomide per os FK-506 (tacrolimus) per os IFN- α en injections sous-cutanées Infliximab en perfusions IV
Manifestations neurologiques	Bolus intraveineux de méthylprednisolone (1 g/j pendant 3 jours) puis prednisolone (1 à 2 mg/kg/j per os) Cyclophosphamide en bolus IV mensuel Azathioprine per os Méthotrexate per os Chlorambucil per os
Thromboses veineuses profondes	Héparine en IV ou en SC et antivitamine K Prednisone per os Azathioprine per os Cyclophosphamide en bolus IV mensuel (thrombose des veines caves) Aspirine per os (50 à 200 mg/j) ? Dipyridamole ?
Anévrismes artériels	Corticoïdes + Cyclophosphamide en bolus IV
Entéro-Behçet	Corticoïdes per os ou IV Azathioprine per os ? Cyclophosphamide en bolus IV ?

IV- Les règles du traitement : [145]

Pour aboutir à un traitement rationnel, il faut tenir compte des points suivants :

- Il n'y a pas de guérison dans la MB.
- Le traitement est symptomatique et repose sur l'administration d'anti-inflammatoire et d'immunosuppresseurs. Il ne permet une amélioration que s'il est prescrit à des doses efficaces.
- Le traitement doit être poursuivi de façon prolongée et les patients doivent être pris en charge par une équipe expérimentée, connaissant bien la maladie.
- Il faut débiter le traitement précocement : un traitement instauré précocement permet de traiter les poussées inflammatoires, soulager les symptômes, limiter les dommages tissulaires, prévenir les récives, améliorer la qualité de vie et diminuer la morbidité et la mortalité.
- Le choix du traitement de la MB dépend de la présentation clinique, du siège des lésions et de la sévérité des atteintes systémiques. Ainsi un traitement adapté devrait être individualisé pour chaque patient.
- Les formes sévères où le pronostic fonctionnel ou vital est mis en jeu, le traitement doit être d'emblée immunosuppresseur et doit nécessairement viser un contrôle parfait, immédiat et au long cours de la maladie.
- Il est important d'évaluer les facteurs pronostiques et d'identifier les patients à haut risque, de façon précoce, pour que chaque produit soit attribué à temps pour la lésion sévère en utilisant des agents puissants telle la cyclosporine ou l'IFN alpha.
- Comme pour toute maladie chronique, une éducation des malades doit améliorer l'observance et le recours rapide aux thérapeutiques actives.

EVOLUTION ET PRONOSTIC DE LA MALADIE DE BEHÇET

La MB évolue par poussées imprévisibles et la sévérité des atteintes est très variable d'une poussée à l'autre et d'un malade à l'autre. Cependant, la sévérité de la MB diminue généralement avec le temps.

La mortalité est relativement faible, environ 5 % et essentiellement liée aux accidents vasculaires.

Le pronostic est influencé par les atteintes oculaires, neurologiques et vasculaires.

Pour les formes neurologiques, l'évolution spontanée se fait par poussées avec extension des lésions responsable de décès et de troubles neuropsychiques graves [55].

Les atteintes vasculaires au cours de la MB sont graves et peuvent engager le pronostic vital. Elles nécessitent, de ce fait, un diagnostic rapide et une thérapeutique intensive, seuls garants d'une amélioration de leur pronostic [112].

Pour les formes oculaires, le pronostic peut être amélioré par une prise en charge précoce et un suivi clinique et angiographique rigoureux. La collaboration étroite entre ophtalmologistes et internistes est particulièrement importante afin de préserver l'avenir visuel des patients [49].

Une surveillance ophtalmologique de la maladie est particulièrement importante afin de rechercher précocement les lésions du segment postérieur qui sont les manifestations les plus graves [49].

Chez l'enfant, la maladie reste active malgré le traitement dans la majorité des cas et de nouveaux symptômes apparaissent progressivement. La maladie est

d'évolution plus sévère chez le garçon, avec plus de complications vasculaires et oculaires, alors que les filles ont plus d'atteintes muqueuses et articulaires. L'inflammation oculaire récurrente se complique de lésions irréversibles et d'une perte d'acuité visuelle [127].

PARTIE PRATIQUE

ETUDE PRATIQUE

I. Les objectifs de l'étude

L'objectif de notre étude est d'étudier les aspects épidémiologiques et cliniques de la maladie de Behçet, de déterminer les modalités de prise en charge, d'évaluer le pronostic et d'étudier le profil évolutif de la maladie, dans le but d'adapter notre démarche diagnostique et thérapeutique.

II. Matériels et méthodes

1. Le type d'étude

Notre travail est une étude rétrospective de type descriptive et analytique portant sur tous les malades atteints de la MB, hospitalisés au sein du service de médecine interne à l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès, sur une période de 7 ans allant de janvier 2009 à décembre 2015, soit un total de 58 patients, et dont le diagnostic a été retenu selon les critères diagnostiques du groupe international d'étude sur la MB.

2. Les critères d'inclusion

Nous avons retenu :

- Les patients répondant aux critères diagnostiques du groupe international d'étude sur la MB, hospitalisés, traités et suivis au service de médecine interne à l'hôpital militaire Moulay Ismail –Meknès.

3. Les critères d'exclusion :

- Les patients ne répondant pas aux critères diagnostiques du groupe international d'étude sur la MB, ont été exclus de notre étude.
- Les malades pris en charge dans d'autres services ont également été exclus.

4. Méthodologie

Chez nos patients il a été réalisé :

- Un examen clinique complet.
- Un bilan biologique (NFS, VS, CRP, TP, TCK, urée, créatinémie).
- Un examen ophtalmologique comportant un fond d'œil avec étude à la LAF.
- Un bilan radiologique comportant une radiographie pulmonaire et des sacro-iliaques.
- Le typage HLA B51 n'a pas été réalisé chez tous les patients.

D'autres examens spécialisés ont été réalisés en fonction du contexte clinique.

Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives des patients ont été analysés rétrospectivement à partir des dossiers médicaux et ce en se fondant sur une fiche d'exploitation.

La saisie et l'analyse des données a été faite au moyen du logiciel EXCEL version 2010.

Pour la réalisation de notre étude, on a fait appel à une méthode descriptive utilisant les pourcentages et les moyennes.

Les items de la fiche d'exploitation étaient les suivants :

I-Identité	
N° de dossier :	
origine :	
Nom :	
prénom :	
Age :	
sexe :	F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>
II-Antécédents	
-personnels :	
antécédents infectieux :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
antécédent d'uvéïte :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
antécédents d'atteinte articulaire :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
antécédents d'atteinte neurologique :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
antécédents d'atteinte digestive :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
tares associés :	diabète <input type="checkbox"/> HTA <input type="checkbox"/> autres <input type="checkbox"/>
ATCD toxiques :	tabac <input type="checkbox"/> alcool <input type="checkbox"/>
ATCD chirurgicaux :	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
-familiaux :	
ATCD de maladie de Behçet dans la famille :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Autres maladie auto immune :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

III-Les Circonstances de découverte :		
Moyen d'admission :	- urgence <input type="checkbox"/>	
	-consultation <input type="checkbox"/>	
	-référé par un autre service <input type="checkbox"/>	
signes révélateurs :	- signes cutanéomuqueux <input type="checkbox"/>	
	- signes neurologiques <input type="checkbox"/>	
	- signes vasculaires <input type="checkbox"/>	
	- signes oculaires <input type="checkbox"/>	
	-signes articulaires <input type="checkbox"/>	
	- signes cardiovasculaires <input type="checkbox"/>	
	- signes digestifs <input type="checkbox"/>	
	- autres <input type="checkbox"/>	
délai diagnostique :		
IV-Les manifestations cliniques :		
1/signes dermatologiques :	- atteinte dermatologique	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	-atteinte dermatologique inaugurale :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	- aphtose buccale :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	-le siège de l'aphte :	
	- aphtose génitale :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	-le siège de l'aphte :	
	- cicatrice génitale dépigmentée :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
-nodule acnéiforme :	oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	

	-érythème noueux : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		
	- pseudo folliculite : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		
	- nodule dermo- hypodermiques : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		
	-aphte cutané : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		
	-pathergy test : fait <input type="checkbox"/> non fait <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/>		
2/ signes oculaires :	- atteinte oculaire :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	-unilatérale	<input type="checkbox"/>	
	-bilatérale	<input type="checkbox"/>	
	- délai de bi latéralisation		
	-atteinte oculaire inaugurale :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	- délai d'apparition des signes oculaires /signes cutané muqueux :		
	- Baisse d'acuité visuelle :	Oui <input type="checkbox"/>	Nor <input type="checkbox"/>
	- Brouillard visuel :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	- Douleur oculaire :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	-rougeur oculaire :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
- Photophobie :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
-Myodésopsie :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	

	- Complication :	hypertonie oculaire <input type="checkbox"/> -Cataracte <input type="checkbox"/> -Cécité : <input type="checkbox"/> -OD -OG -Détachement rétinien <input type="checkbox"/> -synéchie irido-cristallinienne <input type="checkbox"/>
	-Données de l'examen ophtalmologique :	AV : LAF : FO : Echographie : Angiographie :
3/ signes neurologiques :	- atteinte neurologique :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	-atteinte neurologique inaugurale :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	-délai d'apparition des signes neurologiques /signes cutanéomuqueux :	
	-céphalées :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	-paralysie des nerfs crâniens :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	-syndrome pyramidal sans déficit :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	-hémiplégie :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	-monoplégie :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	-paraplégie :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
-troubles sensitifs :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	

	-troubles de déglutition :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	- troubles psychiques :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	- dysarthrie :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	-incontinence urinaire :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	-ophtalmoplégie internucléaire :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	-névrite optique rétrobulbaire :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	-polynévrite des membres inférieurs :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
4/signes vasculaires :	- atteinte vasculaire :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	-Atteinte vasculaire inaugurale :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	-délai d'apparition des signes vasculaires/signes cutanéomuqueux :		
	-thrombophlébite superficielle :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	-thrombose profonde :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
		thrombose cérébrale <input type="checkbox"/>	
		embolie pulmonaire <input type="checkbox"/>	
		thrombose VCI <input type="checkbox"/>	
	thrombose VCS <input type="checkbox"/>		
	veine sus hépatique <input type="checkbox"/>		
	-thrombose artérielle	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	-anévrisme	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
5/ signes articulaires :	-atteinte articulaire :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

	- atteinte articulaire inaugurale :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	-début de l'atteinte articulaire/début de la maladie		
	-caractère de la douleur :	Mécanique <input type="checkbox"/>	Inflammatoire <input type="checkbox"/>
	-articulations atteintes :		
	-le nombre d'articulations atteintes :		
	-atteinte articulaire symétrique :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	- récurrences :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	-signes radiologiques :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
		érosion <input type="checkbox"/> pincement <input type="checkbox"/> destruction <input type="checkbox"/> articulaire	
6/les signes digestifs	-atteinte digestive :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	-délai d'apparition des signes digestifs/signes cutanéomuqueux :		
	-douleur abdominale :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	-diarrhée chronique :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	-rectorragies :	Oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>

	- ulcération digestive :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	-siège de l'ulcération digestive :	
	-complication :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	-perforation digestive	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	-péritonite :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	-bilan : -échographie abdominale -fibroscopie -rectoscopie -colonoscopie -anatomie pathologique	
7/ atteinte cardiaque et/ou pleuro-pulmonaire :	-douleur thoracique	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	-dyspnée	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	- hémoptysie	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	-résultats de l'échocardiographie /coronarographie	
	-ECG : -radiographie pulmonaire :	
8/autres manifestations :	-fièvre	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	-amaigrissement	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	-asthénie	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	-myosite localisée	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

V-bilan biologique :

* NFS :

les autres bilans:

* VS

* CRP

* TP

* TCK

* INR

* HLA B 51

*Etude du LCR :

Nombre de cellules:

% lymphocytes :

% PNN:

Proteinorrhachie :

Glucorrhachie :

VI-traitement :

-local

Oui

Non

corticothérapie

mydriatique

hypotonisant

-général :

Oui

Non

corticoïde

AINS

colchicine

immunosuppresseur

anticoagulant

- traitement chirurgical	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
VI_Evolution :	
-stabilisation <input type="checkbox"/>	
-aggravation <input type="checkbox"/>	
-rémission : <input type="checkbox"/>	partielle <input type="checkbox"/> complète <input type="checkbox"/>
-perdu de vue : <input type="checkbox"/>	
-décès : <input type="checkbox"/>	Cause du décès :
Le recul en (mois)	

OBSERVATION :

III. Résultats

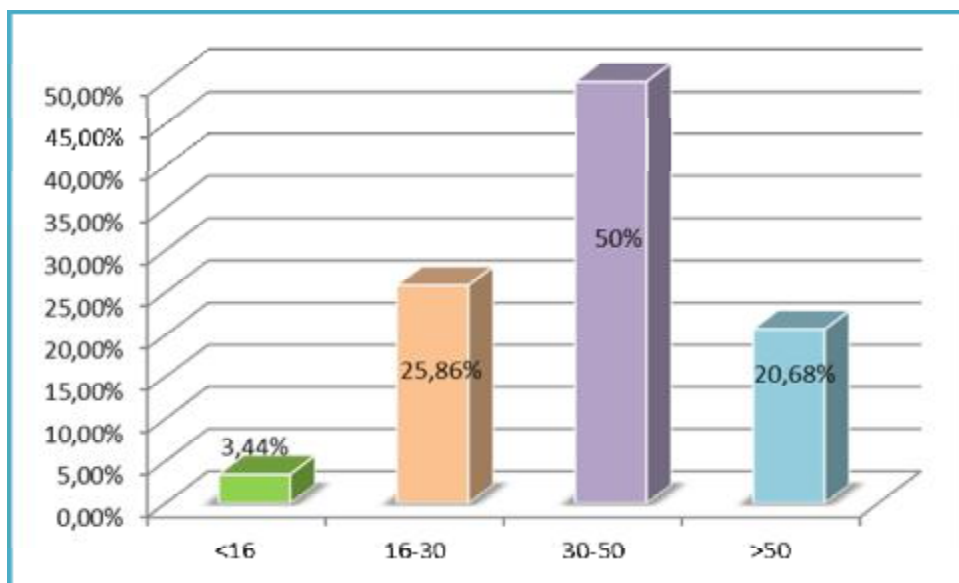
Nous avons colligé 58 cas de MB.

A/ LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

1. L'âge

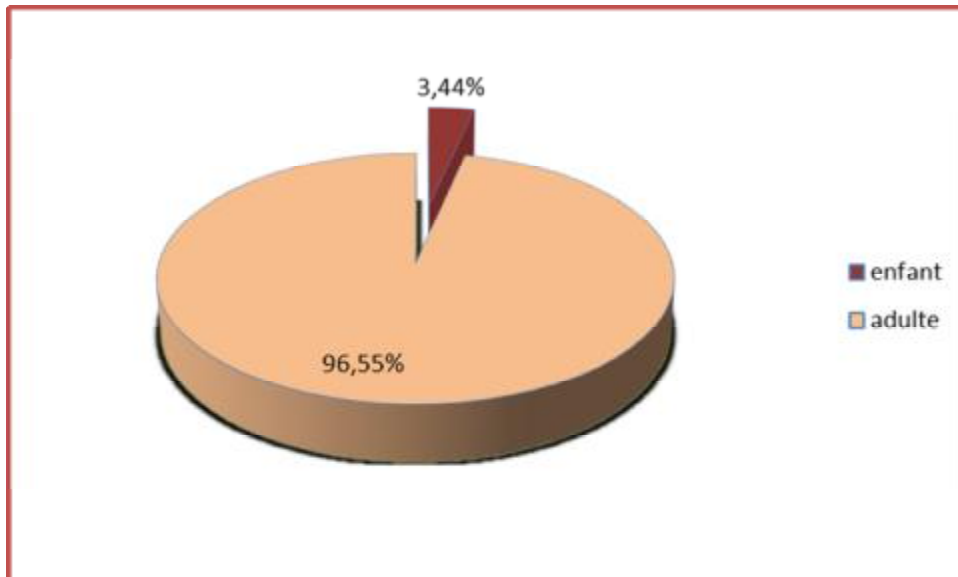
L'âge moyen était de 38 ans, avec des extrêmes de 12 et 66 ans.

