



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N° 258

# Les manifestations neurologiques de la maladie de Behçet.

---

## THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/10/2018

PAR

**Mlle. Noura JERRADI**

Née Le 28 Avril 1991 à Safi

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

---

## MOTS-CLES

Maladie de Behçet – Neuro-Behçet – Atteinte parenchymateuse – Thrombophlébite cérébrale  
Corticoïdes – Immunosuppresseurs – Biothérapie


---

## JURY

Mr.	<b>N. KISSANI</b> Professeur de Neurologie	PRESIDENT
Mme.	<b>L. ESSAADOUNI</b> Professeur de Médecine interne	RAPPORTEUR
Mr.	<b>M. ZYANI</b> Professeur de Médecine interne	} JUGES
Mr.	<b>M. CHRAA</b> Professeur agrégé de Neurologie	

وَبَيْنَ يَدَيْهِ الْحَيَاتُ الْمِيمَاتُ





# *Serment d'hypocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale. Les médecins seront mesfrères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948*





*LISTE*

*DES PROFESSEURS*



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI  
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE  
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI  
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie

ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAÏTY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

## Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie

BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Nouredine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

## Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire

CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire



*DÉDICACES*



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les  
mots qu'il faut... Tous les mots ne  
sauraient exprimer la gratitude, l'amour,  
Le respect, la reconnaissance... Aussi c'est  
tout simplement que :*



*Je dédie cette thèse...*



*A ALLAH, Au tout puissant Créateur de la terre et des cieux,  
Je vous prie d'accepter ce modeste travail en témoignage de ma  
reconnaissance et de ma foi.*

*LOUANGE à DIEU, tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant  
attendu.*

*A ma très chère mère LGHZALA MAM*

*Aucune expression, aussi élaborée qu'elle soit, ne pourrait traduire ma  
profonde gratitude et ma reconnaissance pour toutes ces années de  
sacrifices et de dévouement surtout celles de mes études médicales. Merci  
maman de m'avoir soutenu et aidé à surmonter toutes les difficultés de la  
vie. C'est grâce à ALLAH puis à toi que je suis devenue ce que je suis  
aujourd'hui. A toi la plus parfaite des mamans, à ma chérie Imima, à mon  
amour, à celle qui a attendu ce jour avant même que je puisse en rêver.  
J'espère qu'après ces longues années d'études, ces longs moments de stress  
vécu en attendant ce jour, tu pourras enfin savourer le fruit de ton travail  
acharné, de tes nuits blanches que tu as passé en veillant sur moi, ou en  
prient pour moi. Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce  
que tu m'as donné. Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie  
afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.*

*Je tttttt'iiiiiiiiiiiiime maman... <3*

*A mon très cher père MOHAMMED JERRADI*

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.*

*Ta patience sans fin, ton amour inconditionné, ta compréhension et tes encouragements sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter.*

*En ce jour assez spécial, J'espère que j'ai pu réaliser un de tes rêves et être digne de ton nom, ton éducation, ta confiance et des hautes valeurs que tu m'as inculqué.*

*Puisse ton existence pleine de sagesse, d'amour me servir d'exemple dans ma vie et dans l'exercice de ma noble profession.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, te protéger et te procurer santé, bonheur et longue vie.*

*Je t'aimerai cher papa jusqu'à la fin de mon existence <3*

*A mes adorables sœurs : HAYAT, FATIMA, AICHA et KHADIJA et à mes chers frères : HASSAN, MUSTAPHA, AZIZ, KABIR et FARID JERRADI*

*Vous savez tous et toutes mes chers, que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limite. En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments et pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ce travail est un témoignage de mon attachement, de mon amour et des liens de sang qui nous unissent. Pussions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. J'implore Allah qu'il vous apporte tout le bonheur et vous aide à réaliser tous vos vœux.*

*Je vous aiiiime énormément <3*

***A ma très chère petite nièce HIND JERRADI***

*En témoignage de l'attachement, de l'affection et de l'amour illimité que je te porte ma petite, je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de réussite, et surtout de santé.*

*Je remercie DIEU de t'avoir dans ma vie*

***A mon beau-frère MOHAMMED BOUHZAM***

*Ton soutien moral a toujours été présent aux moments les plus difficiles. Symbole de patience et de sympathie, je voudrais pouvoir t'apporter ici ma reconnaissance, ma gratitude et mon respect. Qu'Allah te bénisse et te garde pour ta famille.*