29 de nos patients sont d'âge entre 30 et 50 ans soit 50 % des cas ,15 sont d'âge entre 16 et 30 ans soit 25,86 % des cas, 12 patients sont âgés de plus de 50 ans soit 20,68 % des cas, seulement 2 patients sont âgés de moins de 16 ans soit 3,44 % des cas.



Graphique1 : proportion des patients en fonction de la tranche d'âge

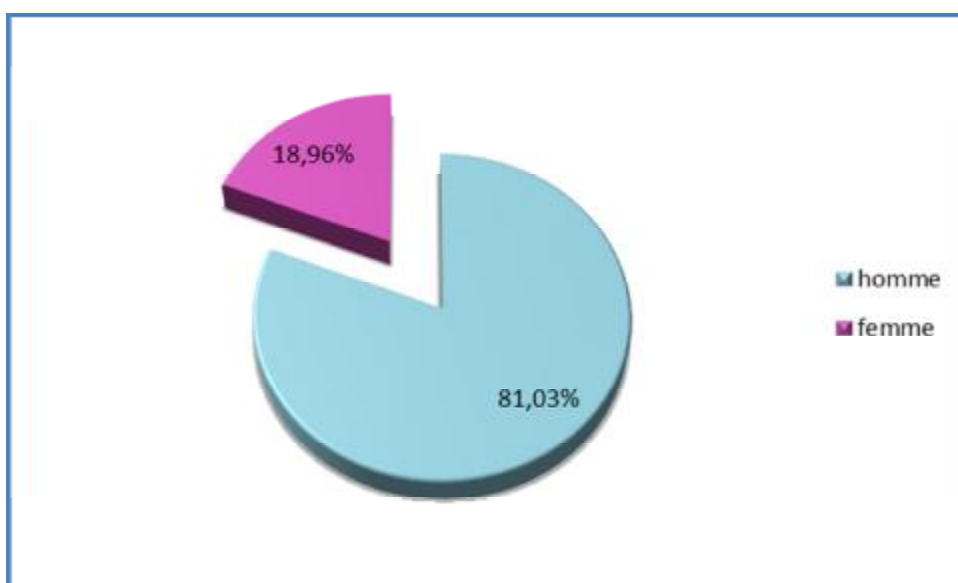
Dans notre série la forme juvénile de la maladie est retrouvée chez 2 patients, soit dans 3,44 % des cas. Dans les 2 cas, le diagnostic de la MB est retenu avant l'âge de 16 ans.



Graphique2 : la fréquence des formes pédiatriques et adultes.

2. Le sexe

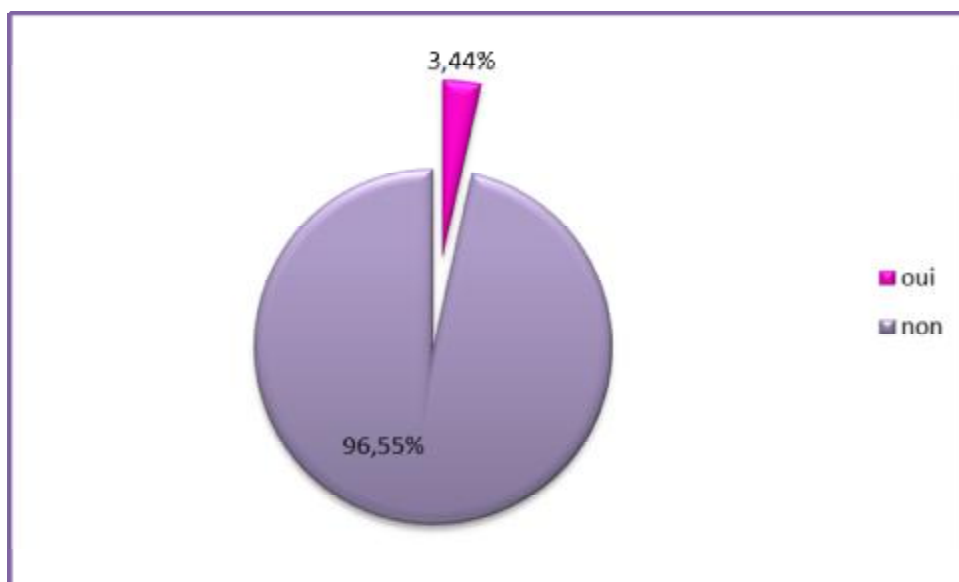
Notre population est caractérisée par une prédominance masculine, avec 47 hommes (81,03%) et 11 femmes (18,96%), soit un sex-ratio H/F de 4,27.



Graphique 3 : répartition des patients en fonction du sexe

3. Les cas familiaux

Dans notre série on a noté 2 cas de la même famille, suivis pour MB avec une atteinte cutanéomuqueuse, oculaire et articulaire pour le premier, et atteinte oculaire et articulaire pour le deuxième.



Graphique4 : fréquence des formes familiales

4. Répartition géographique

Dans notre série, la majorité des patients sont originaires et habitants Meknès, en deuxième rang de fréquence, 7 patients sont issus de Taza, le reste des patients résident les villes suivantes : Séfrou, Hajeb, Mrirt, Guercif, Er-Rachidia, Ifrane, Guelmim, Taourirt, Fès, Boulmane et Beni Mellal.

Tableau 5 : répartition géographique des patients

Origine géographique	Nombre de cas	%(n=58)
Meknès	24	41,37
Taza	7	12,06
Guercif	4	6,89
Taourirt	4	6,89
Sefrou	1	1,72
Errachidia	2	3,44
Ifrane	2	3,44
Beni mellal	2	3,44
Mrirt	1	1,72
Lhajeb	4	6,89
Guelmim	1	1,72
Fès	1	1,72
Boulmane	1	1,72
Azerou	4	6,89

B/ LES DONNEES CLINIQUES DE LA MALADIE DE BEHÇET

I. Les signes généraux

Les signes généraux sont retrouvés chez 11 patients, soit 18,96 %.

La fièvre est retrouvée chez 6 patients, l'amaigrissement chez 8 patients, l'asthénie est rapportée chez 6 patients, alors que 2 malades avaient présenté une pâleur.

Plusieurs signes peuvent être présents chez le même patient.



Graphique 5 : la fréquence des signes généraux

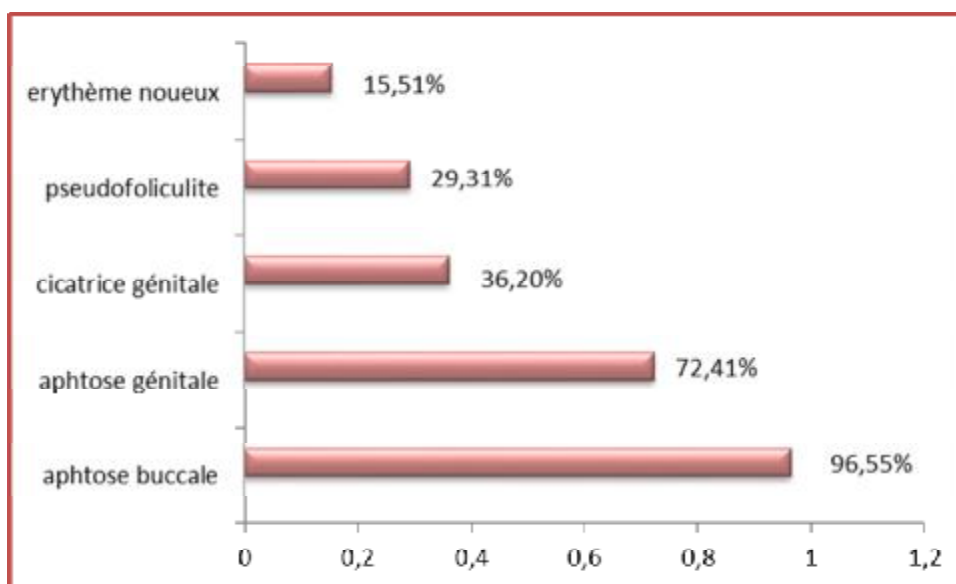
II. Les manifestations cliniques de la MB

1. L'atteinte cutané-muqueuse

Dans notre série les manifestations cutané-muqueuses étaient présentes chez tous nos patients et se répartissent comme suit :

Tableau 6: répartition des patients selon le type d'atteinte cutané-muqueuse.

Les signes cutané-muqueux	Nombre de patient	%
Aptose buccale	56	96,55
Aptose génitale	42	72,41
Cicatrice génitale	21	36,20
Erythème noueux	9	15,51
Pseudo folliculite	17	29,31

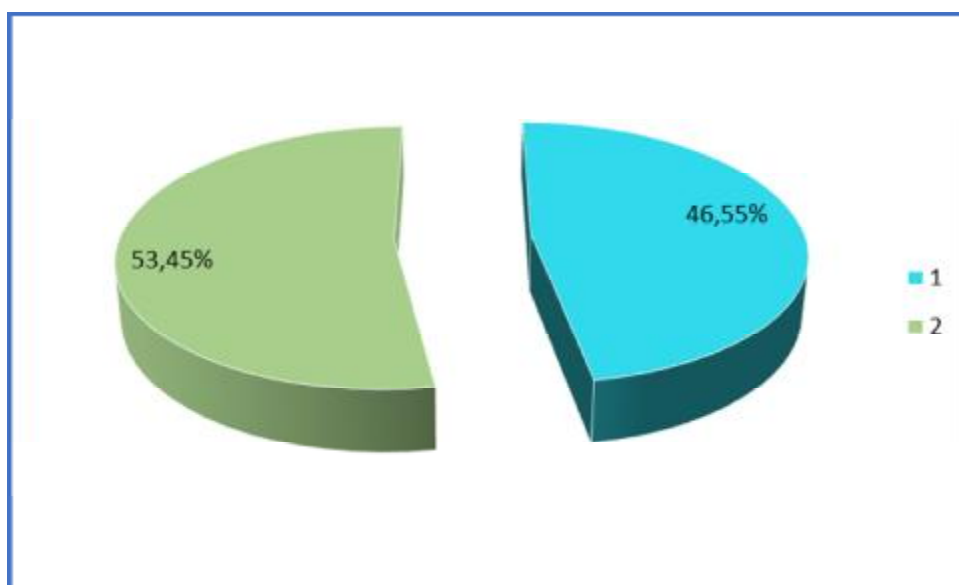


Graphique 6 : fréquence des atteintes cutané-muqueuses

2. L'atteinte articulaire :

Dans notre série l'atteinte articulaire était fréquente, elle est retrouvée chez 27 de nos patients soit 46,55 %.

Cette atteinte est dominée par l'arthralgie d'allure inflammatoire.



1-patients avec atteinte articulaire

2-patients sans atteinte articulaire

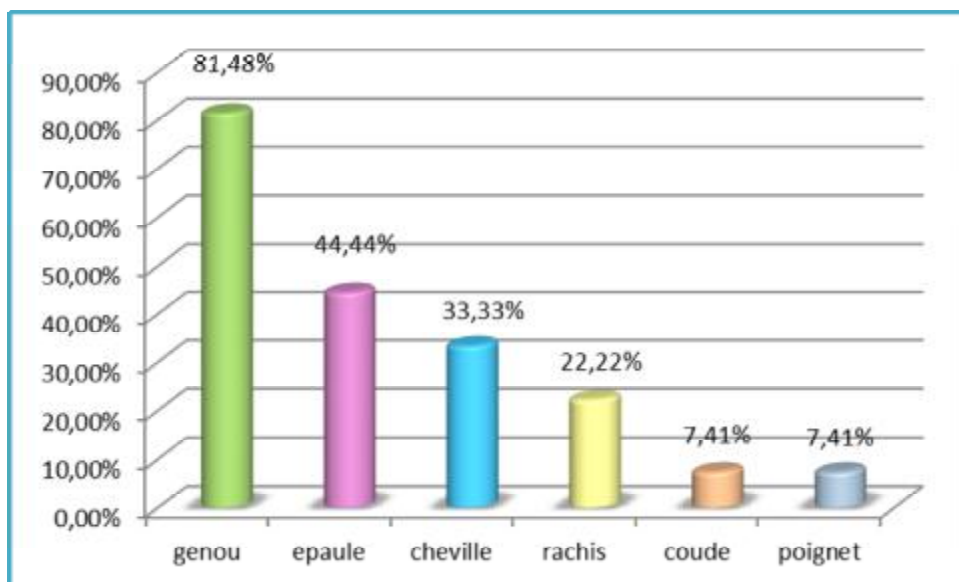
Graphique 7 : la fréquence des atteintes articulaires.

L'atteinte articulaire était inaugurale chez 3 patients soit 11,11 % des cas.

Les articulations les plus touchées sont essentiellement les grosses articulations surtout les genoux, les épaules et les chevilles.

Un seul cas présentait une atteinte des petites articulations.

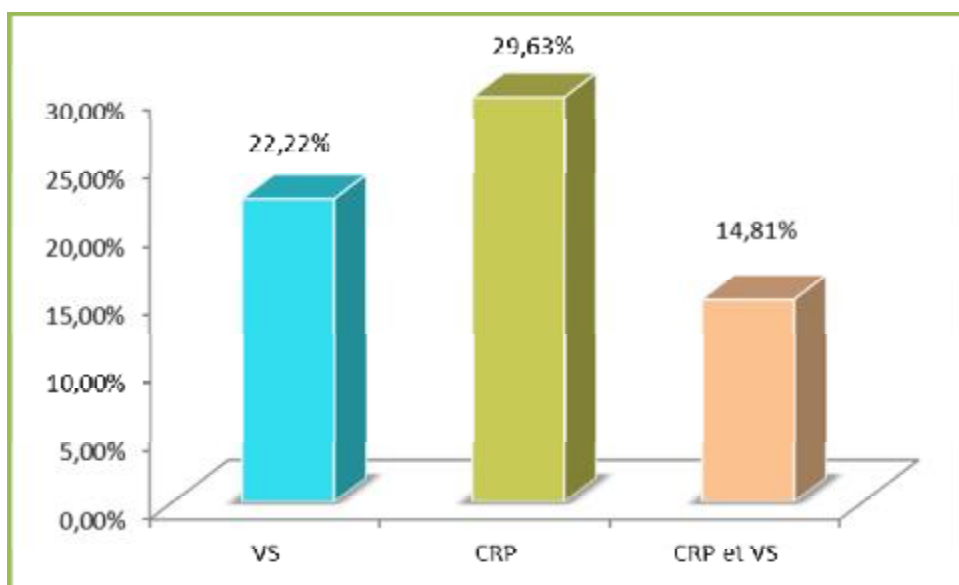
Les lombalgies inflammatoires étaient signalées chez 6 patients.



Graphique 8 : fréquence des articulations atteintes

Parmi les 27 patients ayant une atteinte articulaire, la VS était augmentée chez 6 patients, la CRP était augmentée chez 8 patients.

La VS et la CRP étaient à la fois augmentées chez 4 patients.

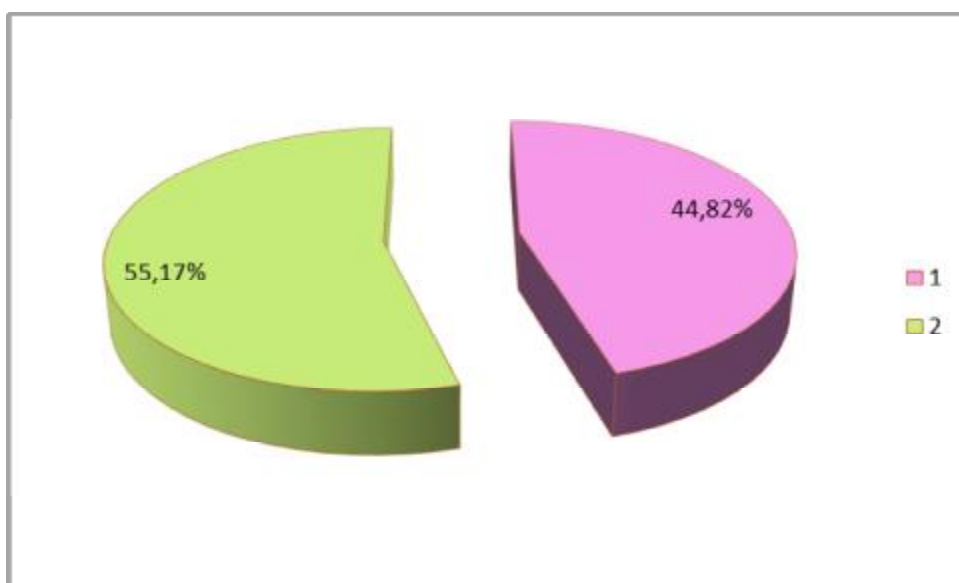


Graphique 9 : les anomalies biologiques chez les patients ayant une atteinte articulaire.