***A mes adorables neveux et nièces, particulièrement OMAR et YASSINE SAHAMOUDI. NABIL, HOUSSAM, ILYAS et IMANE BOUHZAM***

*Je ne peux pas exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Je vous remercie énormément Pour votre aide et votre soutien moral. Pour tout ce que vous avez fait pour moi et j'espère que vous trouverez dans cette thèse l'expression de mon affection pour vous tous mes chers.*

*Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.*

*Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.*

***A toute ma famille paternelle et maternelle, mes cousins et mes cousines***

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mes sentiments de fraternité.*

*Merci pour votre soutien et vos encouragements.*

*Que Dieu vous préserve santé, réussite, et longue vie.*

*A mes chers ami(e)s d'enfance, à tous mes adorables collègues, confrères et consœurs*

*Vous avez toujours donné l'exemple des ami(e)s attentives et fidèles, et des camarades serviables et marrants. Votre soutien n'a jamais fait défaut, vous êtes pour moi des sœurs et des ami(e)s sur qui je peux compter, je vous en remercie.*

*Je saisis cette occasion pour vous exprimer mon profond amour et vous souhaiter le bonheur, la joie et tout le succès du monde.*

*A ma chère amie : Dr GHIZLANE KAMAL*

*Merci d'avoir toujours été présente, et de m'avoir toujours aidée à faire face à toutes les épreuves imposées par la vie. Ce lien si spécial que nous avons tissé au fil du temps est éternellement incassable. Sans toi les études médicales n'auraient pas été les mêmes. Ta présence nous a facilités tellement ce long chemin.*

*Je te remercie pour tout ce que tu m'as apporté, et je te souhaite tout le bonheur du monde et le meilleur dans ta vie.*

*Amie pour toujours, je t'aiaiiiiiiiiime... !*

*A tous mes maîtres du Primaire; Collège IBN ROCHD; Lycée ALMOUTANABI et la Faculté de MEDECINE de MARRAKECH*

*Les phrases me manquent pour vous exprimer ma grande reconnaissance et mon admiration profonde. Je ne peux pas vous citer tous et toutes, car les pages ne le permettraient pas, et je ne peux pas vous mettre en ordre, car vous m'êtes tous et toutes chères... Depuis mon enfance et jusqu'aujourd'hui, vous étiez toujours là pour me reconforter, m'encourager et me soutenir dans les moments les plus durs.*

*Merci, chers maîtres de m'avoir aidé à rendre mon rêve d'être là une réalité.*

*Merci pour votre patience avec moi. J'espère que le fruit de vos efforts saura à la hauteur de vos attentes.*

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection et de mon profond respect.*

*A notre chère MAJDA Secrétaire du Service de Médecine Interne du CHU  
MOHAMMED VI*

*Je vous remercie infiniment d'avoir m'aider dans la réalisation de ce travail. Votre aide était d'un grand apport. Vous m'avez vraiment facilité les choses par votre sympathie, votre sourire permanent et votre serviabilité connue par tout le monde. Je suis très reconnaissante et merci pour tout.*

*A tous les personnels du service de Médecine Interne et de Neurologie du  
CHU MOHAMMED VI*

*Merci pour votre aide et votre soutien lors de la réalisation de ce travail.  
Puisse dieu, tout puissant, vous comble de santé, de bonheur et de prospérité.*

*A mon village d'enfance TLATBOUGUEDRA et ma ville SAFI  
A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce  
travail*

*Et à... A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur !*



*REMERCIEMENTS*



*A notre maître et Président de thèse  
Monsieur le professeur KISSANI NAJIB  
Chef de service de Neurologie au CHU Mohammed VI de  
Marrakech*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en  
acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Nous vous remercions pour le privilège de travailler parmi votre équipe que  
vous nous avez accordé; et pour le temps que vous nous y avez consacré  
malgré tous vos engagements et vos multiples occupations.*

*Professeur de qualité et une fierté pour notre faculté. Nous avons été  
toujours marqués par la qualité de votre encadrement au service et de votre  
enseignement, par votre modestie, par votre grand savoir et savoir-faire, et  
par toutes vos qualités professionnelles et humaines.*

*Veillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail la manifestation  
de notre plus haute estime, notre profonde considération et de nos  
sentiments les plus respectueux,*