3. L'atteinte oculaire :

- Fréquence :

L'atteinte oculaire a été observée chez 26 patients parmi 58 malades, soit 44,82%.



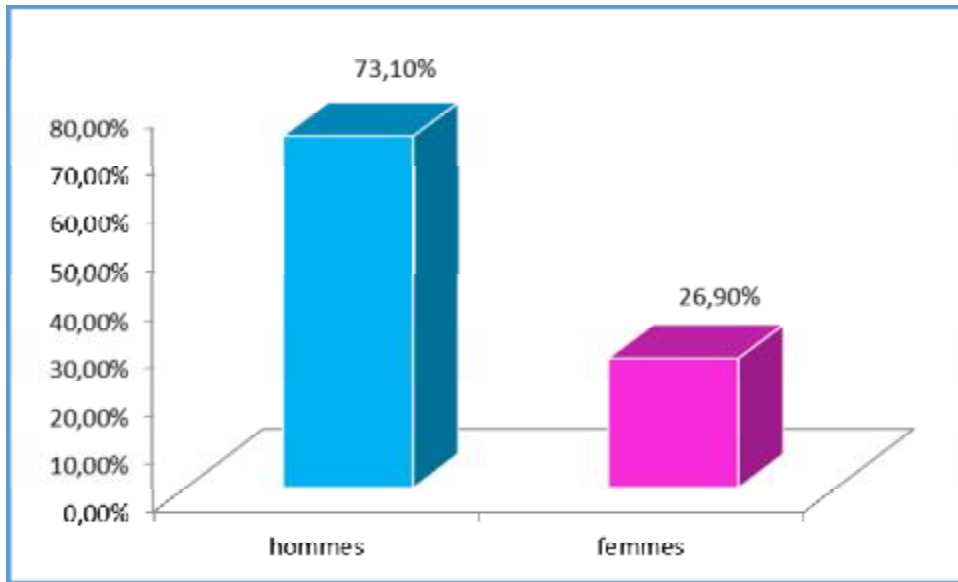
1 : atteinte oculaire

2 : absence d'atteinte oculaire

Graphique 10 : fréquence de l'atteinte oculaire

- La répartition selon le sexe :

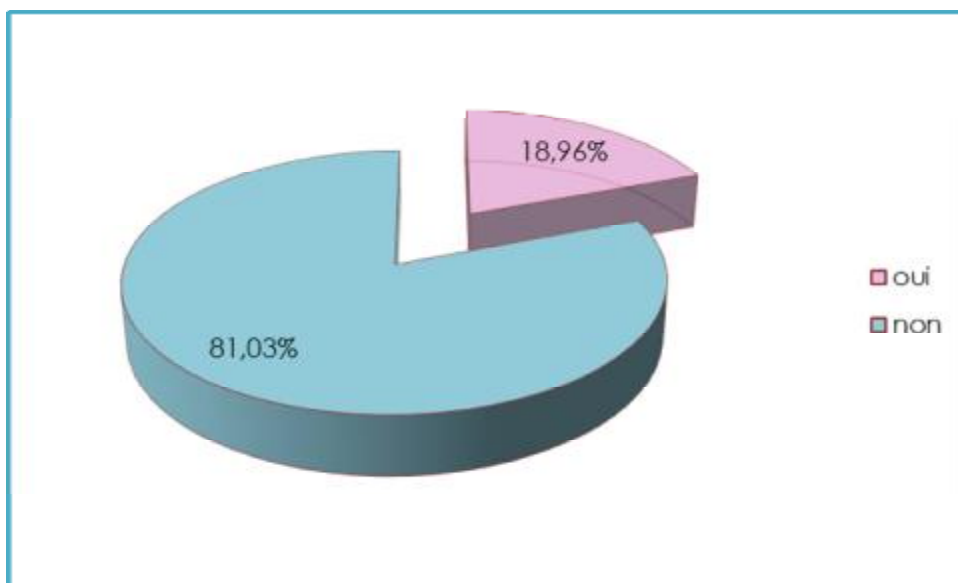
L'atteinte oculaire est retrouvée chez 7 femmes soit (26,9% de l'ensemble des patients ayant une atteinte oculaire) et 19 hommes soit (73,1% de l'ensemble des patients ayant une atteinte oculaire).



Graphique11 : L'atteinte oculaire en fonction du sexe par rapport au nombre de patients ayant une atteinte oculaire.

- L'inauguralité :

La MB a été inaugurée chez 11 patients de cette série par une atteinte ophtalmique soit 18,96 %.



Graphique 12 : répartition des cas selon l'inauguralité de l'atteinte oculaire.

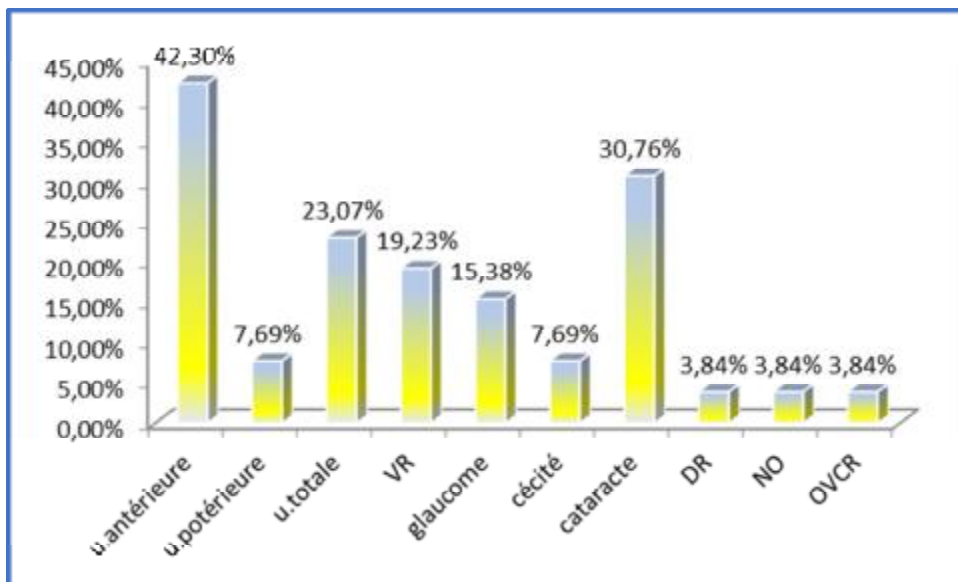
- les différentes manifestations oculaires :

Les aspects cliniques du Behçet oculaire dans notre série, notés sur la base de l'examen ophtalmologique et des données paracliniques pourront être résumés ainsi :

Tableau 7 : pourcentage des différentes manifestations des patients ayant une atteinte oculaire.

Manifestations oculaires	Le nombre de cas	Pourcentage %
Uvéite antérieure	11	42,30
Uvéite postérieure	2	7,69
Uvéite totale	6	23,07
Tyndall de la chambre antérieure	5	19,23
Hyalite	3	11,54
Décollement rétinien (DR)	1	3,84
Neuropathie optique (NO)	1	3,84
Occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR)	1	3,84
Trou maculaire	1	3,84
Œdème maculaire	3	11,54
Œdème papillaire	2	7,69
Glaucome	4	15,38
Cataracte	8	30,76
Cécité	2	7,69
Vascularite rétinienne VR	5	19,23
Séclusion papillaire	2	7,69
Synéchie irido-cristallinienne	1	3,84
Dégénérescence du vitré	1	3,84
Décollement postérieur du vitré	1	3,8

- L'uvéite était antérieure chez 11 patients, postérieure chez 2 patients et totale chez 6 patients.
- Une vascularite rétinienne a été noté chez 5 patients.
- Une cécité chez 2 patients.
- 1 seul cas de neuropathie optique, 1 cas de décollement rétiniens, un cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine.
- 4 patients avaient une hypertension oculaire, et 8 avaient une cataracte.



Graphique 13 : les atteintes oculaires et leurs pourcentages.

- la bilatéralité :

L'atteinte oculaire était bilatérale dans 14 cas, et unilatérale dans 12 cas.

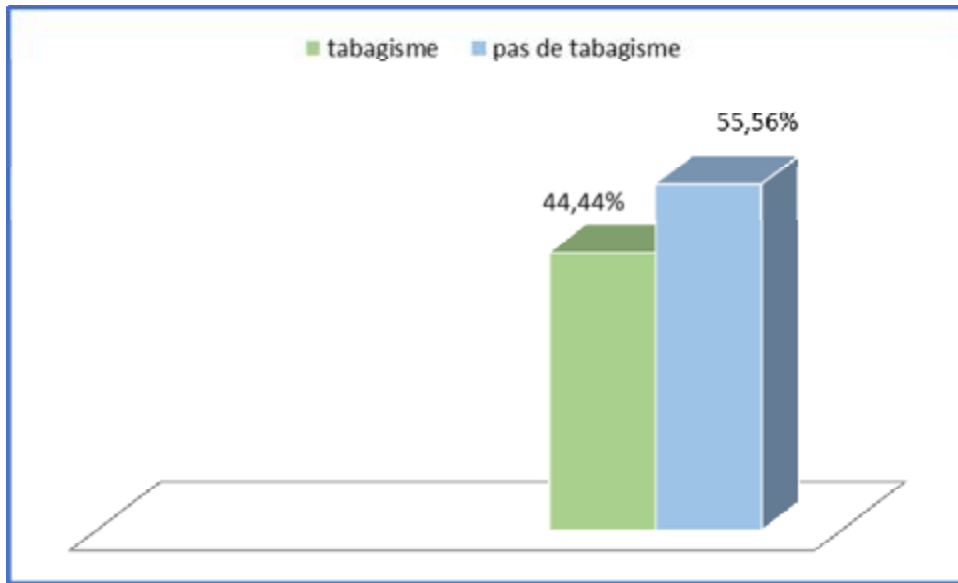
Les lésions oculaires se sont bilatéralisées chez 8 patients (30,76%), alors qu'elle était d'emblée bilatérale pour 6 patients (23,07%). L'atteinte oculaire est restée unilatérale dans 12 cas (46,15%).

Le délai moyen de bilatéralisation de l'atteinte oculaire était de 3 ans.

4. L'atteinte vasculaire :

L'atteinte vasculaire a été retrouvée chez 9 patients dans notre série, soit 15,51% de l'ensemble des patients ayant la MB. Ils sont tous de sexe masculin.

Parmi les 9 patients ayant une atteinte vasculaire, 4 patients étaient tabagiques chroniques soit 44,4%.



Graphique 14 : pourcentage du tabagisme chez les patients ayant une atteinte vasculaire.

L'atteinte veineuse était le mode de révélation de la MB chez un seul patient dans notre série.

L'atteinte veineuse était constante chez tous les patients ayant une atteinte vasculaire. Le siège le plus fréquent des thromboses veineuses profondes est le membre inférieur chez 5 patients.

Une thrombose de la veine cave supérieure était diagnostiquée chez un seul patient, une thrombose de la veine cave inférieure chez un patient, et 2 patients avaient une thrombose des veines sus hépatiques.

Nos résultats sont moins significatifs vu le faible nombre des patients ayant une atteinte vasculaire.

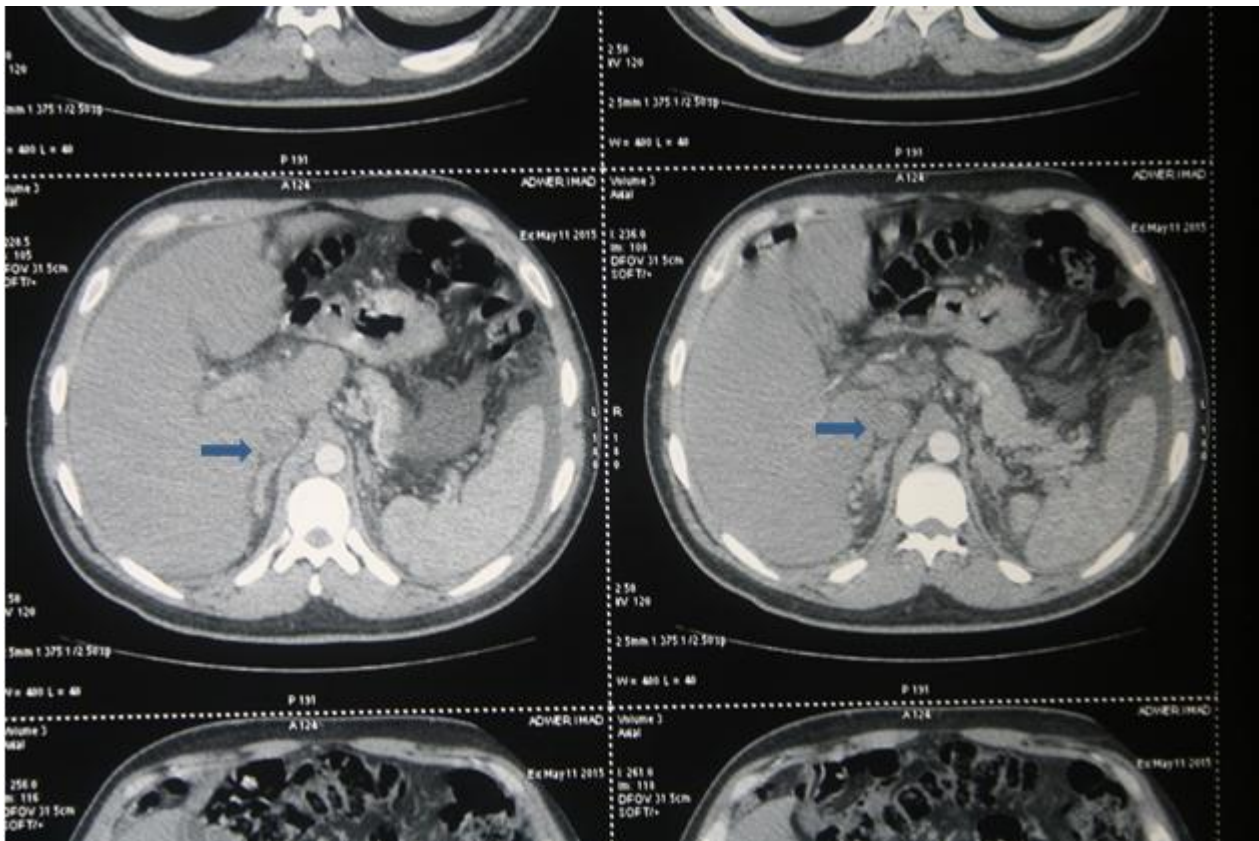
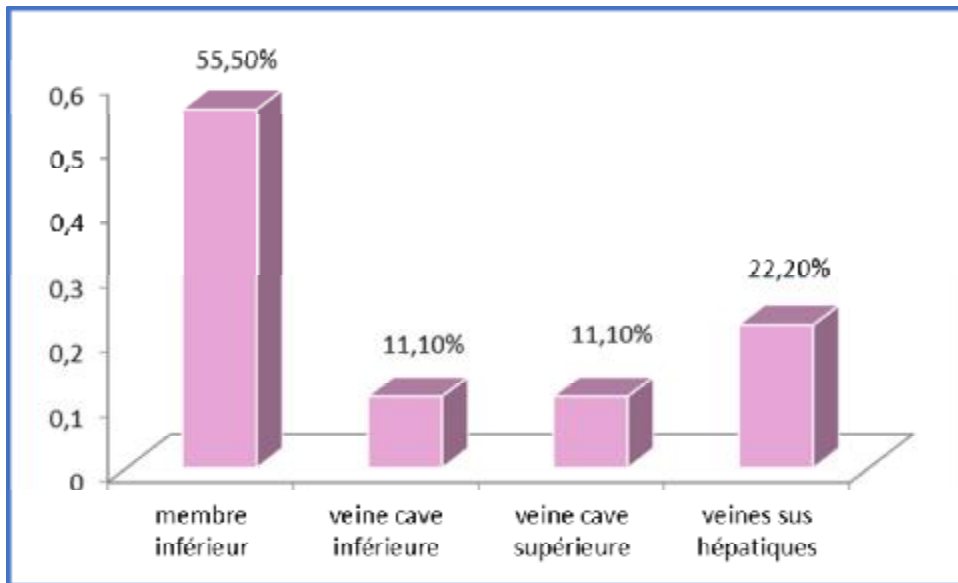


Figure11 : scanner abdominal injecté en coupe axiale objectivant une thrombose de la veine cave inférieure-service de médecine interne-hôpital militaire Moulay Ismail.

Tableau 8 : le siège des thromboses veineuses.

Siège de thrombose veineuse	Nombre de cas	% (n=9)
Membre inférieur	5	55,5
Veine cave inférieure	1	11,1
Veine cave supérieure	1	11,1
Veines sus hépatiques	2	22,2



Graphique15 : Nombre de patients en fonction des sièges des thromboses veineuses avec leur pourcentage rapportés à l'ensemble des patients ayant une atteinte vasculaire.

Deux patients avaient en plus de l'atteinte veineuse une atteinte artérielle à type d'anévrisme de l'aorte abdominale.

Voici une observation d'un patient ayant une atteinte vasculaire mixte :

Observation :

- Identité : il s'agit d'un patient âgé de 53 ans, originaire et habitant TAZA, marié et père de 4 enfants, retraité des FAR, de niveau socio-économique moyen.
- Motif d'hospitalisation : gros membre inférieur droit rouge douloureux.
- Antécédents :
 - Médicaux : syndrome ulcéreux en 1983 traité médicalement
 - Chirurgicaux : opéré pour ulcère gastrique en 1985 puis réopéré en 1989 pour la même symptomatologie.

- Toxiques : tabagique chronique à raison de 30 paquets années sevré il y a 8 ans
- Familiaux : pas de MB dans la famille, pas d'antécédents de maladie auto-immune dans la famille.

- Histoire de la maladie

Le début de la symptomatologie remonte au 16/05/2013 par l'installation d'une douleur à la marche puis au repos avec tuméfaction et rougeur de tout le membre inférieur droit, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'amaigrissement non chiffré ; devant cette symptomatologie le patient a été adressé aux urgences puis fut transféré dans notre service le 17/06/2013 pour prise en charge.

- L'examen clinique

L'examen physique à l'admission trouve un patient en assez bon état général, eupnéique au repos, conjonctives légèrement décolorées, TA=150/80 mmhg, FC=92 bpm , FR=17 cycles/min.

L'examen du membre inférieur montrait un œdème et une rougeur de tout le membre inférieur droit depuis le pli de l'aîne jusqu'au pied avec douleur à la palpation.

A l'examen cardiovasculaire, les bruits cardiaques sont réguliers, systole et diastole étaient libres, sans signes d'insuffisance cardiaque, les pouls périphériques sont présents et symétriques, absence de souffle à l'auscultation des axes vasculaires.

L'examen cutanéomuqueux trouve trois aphtes buccaux, une ulcération scrotale en cours de cicatrisation.

Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

- Les examens complémentaires :

- ECG : rythme régulier sinusal à 92 bpm.

Axe du cœur normal

PR :0,16, QRS :0,08

Onde P ample en DII (2,5 mm)

Absence de trouble de repolarisation

- Radiographie pulmonaire : silhouette cardiaque de taille normale, arc supérieur gauche convexe, absence de débort droit.

- Biologie : NFS : Hb=10g/dl Ht=33% VGM=74

Glycémie=2,06 VS=118

Bilan hépatique et rénal : sans anomalie

- Écho-doppler des membres inférieurs : présence d'une thrombose de la partie distale de l'iliaque externe et début de la fémorale commune droite sur une distance d'environ 45mm. Le caillot est échogène au sein de la lumière vasculaire et adhérent à la paroi.

- Échocardiographie : absence d'anomalie cardiaque

Un traitement anticoagulant a été instauré (acénocoumarol® 4mg à raison d'un comprimé par jour et énoxaparine® 0,8/ 2 fois par jour).

Le diagnostic de la MB est retenu, et le patient a été mis sous colchicine 1 mg/jour, cortancyl 20mg et diamcron 30mg Ip 2 cp/jr.

Le 15/07/2013 : le patient a été réadmis au service pour altération de l'état général.

L'examen général trouve un amaigrissement très important chiffré à 12 kg en 1 mois, conjonctives décolorées, T°=37 C, TA=120/85 mmhg, FC=92bpm.

L'examen abdominal trouve une masse sus ombilicale arrondie, battante,

d'environ 5cm de diamètre, sensible à la palpation, sans signes locaux d'inflammation avec existence d'un souffle systolique à l'auscultation. Le signe de DE BAKEY était négatif, et il n'y avait pas d'hépto-splénomégalie.

L'examen cardiaque était normal ainsi que le reste de l'examen somatique.

-L'écho-doppler de l'aorte abdominale : montrait l'existence d'un anévrisme sacciforme de l'aorte sous rénale d'environ 45/43 mm de grand axe et étendu sur 84 mm de hauteur.

-Angioscanner : confirme l'existence d'un anévrisme sacciforme de l'aorte sous rénale avec rupture de la paroi postérieure de l'anévrisme mais l'extravasation du produit de contraste reste confinée dans le rétropéritoine.

Dans le cadre des examens d'extension un angioscanner pulmonaire a été effectué et revenu normal.

Le patient est confié au chirurgien vasculaire après avoir reçu :

- 3 bolus de solumédrol (500 mg/jour) et 1 bolus d'endoxan (1g/mois).

La continuité artérielle a été assurée par une prothèse en DACRON qui est aorto-aortique.

Les suites opératoires étaient simples.

En post opératoire le patient avait reçu 1 bolus d'endoxan (1g/mois) pendant 5 mois.

- Évolution

Le patient s'est amélioré, reprise progressive de la charge pondérale.

Le patient est mis sous Cortancyl 20mg/j ; Imurel 50mg (2cp/jr) ; Diamicron 30mg (02cp/j) ; Sintrom 4mg (01cp/j) ; Tardyferon 80mg (01cp/j)

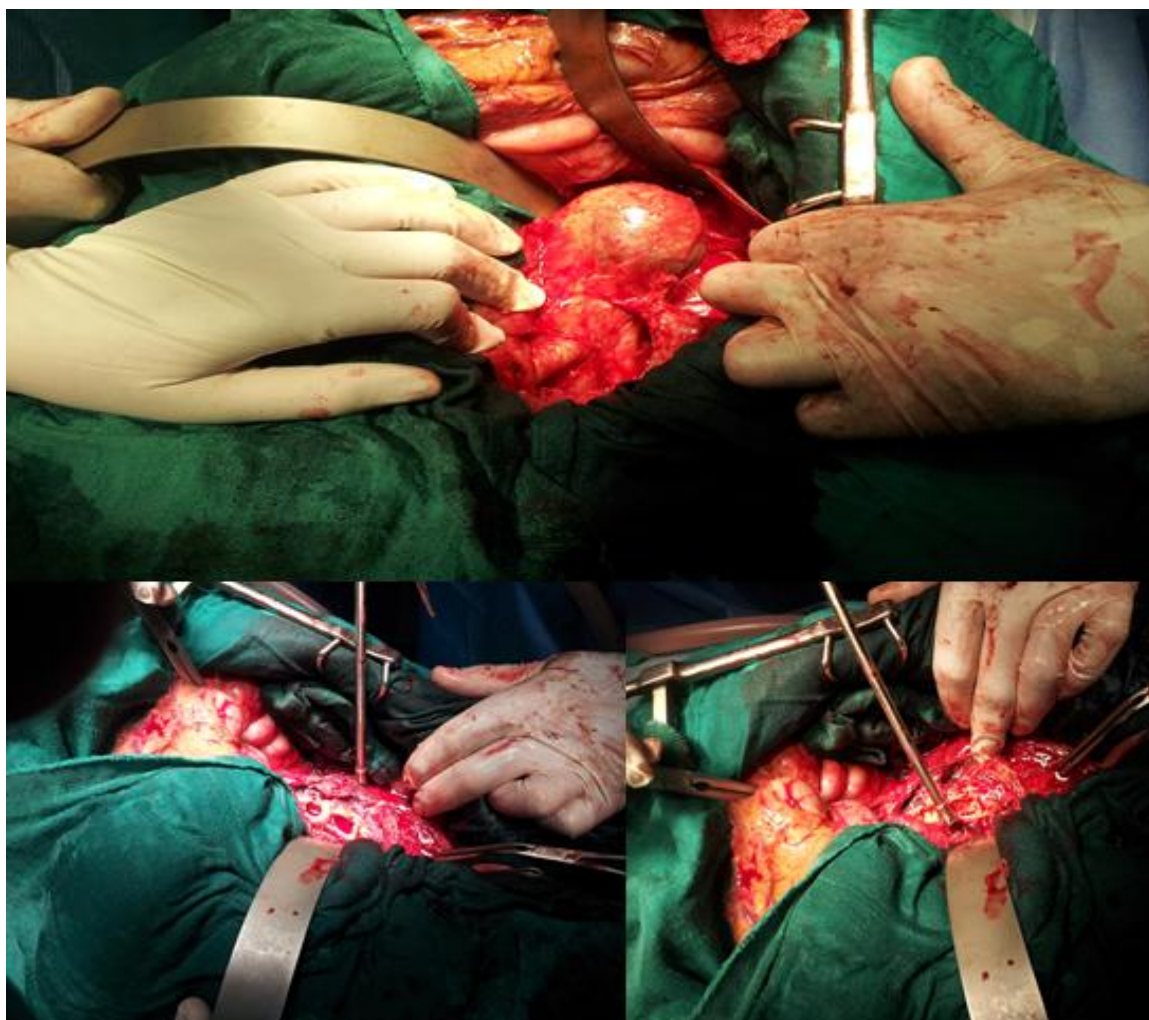


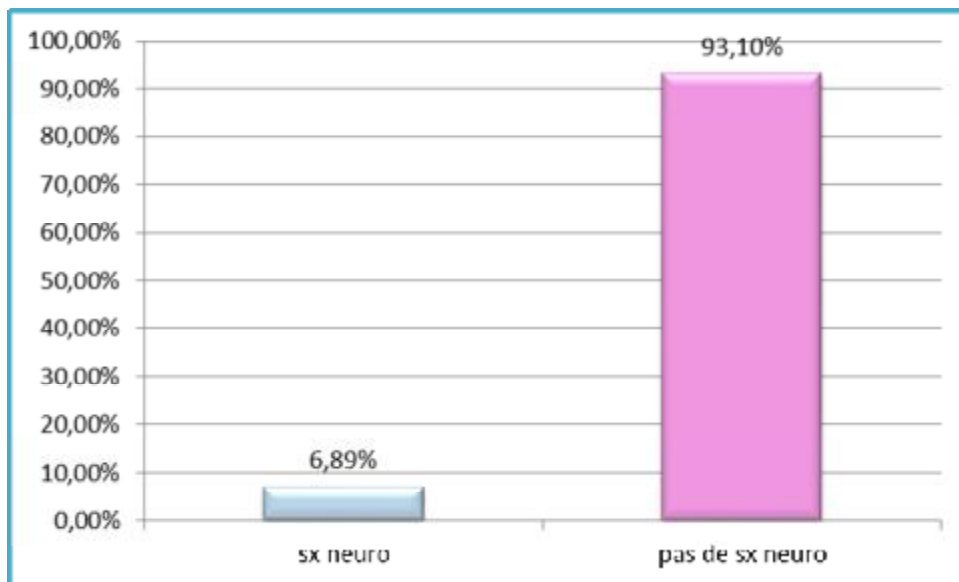
Figure 12 : anévrysme de l'aorte abdominale en peropératoire-service de chirurgie vasculaire-hôpital militaire Moulay Ismail-Meknès.

5. L'atteinte neurologique

L'atteinte neurologique était notée chez 4 patients soit 6,89 % des cas.

Les manifestations cliniques se présentent comme suit :

- * Un cas d'hypertension intra crânienne (HTIC).
- * Un cas de déficit neurologique type hémiparésie.
- * Un cas de confusion et perte de connaissance suite à une encéphalopathie hépatique.
- * un cas de thrombophlébite cérébrale du sinus longitudinal supérieur.



Graphique16 : pourcentage des atteintes neurologiques

- 14 patients avaient présenté des céphalées isolées et chez qui l'exploration radiologique était sans anomalie.

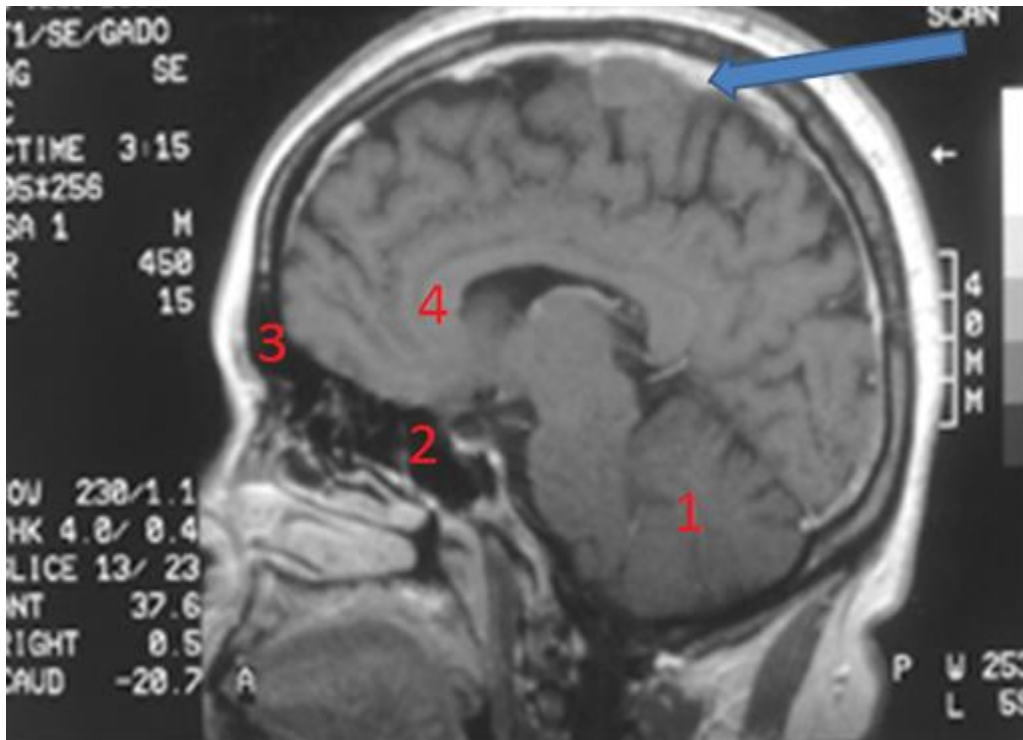


Figure 13 : IRM cérébrale « coupe sagittale en séquence T1 non injecté » objectivant une thrombophlébite du sinus longitudinal supérieur-service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail.

6. Atteinte digestive

4 patients de notre série avaient des symptômes digestifs soit 6,89 % de l'ensemble des patients.

Les principaux symptômes sont : douleur abdominale, vomissement, hématurie, méléna, rectorragie.

Les examens paracliniques avaient objectivé :

Une hypertension portale secondaire à une thrombose des veines sus hépatiques chez 2 patients, une thrombose de la veine cave inférieure chez un patient, le dernier patient avait présenté au cours de son hospitalisation des rectorragies de moyenne abondance en rapport avec des ulcérations de la région iléo-caecales objectivées par l'endoscopie colique.

7. Atteinte rénale

Dans notre série on a noté un cas d'atteinte rénale, il s'agit d'un patient présentant une amylose rénale soit 1,72%.

8. Les autres atteintes

Aucun cas d'atteinte pleuro-pulmonaire ni d'atteinte cardiaque n'a été trouvé dans notre série.

C/TRAITEMENT

Le traitement dépendait du type de l'atteinte et de sa sévérité.

Plusieurs protocoles ont été instauré pour traiter les diverses manifestations de la maladie de Behçet.

La colchicine a été administrée chez tous les patients soit 100%, pour couvrir essentiellement les manifestations cutanéomuqueuses et articulaires.

La corticothérapie a été administrée chez 7 patients ayant une atteinte vasculaire et 24 patients ayant une atteinte oculaire et un patient ayant une atteinte digestive soit 31 patients au total.