*A notre maître et Rapporteur de thèse  
Mme le professeur ESSAADOUNI LAMIAA  
Chef de service de Médecine Interne au CHU Mohammed VI de  
Marrakech*

*Il nous est impossible de dire en quelques mots ce que nous vous devons, nous vous sommes très reconnaissants pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous confier la responsabilité de ce travail; pour tout le temps, le meilleur accueil que vous nous avez réservé, et les sacrifices que vous avez dû faire aux dépens de votre travail et de vos obligations professionnelles ; ainsi que pour votre patience, votre disponibilité, vos encouragements inlassables, vos conseils judicieux, et vos remarques précieuses; Nous espérons avoir été à la hauteur de votre confiance et de vos attentes.*

*Par votre compétence, votre modestie exemplaire, votre rigueur, votre dynamisme et votre passion dans l'exercice de votre métier, vous avez su nous communiquer le désir d'offrir le meilleur de nous-mêmes ; et vous nous avez montré le meilleur exemple à suivre dans l'exercice de cette honorable mission.*

*Veillez trouver dans ce modeste travail, chère Maître, le témoignage de notre vive gratitude, de nos sentiments d'amour et de respect les plus distingués et de notre haute considération.*

*A notre maître et Juge de thèse  
Monsieur le professeur ZYANI MOHAMMED  
Chef de service de Médecine Interne à l'hôpital Militaire Avicenne  
de Marrakech*

*Nous vous remercions d'avoir répondu à notre souhait de vous voir siéger  
parmi nos membres du jury.*

*Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence et  
votre dévouement pour votre profession seront pour moi un exemple à  
suivre dans l'exercice de cette honorable mission.*

*Ce travail est pour nous, cher Maître, l'occasion de vous témoigner notre  
profond respect et notre grande admiration pour toutes vos qualités  
scientifiques et humaines.*

*A notre maître et juge de thèse  
Monsieur le professeur CHRAA Mohamed  
Professeur de Neurologie au CHU  
Mohammed VI de Marrakech*

*Nous vous remercions de la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles  
vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.*

*En acceptant, cher maître, d'évaluer notre travail, vous nous avez  
accordez un très grand honneur.*

*Votre modestie, votre compétence, votre sympathie, ainsi que votre  
dévouement dans le travail sont remarquables.*

*Veillez accepter ce travail, cher maître, en gage de notre grand respect  
et notre profonde reconnaissance.*



*ABBREVIATIONS*



## Liste des abréviations

<b>AAP</b>	:	Antiagrégants plaquettaires
<b>ANTI-TNF</b>	:	Anti-tumor nécrosis factor
<b>Ag</b>	:	Antigène
<b>Ac</b>	:	Anticorps
<b>Anti-II-1</b>	:	Inhibiteur de l'interleukine 1
<b>AV</b>	:	Acuité visuelle
<b>AVK</b>	:	Anti-vitamines k
<b>BAV</b>	:	Baisse de l'acuité visuelle
<b>CRP</b>	:	C réactive protéine
<b>ECG</b>	:	Electrocardiogramme
<b>FO</b>	:	Fond d'œil
<b>HLA</b>	:	Human leucocytes antigens
<b>HTA</b>	:	Hypertension artérielle
<b>HTIC</b>	:	Hypertension intracrânienne
<b>Ig</b>	:	Immunoglobuline
<b>II</b>	:	Interleukine
<b>INF</b>	:	Interféron
<b>IRM</b>	:	Imagerie par résonance magnétique

<b>ISG</b>	:	International study group
<b>IV</b>	:	Intra veineuse
<b>JBDRC</b>	:	Japanese Behçet's Disease Research Committee
<b>LCR</b>	:	Liquide céphalorachidien
<b>MB</b>	:	Maladie de Behçet
<b>MICA</b>	:	Molécules d'adhésion intercellulaire
<b>MP</b>	:	Méningo-parenchymateuse
<b>NB</b>	:	Neuro-Behçet
<b>NFS</b>	:	Numération formule sanguine
<b>NORB</b>	:	Névrite optique rétrobulbaire
<b>TDM</b>	:	Tomodensitométrie
<b>TC</b>	:	Tronc cérébral
<b>TP</b>	:	Taux de prothrombine
<b>TVC</b>	:	Thrombose veineuse cérébrale
<b>TVP</b>	:	Thrombose veineuse profonde
<b>VS</b>	:	Vitesse de sédimentation