Le recours à l'anticoagulation à base d'héparine à dose curative relayée par les antivitamines K (AVK) a eu lieu chez tous les patients présentant une thrombose veineuse profonde, soit 17,24%.

L'administration des immunosuppresseurs a été préconisée chez 26 patients ayant une atteinte oculaire, 2 ayant une atteinte vasculaire, un cas de NB et un cas d'entéro-Behçet, soit au total 30 patients.

Après échec de l'association corticoïdes et immunosuppresseurs, 2 patients ont été traité par anti-TNF α (infliximab) pour atteinte oculaire avec une

amélioration, en revanche un troisième patient n'a pas répondu au traitement pris d'emblée pour atteinte oculaire.

Le traitement chirurgical a été réalisé chez 2 malades qui avaient des lésions anévrysmales.

D'autres traitements adjuvants ont été associés : traitements locaux des lésions cutanéomuqueuses, veinotropes, bas de contentions, antibiotiques ou autres en fonction des situations cliniques.

D/ EVOLUTION ET COMPLICATION DE LA MALADIE DE BEHÇET

L'évolution a été favorable pour la majorité des patients.

L'évolution par poussées a été l'apanage des manifestations cutanéomuqueuses et articulaires.

Les complications oculaires de la MB sont secondaires aux poussées inflammatoires, à l'évolutivité des lésions, et aux traitements anti-inflammatoires.

Les complications oculaires les plus fréquentes dans notre série sont : la cataracte dans 30,76% des cas et le glaucome dans 15,38 % des cas. La cécité a été notée dans 7,69% des cas.

Les atteintes vasculaires ont bien évolué sous traitement. Aucun cas de récurrence des thromboses n'a été noté aussi bien sur le même territoire ou ailleurs.

2 cas d'anévrysmes artériels ont été rapportés, les 2 cas ont bien répondu au traitement médical et chirurgical. Il n'a pas été noté de récurrence même au site anastomotique.

On a noté un seul décès dans notre série, il s'agit d'un patient présentant une thrombose des veines sus hépatiques.

IV. Discussion et commentaire :

Cette étude rétrospective réalisée au sein du service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail a permis de regrouper 58 dossiers des patients hospitalisés pour MB.

Elle comporte des points faibles et des points forts.

- C'est une étude rétrospective comportant des biais de sélection. En effet seuls les patients mutualistes ou appartenant aux forces armées royales et/ou appartenant à une classe sociale de haut ou moyen niveau socio-économique ont pu avoir accès au traitement.
- L'exploitation des données était dans certains cas incomplète, n'autorisant pas une analyse statistique de certaines variables.

Par ailleurs, c'est la première étude réalisée au sein du service de médecine interne concernant la MB dans sa totalité, permettant d'étudier le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et les aspects évolutifs de la maladie.

Cette étude nous permet de rapporter l'expérience du service de médecine interne dans la prise en charge et le suivi des patients atteints de MB. Elle nous permet d'évaluer nos pratiques.

Dans ce chapitre, nous allons analyser les résultats de notre série à la lumière des données de la littérature internationale, et de les comparer à ceux des autres séries, afin de déterminer le profil général d'un patient atteint de la maladie de Behçet, et de faire ressortir les aspects particuliers qu'elle peut prendre chez nous.

A/LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES DE LA MALADIE DE BEHÇET1. L'âge

Dans notre série l'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic se situe entre 12 ans et 66 ans, avec une moyenne de 38 ans.

Vu le caractère rétrospectif de l'étude. Il était difficile de déterminer à quel âge était apparu le premier signe de la maladie.

L'âge de diagnostic de notre série est plus élevé par rapport aux autres études, cela peut s'expliquer par la fréquence, dans notre série, des formes bénignes n'amenant pas les patients à consulter rapidement. Il pourrait aussi être expliqué par le recours fréquent à l'automédication pour certains.

En effet quelle que soit la population étudiée, la MB s'installe généralement à la troisième décade de la vie et cela rejoint notre série.

Tableau 9 : l'âge de diagnostic selon les séries

Série	L'âge de diagnostic
Notre série-Meknès	38 ans
FILALI -Rabat [161]	32 ans
HAMZAOUI-Tunisie [162]	34 ans

La forme juvénile est retrouvée chez 2 patients dans notre série, soit 3,44%. Chez ces 2 enfants le diagnostic de la MB est retenu avant l'âge de 16 ans.

La fréquence des formes juvéniles varie de 7% à 44% selon les séries [127].

Le recrutement strictement adulte dans certaines séries n'a pas permis d'évaluer la fréquence des formes juvéniles, c'est le cas de la série HAMZAOUI [161].

Trois cas de la région de Fès, dont l'âge se situe entre 6 et 15 ans, ont été publiés en 2006 dans journal de pédiatrie par ATMANI [163].

Tableau 10 : fréquence des formes juvéniles selon les séries marocaines.

Série	Fréquence des formes juvéniles
Notre série-Meknès	3,44%
BENAMOUR-Casablanca [164]	3,5%
FILALI-Rabat [161]	0,5%
KHAMMAR-Fès [165]	7,87%
ALAMI BOUCHERA-Fès [166]	12,1%

2. Le sexe

La répartition selon le sexe a été caractérisée, dans notre série, par une nette prédominance masculine (81,03% des hommes pour 18,96% des femmes) soit un sex-ratio de 4,27.

La prédominance masculine de notre série est retrouvée dans les autres séries de la littérature.

Cette prédominance pourrait être expliquée par le mode de recrutement militaire, également par la bénignité des formes féminines relevant d'un suivi en consultation seulement.

Tableau 11 : le sex-ratio selon les séries

Série	Sex-ratio
Notre série-Meknès	4,27
FILALI-Rabat [161]	3,26
HAMZAOUI-Tunisie [162]	2,75
ALAMI BOUCHERA-Fès [166]	2,3
BENAMOUR-Casablanca [164]	2,43
KHAMMAR-Fès [165]	1,26
TUGAL-TUTKUN [167]	1,5

3. Les cas familiaux

Dans notre série, on a noté 2 cas dans la même famille, soit 3,44%.

Dans les séries marocaines, la série KHAMMAR-Fès avait trouvé 8 cas parmi les 127 malades colligés, soit 6,2%, la série FILALI-Rabat avait trouvé 6 cas parmi les 162 patients, soit 3,7%.

L'existence de formes familiales conforte la théorie selon laquelle la MB survient sur un terrain génétique particulier.

Tableau 12 : fréquence des formes familiales selon les séries de la littérature

Série	Fréquence des formes familiales
Notre série	3,44 %
KHAMMAR [165]	6,2%
FILALI ANSARY [161]	3,7%
BENAMOUR [164]	4,11%
HAMZAOUI [162]	7,7 %

4. La répartition géographique

Dans notre série, nos patients sont, en majorité, originaires et habitants la ville de Meknès, fort probablement en raison du territoire drainé par cette formation.

Vu la fréquence de la maladie de Behçet au Maroc, des études supplémentaires semblent être nécessaires afin d'établir une cartographie précise de la maladie dans notre pays.

B/LES ASPECTS CLINIQUES DE LA MALADIE DE BEHÇET

1. Les manifestations cutané-muqueuses

Comme dans les autres séries, on notait dans notre série une prédominance des manifestations cutané-muqueuses.

L'aphtose buccale a été notée chez 96,49 % de nos patients, et de 92 à 100 % dans la littérature [43,45].

L'aphtose génitale a été notée chez 71,92 % dans notre série. Cette fréquence varie de 60 à 80 % selon les données de la littérature [43,45,133].

La pseudo-folliculite a été retrouvée chez 29,82 % dans notre série et 36 à 66% dans la littérature.

Par rapport à la littérature, les fréquences des différentes variétés des manifestations cutané-muqueuses rejoignent presque les fréquences rapportées dans les autres séries publiées.

Tableau 13 : comparaison des différentes manifestations cutanéomuqueuses selon les séries.

Type d'atteinte	Notre série (%)	FILALI (%) [161]	HAMZAOUI (%) [162]
Aptose buccale	96,49	96,91	100
Aptose génitale	71,92	88,88	87,5
Pseudo-folliculite	29,82	55,55	67,6
Erythème noueux	14,04	27,16	20

2. Les manifestations articulaires

Nous avons constaté une atteinte articulaire dans 46,55% des cas, ce qui est proche de la fréquence rapportée dans la littérature qui varie entre 50 et 60% [168].

Il n'est pas rare que les manifestations articulaires soient inaugurales de la MB. Dans notre série, les formes articulaires inaugurales représentaient 11,11% des cas, BENAMOUR notait 18,2 % [164] et Ben TAARIT 15,2 % [169].

Les arthralgies ont été la manifestation la plus fréquente dans notre série. Elles ont touché essentiellement les grosses articulations, surtout les genoux et les chevilles, comme dans d'autres séries.

Comme dans la plupart des études, nous n'avons noté aucune observation de polyarthrite déformante ou destructrice. Ces atteintes déformantes et destructrices restent rares. Benamour avait observé [164] (six cas de polyarthrites déformantes des doigts et des orteils, dont quatre polyarthrites destructrices) et Ben Taarit [169] avait objectivé (deux polyarthrites déformantes et destructrices intéressant les petites articulations des mains).

Exceptionnellement, certaines études ont rapporté l'existence d'érosions radiologiques au niveau du manubrium sternal [170].

Tableau 14 : comparaison de la fréquence de survenue de l'atteinte articulaire / aux données de la littérature.

Série	Fréquence de l'atteinte articulaire
Notre série	46,55%
FILALI [161]	45,06%
BENAMOUR [164]	60%
HAMZAOUI [162]	55%
BEN TAARIT [169]	68,3%
GHARIBDOOST [171]	48%

3. Les manifestations oculaires

L'atteinte oculaire de la MB est fréquente et grave pouvant mettre en jeu rapidement le pronostic visuel. Sa fréquence est diversement appréciée selon les auteurs et le mode de recrutement des patients. Elle varie de 29% à 100% [15]. Dans notre série elle est de 44,82%.

Dans la littérature, l'atteinte oculaire occupe le deuxième rang après l'atteinte cutanéomuqueuse. Dans notre série comme dans la région de Fès elle occupe le troisième rang après l'atteinte cutanéomuqueuse et articulaire.

L'Homme jeune est plus fréquemment touché ce qui est le cas dans notre série et la gravité de l'atteinte oculaire paraît inversement proportionnelle à l'âge [172].

Selon les résultats de la littérature, l'atteinte oculaire peut être inaugurale dans 8 à 71 % des cas [172]. Dans notre série elle était révélatrice de la MB chez 11 patients soit 19,23%.

L'atteinte oculaire est souvent unilatérale dans 50 % à 70%. Dans notre série la fréquence des formes unilatérales est de 46,15%.

L'atteinte oculaire était d'emblée bilatérale chez 23,07 % de nos patients, dans 73% pour KHAMMAR, dans 64 % pour JANATI, 61,3% pour Cochereau et dans 60% des cas pour BELHADJI.

Des études épidémiologiques ont démontré que la MB symptomatique et les formes graves prédominent chez l'homme avec un sex-ratio de 7/10. Dans les formes pauci-symptomatiques ou asymptomatiques, ce rapport tend à s'inverser avec une légère prédominance féminine.

Dans notre série on note une nette prédominance masculine des formes oculaires avec un pourcentage de 73,1%.

Tableau 15 : fréquence de l'atteinte oculaire selon les séries.

Séries	Atteinte oculaire %
Notre série	44,82%
HAMZAOUI [162]	32%
KHAMMAR [165]	29,13%
FILALI ANSARY [161]	51%
OUAZZANI [173]	100%
BENAMOUR [164]	72%
BELHADJI [174]	80%
BOUCHERA ALAMI [166]	100%

La fréquence des formes familiales varie entre 2 et 18% selon les populations. Elles semblent être plus graves que les formes sporadiques, et sont fortement associées à l'antigène HLA B51. Dans notre série, parmi les 26 patients ayant une atteinte oculaire 2 cas étaient de la même famille soit 7,69%, et un parmi eux avait une cécité.

Les aspects cliniques de l'atteinte oculaire au cours de la MB [54,172]

- L'atteinte uvéale était la plus fréquente des manifestations oculaires dans notre étude. Les mêmes données sont retrouvées dans les séries publiées. L'hypopion est le signe le plus évocateur, mais il n'est ni pathognomonique ni constant au cours de la MB. Sa fréquence est de 6 % environ. Dans notre série, on a noté un seul cas d'hypopion de la chambre antérieure.
- Classiquement les NO sont rares, observées dans seulement environ 5% des cas. En présence d'une atteinte oculaire, la fréquence des NO peut être sous-estimée lorsque le FO est inaccessible du fait d'une uvéite antérieure ou d'une hyalite dense.
- L'atteinte maculaire serait constante en présence d'une atteinte oculaire au cours de la MB. Sa fréquence est sous-estimée du fait des lésions oculaires associées qui gênent la visibilité du FO. En effet, l'évaluation de l'état maculaire est difficile pendant les poussées en raison d'une opacification des milieux. C'est pourquoi l'état maculaire doit être évalué en période de rémission.

Dans notre série l'atteinte maculaire était présente chez 4 cas (1 cas de trou maculaire et 3 cas d'œdème maculaire) soit 15,38 % de l'ensemble des patients présentant une atteinte oculaire.

4. Les manifestations vasculaires

La fréquence des manifestations vasculaires est très variable d'une série à l'autre. Dans notre série elle est de 15,51%.

Dans une étude faite en 1997, sur 2147 turcs ayant la MB, la prévalence des atteintes vasculaires était de 16,8% et le risque de développer des manifestations vasculaires était 5 fois plus important chez l'homme ayant la maladie que chez la femme [99].

Tableau16 : la fréquence des manifestations vasculaires selon les séries.

Série	Fréquence des manifestations vasculaires
Notre série	15,51%
TOHME [175]	13%
FILALI ANSARY [161]	62%
BENAMOUR [164]	22,78%
HAMZAOUI [162]	25,4%
S.ALI GUECHI [176]	30,8%

Dans notre série les patients ayant une atteinte vasculaire sont tous de sexe masculin. Cette fréquence significativement plus élevée de l'atteinte vasculaire chez l'homme a été retrouvée dans plusieurs études. Pour FILALI ANSARY cette prédominance masculine n'est autre que le reflet de la prépondérance de la maladie chez le sujet de sexe masculin.

Selon les données de la littérature, la prédominance masculine, classique au cours de la MB, est accentuée pour l'atteinte vasculaire, même dans les pays où le

sex-ratio pour la maladie est proche de 1, l'atteinte vasculaire est plus fréquente chez l'homme, elle est décrite à tous les âges, mais des études récentes ont montré que les sujets de sexe masculin âgés entre 25 et 40 ans ont plus de risque de développer une atteinte vasculaire [99].

Notre étude portant sur une série de 58 malades a révélé la présence de 9 patients ayant une atteinte vasculaire dont :

- 5 patients présentaient une thrombose veineuse profonde du membre inférieur.
- 2 patients ayant une thrombose des veines sus hépatiques.
- Un patient ayant une thrombose de la veine cave inférieure.
- Un patient ayant une thrombose de la veine cave supérieure.
- En plus de l'atteinte veineuse, 2 patients avaient une atteinte artérielle à type d'anévrisme de l'aorte abdominale.

Dans notre série l'atteinte veineuse recouvre 100% des atteintes vasculaires, résultats similaires à celui de LANSARI (100%).

Les thromboses veineuses profondes prédominent au niveau des membres inférieurs, 55,5% des localisations veineuses ont intéressé le membre inférieur dans notre série, cette fréquence n'est pas significative vu le faible nombre de patients ayant une atteinte vasculaire.

Cette prédilection au niveau du membre inférieur a été notée aussi dans plusieurs séries, mais avec des fréquences variables. GURLER a noté dans sa série, l'atteinte du membre inférieur chez 78% des cas [178]. Dans la série de HAMZAOUI, les TVP des membres inférieurs concernaient 110 patients parmi 129 cas ayant ce type d'atteinte veineuse soit 85,3% des cas [162].

Les thromboses caves correspondent à la deuxième localisation de l'atteinte veineuse par leur fréquence au cours de la MB. Elles sont rapportées avec une fréquence de 2 à 10% des cas de MB [177].

FILALI ANSARY avait observé 11 cas de thromboses de la VCS et 8 cas de thrombose de la VCI parmi 101 cas ayant l'atteinte vasculaire [161].

Dans la série de SAGDIC de 52 cas d'angio-Behçet, on a trouvé 4 cas de thrombose cave supérieure et 1 cas de thrombose cave inférieure

Dans notre série on a noté un seul cas de thrombose de la VCS et un seul cas de thrombose de la VCI.

2 cas de nos malades ont eu une thrombose des veines sus hépatiques. Dans les séries de la littérature la fréquence du SBC varie de 0,5 à 3,4% [179].

Tableau 17 : siège et type de l'atteinte veineuse profonde selon les séries

	TVP des MI	Thrombose de la VCI	Thrombose de la VCS	BUDD- CHIARI
Notre série	55,5%	11,1%	11,1%	22,2%
FILALI [161]	65,3%	7,9%	10,9%	1%
HAMZAOU [162]	85,3%	12,4%	8,5%	2,3%
TOHME [175]	41%	-	11,7%	-
GURLER [177]	78%	3%	14,7%	0,5%

Dans notre série, nous avons rapporté 2 cas d'anévrysmes artériels, on note que l'atteinte artérielle au cours de la MB est de loin moins fréquente que l'atteinte veineuse.

La prévalence de l'atteinte artérielle est controversée et elle est observée dans 3 à 34 % des cas dans les études internationales [178,179]. Elle se retrouve principalement dans le sexe masculin. Elle intéresse tout le territoire artériel avec une prédilection pour l'aorte abdominale et l'artère pulmonaire [178,179].

Notre étude confirme que l'atteinte vasculaire au cours de la maladie de Behçet, se manifeste surtout par des thrombophlébites et que l'atteinte artérielle est moins fréquente.

5. Les manifestations neurologiques

La fréquence de l'atteinte neurologique au cours de la MB est diversement appréciée. Elle varie de 2 à 48 % avec une moyenne de 15,25 % selon la population étudiée, le recrutement des séries et l'inclusion ou non des céphalées isolées.

Pour les séries marocaines, cette atteinte est beaucoup plus importante dans la série de FILALI [161] puisqu'elle rapporte 70 cas soit 43,2% patients avec une atteinte neurologique. Cette fréquence est élevée vu qu'elle a inclus dans sa série les malades ayant des céphalées isolées.

Par contre, la série de BENAMOUR [164] avait noté une moindre fréquence de ces atteintes et ceci dû au fait que les céphalées isolées n'ont pas été prises en compte.

Dans notre série la fréquence de l'atteinte neurologique est de 6,89%, les céphalées isolées étant exclus de l'étude.

Tableau18 : fréquence de l'atteinte neurologique au cours de la maladie de Behçet selon les différentes séries.

Série	Atteinte neurologique %
Notre série	6,89
FILALI ANSARY [161]	44
HAMZAOUI [162]	11
BENAMOUR [164]	16
S.ALI GUECHI [176]	14,3

6. Les manifestations digestives :

Dans notre série on a relevé 4 cas d'atteinte digestive dans le cadre de la MB soit 6,89 %.

Dans les séries japonaises, les signes digestifs ont été signalés dans 50% des cas, alors que dans la série iranienne de Gharibdoost l'atteinte digestive a été estimée à 10%.

Chez FILALI ANSARY, l'atteinte digestive était de 5%, ce qui est proche de nos résultats.

Tableau 19 : fréquence de l'atteinte digestive selon les différentes séries.

série	Pourcentage de l'atteinte digestive
Notre série	6,89 %
FILALI ANSARY [161]	5 %
BENAMOUR [164]	4,1 %
GHARIBDOOST [171]	10 %
S.ALI GUECHI [176]	10,5 %

7. l'atteinte rénale :

L'atteinte rénale au cours de la maladie de Behçet est rare, elle est dominée par la néphropathie amyloïde, survenant en règle chez les malades non contrôlés et après de nombreuses années d'évolution.

Cette atteinte peut évoluer vers une insuffisance rénale chronique et peut conditionner le pronostic de la maladie de Behçet [43].

Dans notre série on a noté un seul cas d'atteinte rénale, il s'agit d'une amylose rénale, nos résultats sont identiques à ceux retrouvés dans la plupart des études.

BENAMOUR avait rapporté un cas d'amylose rénale [164], ainsi que FILALI [161].

C/EVOLUTION ET COMPLICATION

Le pronostic vital au cours de la maladie de Behçet est exceptionnellement mis en jeu. La mortalité est faible, estimée à 3-4%. Cette mortalité est en rapport avec l'atteinte artérielle anévrysmale, exceptionnellement thrombotique, la perforation intestinale et l'atteinte du système nerveux central.

Dans notre série on a noté un seul décès soit 1,72%, il s'agit d'un patient avec une thrombose des veines sus hépatique compliquée d'insuffisance hépatocellulaire.

Concernant les complications oculaires :

- La cataracte du Behçet oculaire représente 20% de toutes les cataractes dans le nord du Maroc [180]. Elle constitue un obstacle à la surveillance de l'acuité visuelle et l'exploration du segment postérieur.

Dans notre série nous avons constaté 30,76% de cataracte parmi les atteintes oculaires.

Tableau 20 : fréquence de la cataracte du Behçet dans les séries de la littérature

Série	Fréquence de la cataracte
Notre série	30,76%
BENCHAKROUN [181]	18,5%
TUGAL TUTKAN [167]	38,5%
FILALI ANSARY [161]	9,75%
COCHEREAU MASSIN [182]	21%

- Le glaucome est rapporté dans les différentes séries de la littérature : 2,4 % pour FILALI ANSARY, 10 % pour BALHADJI, 13% pour COCHEREAU-MASSIN, et 15,38% dans notre série.
- Le décollement rétinien a été rapporté dans 6% par BLHADJI, 1,3% par TUGAL-TUTKUN, et 3,5% dans notre série.
- La cécité est rapportée par plusieurs auteurs, l'évolution des lésions oculaires a abouti dans notre série à deux cas de cécité soit 7,69% des cas ayant une atteinte oculaire.

Tableau 21 : fréquence de la cécité au cours de la maladie de behçet selon les différentes séries de la littérature.

Série	Cécité en %
Notre série	7,69
FILALI ANSARY [161]	15,85
KHAMMAR [165]	32,5
BENAMOUR [164]	27,6
COCHEREAU_MASSIN [182]	16

CONCLUSION

La maladie de Behçet est une vascularite multi-systémique touchant les vaisseaux de tout calibre, évoluant par poussées, décrite initialement par le dermatologue turc qui lui a donné son nom en 1937.

C'est une maladie rare, ayant suivi l'itinéraire de la route de la soie. Elle se caractérise par sa prédominance masculine ainsi que sa survenue à un âge jeune.

Elle est d'étiologie non encore bien élucidée, même s'il semble que des anomalies immunologiques induites par des infections bactériennes et virales soient incriminées chez les personnes génétiquement prédisposées.

Actuellement, il est bien établi qu'il s'agit d'une vascularite à prédominance veineuse.

Sur le plan clinique la MB est caractérisée par un grand polymorphisme avec une fréquence particulièrement importante des manifestations cutané-muqueuses dont les plus évocatrices sont les aphtes buccaux et génitaux et la pseudo-folliculite nécrotique. Les autres atteintes sont essentiellement oculaires, articulaires, cardio-vasculaires et neurologiques.

En l'absence de marqueur pathognomonique de la MB, son diagnostic reste clinique. Les critères de classifications internationaux permettent un diagnostic avec une sensibilité de 91% et une spécificité de 96%, mais lorsque la symptomatologie cutané-muqueuse est absente ou retardée, le diagnostic de certitude reste impossible.

Le caractère uniquement clinique du diagnostic de la MB, implique l'élimination des autres diagnostics en fonction de la présentation clinique initiale.

Les risques de la MB sont liés à une mortalité accrue en cas d'atteinte artérielle, et à une morbidité liée aux séquelles potentielles des atteintes oculaires et/ou neurologiques.

Bien que le traitement de la MB reste à ce jour très empirique, il a été bien démontré qu'un traitement précoce et efficace des poussées aiguës et la prévention des rechutes améliore nettement le devenir de la maladie.

En l'absence de traitement, le pronostic de certaines formes est sévère à cause des troubles oculaires menant potentiellement à la cécité, d'un risque de rupture d'anévrisme et des atteintes neurologiques menant à une perte d'autonomie.

RESUME

RESUME

Introduction

La maladie de Behçet est une vascularite multi-systémique, d'étiologie inconnue touchant les vaisseaux de tout calibre beaucoup plus souvent les veines que les artères.

Elle associe classiquement une aphtose bucco-génitale à une atteinte oculaire. Elle s'intègre dans le cadre des maladies générales comportant différentes manifestations cliniques, dont les plus fréquentes sont cutanées, oculaires, articulaires, neurologiques et vasculaires.

Objectifs

L'objectif de ce travail est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques thérapeutiques et évolutives de la MB afin d'évaluer nos pratiques.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au sein du service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknès, portant sur tous les patients hospitalisés pour MB sur une période de 7 ans allant de 2009 jusqu'à janvier 2015.

L'exploitation est basée sur les données des dossiers médicaux des patients dont le diagnostic est retenu selon les critères de diagnostic internationaux.

Résultats

Au total ce sont 58 patients qui sont inclus dans notre étude, répartis en 47 hommes et 11 femmes, soit une sex-ratio de 4,27.

L'âge moyen de nos patients au moment d'hospitalisation était de 38 ans, la tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 30 et 50 ans

En outre nous rapportons 2 cas de la même famille ainsi que 2 cas de formes juvéniles.

La fréquence des manifestations cliniques étaient comme suit :

L'atteinte cutané-muqueuse était constante chez tous nos patients, l'atteinte articulaire vient en second rang avec une fréquence de 46,55 %, l'atteinte oculaire dans 44,82%, l'atteinte veineuse 15,51%, alors que l'atteinte artérielle ne présentait que 3,44%.

L'atteinte oculaire et vasculaire était significativement plus fréquente chez les hommes.

La fréquence des formes cutané-muqueuses, articulaires, oculaires, veineuses était parmi les plus élevées, en revanche l'atteinte digestive, artérielle et neurologique étaient moins fréquentes dans notre série.

Conclusion

La sémiologie clinique de la MB est très variable, elle regroupe différents atteints systémiques dont les plus graves sont vasculaires, oculaires, neurologiques et digestives.

Notre étude a permis d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques ainsi que le profil évolutif.

Nos résultats sont globalement comparables à ceux publiés par les différentes séries de la littérature.

ABSTRACT

Introduction: Behçet disease is a multisystem vasculitis of unknown etiology, affecting more often veins than arteries.

It combines classically the mucocutaneous and ocular involvement.

Behçet disease is considered as a general disease with different clinical manifestations, the most frequent are cutaneous, ocular, articular, neurological and vascular involvements.

Objective: the objective of this work is to study the epidemiological, clinical and therapeutics aspects, and evolution of Behçet disease in order to evaluate our practices.

Materials and methods: this is a retrospective study conducted within the internal medicine department at the Moulay Ismail Meknes hospital, covering all patients with Behçet's disease over a period of 7 years from 2009 until January 2015.

Results: in total there are 58 patients who are included in our study, divided into 47 men and 11 women, with a sex-ratio = 4,27.

The average age of our patients was 38 years, the most affected age group is that between 30 and 50 years.

In our series we report 2 cases of juvenile forms and 2 family cases.

The frequency of clinical manifestations were as follows:

The mucocutaneous involvement was constant in all our patients, articular involvement comes in second place with a frequency of 46,55%, the ocular involvement frequency is 44,82%.

The ocular and vascular involvement was significantly more common in men.

The frequency of articular,ocular,mucucutaneous and veinous forms was amond the highest,however the digestive,arterial and neurological forms were less frequent in our serie.

Conclusion:the clinical semiology of Behcet's disease is very variable,the most serious manifestations are vascular,ocular,neurological and digestive.

Our results are broadly comparable with those published by different series of literature.

مطلق

مقدمة :

مرض بهجت هو التهاب الاوعية الدموية متعدد الاجزاء مجهول المضية يصيب الاوعية الدموية على جميع تدويراتها وفي معظم الاحيان لشرايين. هذا المرض عادة ما يجمع بين تفرحك لفم والاعضاء المت ناسلية وازلال لعيون وي نوج في اطر الاضلال لعلمة التي تتميز به ظهر سوروية مختلفة الاكثري وعا هي جدا لجداد والعيون والفضل والاعية لدموية.

الاه نفل :

الهدف من هذه الاطروحة هو دراسة الموثولكو بائية والاعضل السوروية أشكال تطور المرض قيلم وسائل لعلاجية قدخذت برفعا ليعمل ساداتنا.

الانوات والمنهج :

يتعلق الامر بدراسة بلية أجريت في قسم الطب بلط نيهمستش في مولاي اسماعيل بمك نفل حيث تم إجراء الدراسة على جميع المرضي لصا بين مرض بهجت والذين قد دوا على المستش في فلي فترة لمتدة بين 2009 ويناير 2015 و قد استذت عملية دراسة بيا نك على السجلات الطبية للمرضي الذين تم تشخي المرض لديهم فقامعاير التشطيل دولية المرض بهجت.

النتائج :

على لعموم كانت نسبة بخصد بعة وخمسين مريضام قسمة حسب الجنس إذ بلغ عدد الذكور وبعقل بعين فيما كان عدد الإناث عشرة، وعليه بلغت نسبة لجنس 4,27 بلغ متوسط العوزلال لمد قسلاشفا عماونية لا نين نسبة حيث كانت فئة العوزلية لا كثري وعا هي جدا لجداد وبيتنلا نين

وخمسين يوماً. لم يبقَ بللًا حَظيًا بقا لتين فقط من ندفولعاً ثلوة ك ذط فلين لإتجاوز عوهما ستة عشر سنة.

وجدوا لد كوانسبة الاضل السوية كالتاتي :
 تبت الاضا بة لجدية المخلطية لى جميع العوضو تأتي لها بة لم فطل في لوت بة
 ال ثا نيبس بة % 46,55 فيما وصلت لها بة لعيون الى % 44,82 في حين لم تتجاوز
 لها بة لشوايين % 15,51 وسجلت لها بة لاوردت بة لا تجاوز % 3,44.
 ت بين أن لها بة لعيون والاعية لدموية كالت بة كل وطمح هيم ونقما ل بة لى ذكور.
 نس بة لا شكال العضية الخبطة لجد والمخلطوا لم فطوا لعيونوا لشوايين كالت
 على توالى ك ثرت فلما فيما سجلت لها بة ل جهاز الهضمي لصد بي بة نسبذ ثيلة.

الخلاصة :

تتميز الاضل السوية لهن بهجتة نوعها ل ذ تصيمع ظم لاجهزة ومن أخطو
 الاضا بة تلك الخبطة لأورد لدموية لعيونوا ل جهاز لصد بي والهضمي.
 وتعددتا لحد ل لرواسة فيش قها لمهتم با لخلطوا بائية والسوية لعالجها بة
 الى حدك بو للرواسلتها بقة.

REFERENCES

-
- [1].M.H.Houman ,N.Bel Feki. Physiopathologie de la maladie de Behçet. revue de médecine interne 2013.
- [2].B.Wechsler. Le diagnostic de la maladie de Behçet. revue de médecine interne 30S(2009) S227-S228.
- [3].M.H.Houman, Monia Smiti-Khanfir, Kamel Hamzaoui. traitements actuels et perspectives thérapeutiques dans la maladie de Behçet. Presse Med.2008 ;37 :e25-e35.
- [4].Hamza.M. Physiopathologie de la maladie de Behçet . sem hospital paris,1987,63,n15,1195-1200.
- [5].S.Benamour, B.Zeroual, R.Bennis, A.Amraoui and S.Bettal. Maladie de Behçet :316 cas, Press Med.19(1990),pp.185-1489.
- [6].Hamza.M. Juvenile Behçet's disease in Tunisia. 6ème conférence internationale sur la maladie de Behçet,paris1993.
- [7].Hamza.M.Ayed.K.Zribi.A.MB :maladies systémiques.medecine sciences.Flammarion ed.1990 ;9.
- [8].N.Filali Ansary ,Z.Tazi Mezalek ,A.Mohattane et al .La maladie de Behçet :162 observations, Ann.Med Interne (paris)150(1999),pp.178-188.
- [9].A.Mahr, C.Maldini. Epidémiologie de la maladie de Behçet. Rev Med Interne(2014).4707 ;No of pages 9.
- [10].Dernirhindi.O, Yzici.H ,Binyildiz.P ,et al. The prevalence of Behçet's disease in fener village(silivri,Istanbul)and its surroundins.Cerralipasa Tip Faiz Derg 1981 ;12 :509-14.
- [11].Cakir.N, Pamuk.ON ,Dervis.E,et al. The prevalence of some rheumatic disease in western Turkey:Havsya study.Rheumatol int 2011;32:895-908.
- [12].Zouboulis.CHC. Epidemiology of Adanmantiades-Behcet's disease. Ann Med Interne 1999;150:490.
- [13].Bennouna-Biaz.F, Senouci.K, Hassen.B, Heid.E, Lazrek.B. La Maladie de Behçet, profil épidémiologique. Maghreb Médical 1995;290:30-2.
- [14].Benamour.S, Chaotic.L ,Zero.LB. Study of 673 cases of Behçet's disease .Program and Abstracts Milano:Prex,1998:232.
- [15].C.Zouboulis .Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. Ann Med Interne (paris)150(1999),pp.488.

- [16].H.Makni ,R.Kolsi and S.Kolsi. Clinical and immunological study of 26 cases of familial Behçet's disease.In:M.Hamza,Editor,Behçet's disease,Pud Adhoua,Tunis(1997),pp.154.
- [17].Fahsi.O. Les complications artérielles de la maladie de Behçet à propos de 13 cas. Thèse de médecine n229, année1994, Rabat.
- [18].Zouboulis.9^{ème} conférence internationale sur la maladie de Behçet. Seoul, Mai 2000.
- [19].Z.Amoura, M.Guillaume, .Caillat-Zucman,B.Wechsler and J.C.Piette. Physiopathologie de la maladie de Behçet .Paris 2006.
- [20].S.Ohno, M.Ohguchi, S.Hirose, H.Matsuda ,A.Wakisaka and M.Aizawa. Close association of HLA-BW51 with Behçet's disease,Arch.Ophthalmol.100(1982),pp.1455-1458.
- [21].D.H.Verity ,J.E.Marr, S.Ohno, G.R.Wallace and M.R.Stanford.Behçet's disease, the silk road and HLA-B51 :historical and geographical perspectives,Tissue Antigens 54(1999),p.213-220.
- [22].T.Sakane,M.Takeno,N.Suzuki and G.Inaba.Behçet's disease.N.Engl.J.Med.341(1999),pp.1284-1291.
- [23].T.Ahmad, G.R.Wallace ,T.James ,M.Neville et al.Mapping the HLA association in Behçet's disease:a role for tumor necrosis factor polymorphisms ,Arthritis Rheum.48(2003),pp.807-813.
- [24].F.Choukri ,A.Chakib ,H.Himmich ,L.Marih and S.Caillat-Zucman. HLA-B phenotype modifies the course of Behçet's disease.
- [25].A.Gul,F.A.Uyar,M.Inanc,L.Ocal,J.H.Barrett and O.Aral et al.A weak association of HLA-B202 with Behçet's disease.Genes Immun.3(2002),pp.368-372.
- [26].S.Bahram ,M.Bresnahan ,D.E.Grerahty and T,Spies.A second lineage of mammalian major histocompatibility complex class I genes, .Natl.Acad.Sci.USA 1(1994),pp.6259-6263.
- [27].B.Turan, H.Gallati , H.Erdi , A.Gurler, B.A.Michel and P.M.Villiger. Systemic levels of the T cel regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behçet's disease: soluble TNF-75 as a biological marker of disease activity.J.Rheumatol.24(1997),pp.128-132.
- [28].A.Gurler. Behçet's disease as an autoinflammatory disorder. Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2005;4:813.

- [29].A.Imirzalioglu , A.Dursun , B.Tastan, Y.Soyosal , MC.Yakicier. MEFV 1 gene is a probable susceptibility gene for Behçet's disease.Scand J2. Rheumatol 2005;34:56-8.
- [30].P.tagunduz ,T.Ergun, H.Direskeneli. MEFV mutations are increased in Behçet's disease and are associated with vascular involvement.Clin Exp Rheumatol 2003;21:S35-7.
- [31].Z.Amoura ,C.Dode, S.Caillat-Zucman,et al.Association of the R92Q TNFRSF1A mutation and extracranial deep vein thrombosis in patients with Behçet's disease.rthritis Rheum 2005;52:608-11.
- [32].K.Hamzaoui, M.Hamza ,K.Ayed .Production of TNF-alpha and IL-1 in active Behçet's disease. J Rheumatol 1990;17:1428-9.
- [33].EF.Remmers, F.Cosan ,Y.Kirino,et al .Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I,IL-10 and IL-23R,IL-12RB2 regions associated with Behçet's disease.Nat genet 2010;42:68-707.
- [34].N.Mizuki , A.Meguro, M.Ota,S .Ohno,T.Kawagoe, et al. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci.Nat genet 2010;42:703-6.
- [35].H.Houman , A.Hamzaoui, I.BenGhorbal, M.Khanfir, M.Feki,K.Hamzaoui. Abnormal expression of chemokine receptors in Behçet's disease:relationship to intracellular Th1/Th2 cytokines and to clinical manifestations. J autoimmune 2004;23:267-73.
- [36].DH.Verity,RW.Vaughan,E.Kondeatis,W.Madanat,H.Zureikat,F.Fayyad,et al.intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behçet's disease.Eur J Immunogenet 2000;27:73-6.
- [37].L.Boiardi,C.Salvarani,B.Casali,F.Cantini,et al.Intercellularadhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behçet's disease.J Rheumatol 2001 ;28 :1283-7.
- [38].EH.Kim ,JW.Mok ,DS.Bang, ES.Lee, SN.Lee, KS.Park . Intercellular adhesion molecule-1 polymorphisms in Korean patients with Behçet's disease. J Korean Med Sci 2003;18:415-8.
- [39].C.Mumen, N.Inane ,S.Yavuz ,H.Direskeneli. The role of infections agents in the pathogenesis ,clinical manifestations and treatment strategies in Behçet's disease, Clin Exp Rheumatol 2007;25:27-33.

- [40].S.Kotake, Y.Sasamoto, S.Ohno, M.Matsuda. Close association of streptococcus sanguis and Behçet's disease. *Nihon ganka gakkai zasshi* 1991;95:1261-7.
- [41].B.Tasci, H.Direskenet, P.Serdaroglu,G. Akman Dermir,M.Eraksoy.Humoral immune response to mycobacterial heat shock protein (HSP)65 in the cerebrospinal fluid of neuro-Behçet patients. *Clin Exp Immunol* 1998;113:100-4.
- [42].T.Frgun,U.Ince,E.Eksioglu-Demirçip,H.Direskeneli,Ogurbuz,L.Gurses,et al.HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet's disease.*J Am Acad Dermatol* 2001;45:904-9.
- [43].B.Wchsler, Z.Amoura, DB.Le Thi Huong. La maladie de Behçet.La revue du praticien/2005 :55.
- [44].C.Francès. Manifestations cutané-muqueuses de la maladie de Behçet.*Ann Med Interne* 1999 ;150 :535-41.
- [45].D.Saadoun, B.Wechsler. Maladie de Behçet.EMC,traité de médecine Akos,5-0360,2012.
- [46].JV.Ghate, JL.Jorrizzo. Behçet's disease and complex aphthosis.*Jam Acad Dermatol* 1999 ;40 :1-18.
- [47].F.Camille. Manifestations cutané-muqueuses de la maladie de Behçet.*Ann Med Int* 1999 ;7 :535-541.
- [48].A.Gilhar, G.Winterstein, H.Turan, et al. Skin hyperreactivity response(pathergy) in Behçet's disease *J. Am Acad Dermatol* 1989;21:547-552.
- [49].H.Zeghidi et al.Les manifestations oculaires de la maladie de Behçet.La revue de médecine interne 35(2014)97-102.
- [50].D.Gritz.L'incidence et la prévalence des uvéites en californie du Nord.*Ophtalmologie*.2004 ;111 (3) :491-500.
- [51].Dr Florian Tchapyguine, Pr Philippe Gain. Les uvéites au cours de la maladie de Behçet.Faculté de médecine de Saint Etienne. Université Jean Monnet 200.
- [52].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,p157.
- [53].MT.Daghfous, A.Ammar, M.Kamoun, F.Tarik.Aspects cliniques et évolution de la maladie d'Adamantiades Behçet en Tunisie. A propos de 41 cas.*J Fr Ophtalmol*.1980 ;40 :1-18.

- [54].Janati Idrissi Youssef. Les uvéites au cours de la maladie de Behçet.Thèse de Doctorat en médecine. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès.2015.
- [55].N.Noel, et al.Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet. Rev Med Interne2013 ;4679 :9.
- [56].A.Siva, A.Altintas, S.Saip. Behçet's syndrome and the nervous system.Cure Opin Neurol 2001;28:95-103.
- [57].A.Siva, A.Kantari, S.Saip, A.Altintas, et al. Behçet's disease diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. J Neurol 2001 ;218 :95-103.
- [58].D.Kidd, A.Stever, AM.Denman, P.Rudge. Neurological complications in Behçet's syndrome Brain 1999;122:2183-94.
- [59].G.Akman-Dermir, P.Serdaroglu, B.Tasci. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients.The Neuro-Behçet study group. Brain 1999;122:2171-82.
- [60].O.Okman-Tanor, B.Raykan-Kun,IH. Gurvit, et al.Neuropsychological follow-up of 12 patients with neuro-behçet's disease.J Neurol 1999;246:113-9.
- [61].A.Lomonaco, R.Larote, L.Caniatti, M.Borrelli, F.Trota. Neurological involvement in North Italian patients with Behçet's disease. Rheumatol Int 2006;26:1113-9.
- [62].N.Yesilot, M.Mutlu, O.Gungor, B.Baykal, et al. Clinical characteristics and course of spinal cord involvement in Behçet's disease. Eur J Neurol 2007;14:729-37.
- [63].B.Wechsler,A.Sbai,LTH.Boutin,P.Duhaut,D.Dormont,JC.Piette.Complications neurologiques de la maladie de Behçet.Rev Neurol 2002 ;158 :926-33.
- [64].H.Annabi. Polyneuropathie révélatrice d'une maladie de Behçet :à propos d'une observation. Revue de médecine interne26(2005)71-80.
- [65].I.Ben Ghorbel, Z.Ibnelhadj, M.Zouari, et al. Neuropathie périphérique au cours de la maladie de Behçet. Rev Neurol 2005 ;161 :218-220.
- [66].PP.Sfikakis, N.Markomichelakis, E.Alpsoy,A.Gul, et al. Anti TNF therapy in the management of Behçet's disease-Review and basis for recommendations. Rheumatology 2007;46:736-41.
- [67].A.Borhani, Haghghi, A.Safari. Proposing an algorithm for treatment of different manifestations of neuro-Behçet's disease. Clin Rheumatol 2010;29:683-6.

- [68].Am.Da Silva, P.Pinto, E.Santos, et al. Cognitive functioning in Behçet's disease. *Ann N Y Sci* 2009;1173:217-26.
- [69].MA.Kuzu, C.Ozaslan, C.Koksoy, A.Gurler, A.Tuzuner. Vascular involvement in Behçet's disease:8-years audit. *W J Surg* 1994;8:984-53.
- [70].N.duzgun, A.Ates, OT.Aydintug, et al. Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol* 2006;35:65-8.
- [71].G.Hatemi, A.Silman, D.Bang, B.Bodaghi, A.Gul, et al. Eular recommendations for the management of Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1656-62.
- [72].E.Kural-Seyahi, I.Fresko, N.Seyahi, C.Mat, et al. The long terme mortality and morbidity of Behçet's syndrome:a 2-deade autcome survey of 387 patients followed at a dedicated cnter. *Medecine (Baltimore)*2003;82:60-76.
- [73].Ko G-Y,JY.Byun, SH.Choi. The vascular manifestations of Behçet's disease angiographic and CT findings.*Br J Radiology* 2000;73:1270-4.
- [74].M.Hamza, AP.Peltier, O.Meyer, et al. Maladie de Behçet et syndromes systémiques.Paris : Flammarion médecine-sciences ;2000.p.883-924.
- [75].K.Ozoran, N.Duzgun, A.Gurler, H.Yutkak, G.Tokgoz. Plasma von willebrand factor,tissue plasminogen activator,plasminogen activator inhibitor,and antithrombin III levels in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol* 1995;24:376-82.
- [76].AU.Ural. Increased plasma endothelin-1 levels in active Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 1997;16:59-61.
- [77].S.Tokay, H.Direskeneli, S.Yurdakul, T.Akoglu. Anticardiolipin antibodies in Behçet's disease:a reassessment. *Rheumatology* 2001;40:192-5.
- [78].M.Hamza, O.Meyer. Negative antineutrophil cytoplasmic antibodies in Behçet's disease. *Ann Rheuma Dis* 1990;49:817.
- [79].KH.Lee, D.Bang, ES.Choi, WH.Chin, ES.Lee,S.Lee. Presence of circulating antibodies to a disease-specific antigen on cultured human dermal microvascular endothelial cells in patients with Behçet's disease. *Arch Dermatol Res* 1999;291:374-8.
- [80].HP McNeil, CN Chesterman, SA Krilis. Immunology and clinical importance of antiphospholipid bodies. *Adv Immunol* 1991;49:193-280.
- [81].D Le Thi Huong, B Wechsler, T Papo, et al. Arterial lesions in Behçet's disease.A Study in 25 patients. *J Rheumatol* 1995;22:2103-13.

- [82].HE Gruber, MH Weisman. Aortic thrombosis during sigmoidoscopy in Behçet's syndrome. Arch Intern Med 1983;143:343-5.
- [83].M Kingston, JR Ratcliffe, M Alltree, KA Merendino. anevrysm after arterial puncture in Behçet's disease. Br Med J 1979;1:1766-7.
- [84].MH Houman, I Ben Ghorbel, Ben Salah Khairi, et al. Deep thrombosis in Behçet's disease. Clin Exp Rheumatol 2001(suppl.24):S48-50.
- [85].B'chir Hamzaoui, A Harmel, K Bouslama, et al. La maladie de Behçet en Tunisie.Etude de 519 cas. Rev Med Interne 2006 ;27 :742-50.
- [86].Baba-Ahmed M, S Ayoub, L Bressolette, Le Gal G,D Tlbi, M Krim. Prévalence,caractéristiques et intérêt diagnostique de la maladie thromboembolique veineuse au cours de la maladie de Behçet. J Mal Vasc 2006 ;31 :25.
- [87].S Benamour, L Chaoui, B Zeroual, M Rafik, S Bettal, H ElKabil, et al. Study of 673 cases of Behçet's disease.8th international congress of Behçet's disease.Program and abstracts. Milano;Prex;1998.p.232.
- [88].Z Tazi Mezalek, I Sahnoune, L Essalmi, N Filali Ansary,et al. Deep vein thrombosis in Behçet's disease in Moroccan patients.11th international congress of Behçet's disease.Book of abstracts. Antalya.2004(S-109).
- [89].A Thomé, N Aoun, B El (rassi,E Ghayad.Vascular manifestations of Behçet's disease.Eighteen cases among 140 patients. Joint Bone Spine 2003;70:384-9.
- [90].S Lakhanpal, K Tani, TJ Lie, Y Ishigatsubo, T Ohhokubo. Pathologie features of Behçet's syndrome:a review of Japanese autopsy registry data. Hum Pathol 1985;16:790-5.
- [91].D Thi Huong, O Blétry, P Godeau. Les thromboses veineuses profondes dans la maladie de Behçet.106 localisations sur une série de 177 malades. Press Med 1987 ;16 :661-4.
- [92].B Wechsler, M Vidailher, JC Piette, et al. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease :clinical study and long-term follow-up of 25 cases. Neurology 1992 ;42 :614-8.
- [93].D Saadoun, B Wechsler, A Sbai, et al. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease. Arthritis rheum 2009;61:518-26.

- [94].L Benjlali, H Harmoucha, M Aouni, Z Tazi-Mezalek, et al. Chylothorax and chylopericardium in a young man with Behçet's disease. *Joint bone spine* 2008;75:743-5.
- [95].H Houman, M Lamloum, M Miled, I Ben Ghorbel, I Khiari Bensallah. Thromboses caves dans la maladie de Behçet. Analyse d'une série de 10 observations. *Ann Med Interne* 1999;150:587-90.
- [96].A Roguin, S Edelstein, Y Edoute. Superior vena cava syndrome as a primary manifestations of Behçet's disease. A case report. *Angiology* 1997;48:365-8.
- [97].Y Byraktar, F Balkanei, M Bayraktar, M Calguneri. Budd-chiari syndrome: a common complication of Behçet's disease. *Am J Gastroentero* 1997;92:858-62.
- [98].C Korkmaz, T Kasifoglu, M Kebapei. Budd-chiari syndrome in the course of Behçet's disease: clinical and laboratory analysis of four cases. *Joint Bone spine* 207;74:245-8.
- [99].Z Tazi-Mezalek, W Ammouri, M Maamar. Les atteintes vasculaires au cours de la maladie de Behçet. *Revue de médecine interne* 30S(2009)S232-S237.
- [100].ST Bartlet, WJ Mccarthy, AS Plmer, WR Flinn, JJ Bergan, JST Yao. Multiple anevrysms in Behçet's disease. *Arch surg* 1988:1004-1008.
- [101].PA Christensen, E Tvedegaard, S Strandgaard, BS Thomsen. Behçet's syndrome presenting with peripheral arterial anevrysms. *Scand J Rheumatol.*1997;26:386-388.
- [102].JM Cormier, C Saliou, C Laurian, JM Fichelle. anévrysmes artériels dans la maladie de Behçet. 4 observations. *Press Med* 193 ;22 :1957-1960.
- [103].BA Enoch, TCL Khoo, JL Castillo-olivares, RG Grainger, L Henry. Major vascular complications in Behçet's syndrome. *Postgrad Med J* 198;44:453-459.
- [104].Zineb Nassiri. L'atteinte vasculaire de la maladie de Behçet. Thèse de médecine. Faculté de médecine de Marrakech. 2015, p36.
- [105].MA Ait Bdi, M Zyani, S Kaddouri, R Niamane, A Hda, JP Algayres. Les manifestations articulaires de la maladie de Behçet : A propos de 79 cas. *La revue de médecine interne* 29(2008)277-282.
- [106].S Benamour. Les manifestations rhumatismales de la maladie de Behçet. *Ann Med Interne.*1999(150) n7 :562-570.

- [107].C Ben Taarit, S Turki, H Ben Maiz. Les manifestations rhumatologiques de la maladie de Behçet :A propos de 309 cas. Rev Med Interne 2001 ;22 :1049-55.
- [108].D Saadoun, B Wechsler. Maladie de Behçet.EMC,traité de médecine Akos,5-0360,2012.
- [109]. Yurdakul S, Tuzuner N, Yurdakul I, Hamuryudan V, Yazici H. 1996. Gastrointestinal involvement in Behçet's disease syndrome : a controlled study. Ann Rheum Dis 55 :208-210.
- [110].JH Cheon, ES Kim, SJ Shin, TI Kim, KM Lee, SW Kim, et al. Development and validation of novel diagnostic criteria for intestinal Behçet's disease in Korean patients with ileocolonic ulcers. Am J Gastroenterol 2009;104:2492-9.
- [111]. Zaghoul Rachid. Les anévrysmes de l'aorte abdominale au cours d la maladie de Behçet.Mémoire de fin de spécialité. Faculté de médecine de de pharmacie de Fès.juin 2015,page 26.
- [112].AC Desbois, et al. Atteintes cardiovasculaires de la maladie de Behçet.Rev Med Interne 2014 ;4704-9.
- [113].O Uzun, T Akpolat, L Erkan. Pulmonary vasculitis in behçet's disease: A cumulative analysis. Chest 2005;127:2243-53.
- [114].D Montani. Maladie de Behçet. Rev Mal Respir Actual 2009;1:160-163.
- [115].T Akpolat, M Akkoyunlu, I Akpolat, M Dielk, AR Odadas, S Ozen. Renal Behçet's disease: a cumulative analysis. Semin arthritis Rheum 2002;31:317-37.
- [116].Khaled M. La maladie de Behçet :aspects cliniques :étude multicentrique de 228 cas.Thèse,Tunis 1997.
- [117]. K. Janati , K. EL Omari , H. Benchiki , M. Hamdani , H. Lakhdar :Les manifestations oculaires de la maladie de Behçet (étude de 50 patients consultant en dermatologie) ; Service de dermatologie vénéréologie, CHU Ibn-Rochd.revue de médecine interne ; 2005
- [118].B Wechsler, LT Huong Du-Boutin.Maladie de Behçet. Encycl Med Chir.Encyclopédie pratique de médecine,5-036,1998,4p.
- [119].A Hamzaoui, R Kilii, O Harzallah, C Attig, S Mahjoub. La maladie de Behçet chez la femme. Revue de médecine interne 33(2012)552-555.
- [120].F Davatchi, F Shahtam, C Chams-Dvatchi, H Shams, A Nadji, M Akhlaghi, et al. Behçet's disease from east to west. Clin Rheumato 2010;29:823-3.
- [121].I Koné-Paut, A Gotchakoff-Molinas, B Wechsler, I Tountou. Paediatric Behçet's disease in France. Ann Rheum Dis 2002;61:555-6.

- [122].S Koné-Paut, M Darce-Bello, F Shahram, M Gartorno, R Cimaz, S Ozen, et al. Registries in rheumatological and musculoskeletal conditions. Paediatric Behçet's disease: An international cohort study of 110 patients. one-year follow-up data. *Rheumatology* 2011;50:184-8.
- [123].L Atmaca, A Boyyvat, FN Yalcyndaa, P Atmaca-sonmez, A Gurler. Behçet's disease in children. *Ocul immunol inflamm* 2011;19:103-7.
- [124].YS Chang, YH Yarig, BL Chiang. Neonatal Behçet's disease without maternal history. *Clin Rheumatol* 2011;30:1641-5.
- [125].LH Hung, JH Lee, ST Chen, YH Yang, YT Lin, LC Wang, et al. Young children with Behçet's disease have more intestinal involvement. *J Paeiatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:225-9.
- [126].F Davatchi, F Shahram, C Chams-Davatchi, A Nadji, M Akhlaghi, et al. Behçet's disease in Iran: analysis of 6500 cases. *Int Rheumatol Dis* 2010;13:367-73.
- [127].S Ozen, FK Eroglu. Pediatric-onset Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:G36-42.
- [128].MR Kesen, DA Goldstein, HH Tessler. Uveitis associated pediatric Behçet's disease in the American Midwest. *Am J Ophtalmol* 2008;146:819-27.
- [129].N Kitaichi, Miyazaki, MR Stanford, D Iwata, H Chams, S Ohno. Low prevalenc of juvenile-onset Behçet's disease with uveitis in East/south Asian people. *Br J Ophtalmol* 2009;93:1428-30.
- [130].B Krupa, R Cimaz, S Ozen, M Fischbach, P Cochat, I Koné-Paut. Pediatric Behçet's disease and thrombosis. *J Rheumatol* 2011;38:387-90.
- [131].D Oluduz, M Kurtuncun, et al. Clinical characteristics of pediatric onset neuro-Behçet. *Neurology* 2011;77:190-5.
- [132].J Metrau Yastel, Y Miaeloff, M Tradieu, I Koné-Paut, TA Tran. Neurological involvement in pediatric Behçet's disease. *Neuropediatrics* 2010;41:228-34.
- [133].Achille Aouba. Maladie de Behçet. *la revue du praticien*. vol 58,15 mars 2008.
- [134].A Siva, S Sarpa. The spectrum of nervous system involvement in Behçet's syndrome and it's differential diagnosis. *J Neurol* 2009;256:513-29.
- [135].N Mogulkoe, MI Burgess, PW Bishop. Intracardiac thrombus in Behçet's disease. A systematic review. *Chest* 2000;118:479-87.

- [136]. Shao-Jiun Chou, Victor Tze-Kai Chen, Hsiang-Chun Jan, Mary Ann Lou. Intestinal Perforations in BEHÇET'S Disease. *J. Gastrointest Surg* 2007, 11: 508-514.
- [137]. Roge J, Durand B. Syndrome de BEHÇET et intestin. *Gastroentéral Clin. Bid*, 6 : 886-891.
- [138]. Roge J. Atteinte intestinale du syndrome du BEHÇET. *La presse médicale* 1985, 14 (9) : 537-541.
- [139]. Zineb Jaja. Profils évolutifs de l'atteinte ophtalmologique de la maladie de Behçet. Thèse de Doctorat en médecine. Faculté d médecine et de pharmacie de Rabat. 2012.
- [140]. JF Korobelink. 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 la rétine).
- [141]. M Moiullon. Glaucome chronique à angle ouvert. Cours du corpus de la faculté de médecine de Grenoble :Mai 2003.
- [142]. K Souissi, MA El frit, S Trojet. Etiopathogénie des modifications de la pression intraoculaire au cours des uvéites. *J Fr Ophtalmol* ;2006 :29153-156.
- [143]. C Comarmond, et al. Traitement de la maladie de Behçet. *Revue de médecine interne* 35(2014)126-138.
- [144]. B Goker, H Goker. Current therapy of Behçet's disease. *Ann J Ther* 2002;9:465-470.
- [145]. F Otmani. Maladie de Behçet: les nouvelles thérapeutiques. *Revue de médecine interne* 30S(2009)S243-S252.
- [146]. H Yacizi, H Pazarli, CG Barnes, Y Tuzun, Y Ozyazgan, A Sliman, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med* 1990;322:21-5.
- [147]. V Hamuryudan, Y Ozyazgan, N Hizli, C Mat, S Yurdakul, Y Tuzun, et al. Azathioprine in Behçet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum* 1997;40:769-74.
- [148]. B De Wazière, H Gil, N Magy, S Berthier, DA Vuitton, JL Dupond. Traitement de l'aphtose récurrente par thalidomide à faible dose. Etude pilote chez 17 patients. *Rev Med interne* 1999;20:567-70.

- [149].R Brik, H Shamali, R Bergman. Successful thalidomide treatment of severe infantile Behçet's disease. *Pediatr Dermatol* 2001;18:143-5.
- [150].JA Kari, V Shah, MJ Dillon. Behçet's disease in UK children:clinical features and treatment including thalidomide. *Rheumatology* 2001;40:933-8.
- [151].I Koter, I Gunaydin, M Batra, R Vonthein, N Stubiger, G Fierlbeck, et al. CNS involvement occurs more frequently in patients with Behçet's disease under other cyclosporine than under other edications-results of a retrospective analysis of 117 cases. *Clin Rheumatol* 2005:1-5.
- [152].S Kotake, K Higashi, K Yoshikawa, Y Sasamo, T Okamoto, H Matsuda. Central nervous system symptoms in patients with Behçet's disease reciving cyclosporine therapy. *Ophtalmology* 1999;106:586-9.
- [153].C Evereklioglu. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet's disease. *Surv Ophtalmol* 2005;50:297-350.
- [154].CC Zouboulis, CE Orfanos.Treatment of Adamantiades-Behçet's disease with systemic interferon alfa. *Arch Dermatol* 1998;134:1010-6.
- [155].PP Stikakis, PH Kaklamanis, A Elezoglou, N Katsilambros, PG Theodossiadis,et al. Infliximab for reccurent,sight-threatening ocular inflammation in adamantiades-Behçet's disease. *Ann Intern Med* 2004;140:404-6.
- [156].MD De Smet. Actualité sur les modalités thérapeutiques des uveitis. *J Fr Ophtalmol* 2005;28(5):556-61.
- [157].PP Sfikakis. Behçet's disease: a new target for anti-tumor necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis.*2002;61(suppl 2):II51-II53.
- [158].K Ysui, M Kobayashi, et al. Successful treatment of Behçet's disease with pentoxifylline. *Ann Intern Med* 1996;124:891-3.
- [159].M Stanford, T Hitall, LA Bergmcier, M Lindblad, S Lundin, T Shinnick,et al. Oral tolerization with peptide 336-351 linked to cholera toxin B in preventing relapses of uveitis in Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 2004;137:201-8.
- [160].B Wechsler, DB Le Thi Huong, D Saadoun. Maladie de Behçet et recommandations de l'EULAR :médecine fondée sur les preuves ou sur l'expérience clinique. *Revue de médecine interne* 30(2009)939-941.
- [161].N Filali Ansary, Z Tazi Mezalek, A Mohatane, M Adnaoui, M Aouini,A Maaouni,et al. La maladie de Behçet :162 observations.*Ann Med Interne.*1999 ;150 :178-88.

- [162].S Hamzaoui, A Harmel, K Bouslama,et al. La maladie de Behçet en Tunisie :étude clinique de 519 cas. Rev Med Interne.volume 27,N10.2006,pages 742-750.
- [163].S Atmani, M Sidatt, L Elarqam,A Bouharrou, M Hida. La maladie de Behçet chez l'enfant: à propos de trois cas pédiatriques. Journal de pédiatrie et de périculture 19(206)313-317.
- [164].S Benamour, B Zeroual, R Bennis, A Amraoui, S Bettal. Maladie de Behçet:316 cas.Press Med.1990;19:14-9.
- [165].Z Khammar. La maladie de Behçet (à propos de 127 cas).Thèse de doctorat en médecine. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès.2008,258p.
- [166].Alami Bouchera. Les manifestations ophtalmologiques au cours de la maladie de Behçet.Thèse de doctorat en médecine. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès.N042/2011.
- [167].Tugal-Tutkun I, Onal S,Altan-Yaycioglu R, Altunbas HH, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet's disease: an analysis of 880 patients.
- [168].B.Wechsler, P.Caoub, D.Saadoun. La maladie de Behçet :actualités en 2014. Rev Med Interne 35 (2014) 79-80.
- [169].Ben Taarit C, Turki S, Ben Maiz H. Les manifestations rhumatologiques de la maladie de Behçet : à propos de 309 cas. Rev Med Interne 2001 ;22 :1049-55.
- [170].F.Crozier, J.Arland, P.Touraine, Y.Bodiou,C. Christides, M.Paris. Manibrio-sternal arthritis and Behçet's disease:report of 3 cases. J Radiol 2003;84:1978-81.
- [171].Gharibdoost F, Dvatchi F,et al. Clinical manifestations of Behçet's disease in Iran :analysis of 2068 cases. Ann Med Interne 1993;(14 supl1):28s.
- [172].H.Zeghidi, D.Saadoun, B.Bodaghi. Les manifestations oculaires de la maladie de Behçet. Rev Med Interne 35(2014) 97-102.
- [173].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.
- [174].Belhadji M, Louissi N, Amraoui A, et al. L'atteinte ophtalmologique dans la maladie de Behçet : à propos de 520 cas. J Fr Ophtalmol 1997 ;20(80) :592-8.
- [175].Thomé A, Abi Saleh R, Jamal M, Ghayad E. La maladie de Behçet au Liban : à propos de 180 cas. Press Med 2009 ;38 :701-9.

-
- [176].MA.Ghembaza, N.Bouabdellah, A.Lounici.Profil Clinique et pronostique de la maladie de behçet au CHU de Tlemcen.21^{ème} congrès de la société algérienne de médecine interne 2015.
- [177].Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behçet's disease : an analysis of 2147 patients.Yonsei Med J 197 ;38 :423-7.
- [178].Othmani S, Bahri M, Louzir B,et al. Fibrose médiastinale et maladie de Behçet : à proposde trois observations. Rev Med Interne 2000 ;21 :330-6
- [179].Davatchi F, Chitsaz S,et al. New simple way to use the classification tree for the diagnosis of Behçet's disease. APLAR J Rheumatol 2005;8:43-4.
- [180].Estrach C, Mpofu,et al. Behçet's syndrome :response to infliximab after failure of etanercept. Rheumatology 2002 ;41 :1213-4.
- [181].Benckekroun O, Lahbil D, Lamari H. La maculopathie dans la maladie de Behçt. J Fr Ophtalmol 2004 ;27(2) :154-9.
- [182].Cocherau-massin I, Wechsler B, Le Hoang P,et al. Pronostic oculaire de la maladie de Behçet. J Fr Ophtalmol 1992 ;1 :343-7.