*PLAN*



<b>INTRODUCTION</b>	<b>01</b>
<b>PATIENTS ET METHODES</b>	<b>04</b>
<b>I. Type de l'étude</b>	<b>05</b>
<b>II. Recrutement des patients</b>	<b>05</b>
1. Critères d'inclusion	05
2. Critères d'exclusion	05
<b>III. Méthodologie</b>	<b>06</b>
<b>RÉSULTATS</b>	<b>07</b>
<b>I. Profil épidémiologique</b>	<b>08</b>
1. La fréquence de l'atteinte neurologique	08
2. Répartition des cas selon les années	09
3. Sexe	09
4. Age au moment de l'atteinte par la MB	10
5. Age des patients au moment de l'atteinte neurologique	11
6. Répartition géographique	11
7. Saison de diagnostic du Neuro-Behçet	12
8. Cas familiaux	13
2. Etude génétique	14
<b>II. Profil clinique</b>	<b>14</b>
1. Délai d'apparition des signes neurologiques par rapport à la MB	14
2. Mode d'installation	15
3. Signes d'appel neurologique	15
4. Différentes formes cliniques	16
5. Manifestations neurologiques du Neuro-Behçet	17
6. Signes neurologiques et regroupement syndromique dans l'atteinte MP	18
7. Manifestations neurologiques de l'Angio-Behçet.	20
8. Manifestations extra-neurologiques	20
9. Signes généraux	22
<b>III. Profile para-clinique</b>	<b>22</b>
1. Etude du LCR	22
2. Biologie	23
3. Test Pathergique	24
4. Examen ophtalmologique	24
5. La neuro- imagerie	24
<b>IV. Présentations pseudo-tumorales</b>	<b>30</b>
<b>V. Traitement</b>	<b>33</b>

<b>VI. Évolution</b>	<b>35</b>
<b>DISCUSSION</b>	<b>37</b>
<b>Etude théorique et les données de la littérature</b>	<b>38</b>
<b>I. Définition</b>	<b>39</b>
<b>II. Historique</b>	<b>40</b>
<b>III. Epidémiologie</b>	<b>44</b>
1. La maladie de Behçet	44
2. Le Neuro-Behçet	48
<b>IV. Etiopathogénie</b>	<b>50</b>
1. Terrain génétique	50
2. Facteurs environnementaux	52
3. Anomalies de la réponse inflammatoire	53
4. Anomalies de l'immunité	54
<b>V. Physiopathologie</b>	<b>56</b>
<b>VI. Critères de classification et diagnostic positif</b>	<b>57</b>
<b>VII. Etude clinique des manifestations neurologiques de la MB</b>	<b>59</b>
1. Signes et modes de début	59
2. L'atteinte parenchymateuse = Neuro-Behçet	60
3. L'atteinte non parenchymateuse= Angiobehçet	66
<b>VIII. Les manifestations extra-neurologiques de la MB</b>	<b>68</b>
<b>IX. Description para-clinique</b>	<b>74</b>
1. Bilan biologique	74
2. Recherche de l'ag HLAB51	74
3. Etude du LCR	75
4. Examen ophtalmologique	75
5. L'EEG	76
6. LA TDM	76
7. L'IRM	79
8. Angiographie cérébrale	82
9. SPECT	83
<b>X. Diagnostic différentiel</b>	<b>83</b>
<b>XI. Traitement</b>	<b>84</b>
1. Anti-inflammatoire stéroïdiens : corticoïdes	85
2. Traitements de fond : immunosuppresseurs	86
3. Les immunomodulateurs	88
4. Autres	90
<b>XII. Evolution et pronostic</b>	<b>92</b>
<b>Discussion de nos résultats</b>	<b>93</b>

<b>CONCLUSION</b>	<b>108</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>110</b>
<b>RÉSUMÉS</b>	<b>126</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>133</b>



# *INTRODUCTION*



La maladie de Behçet (MB) est une vascularite inflammatoire multi systémique chronique, d'étiologie indéterminée, évoluant par poussées, touchant surtout l'adulte jeune, caractérisée par la fréquence et la bénignité des manifestations cutanéomuqueuses et articulaires, et la gravité des manifestations oculaires, vasculaires, digestives et neurologiques.

Cette pathologie touche essentiellement l'homme (2 fois plus que la femme) entre 20 et 40 ans, et elle est fréquente en Extrême-Orient et dans le pourtour méditerranéen.

En absence de marqueur biologique pathognomonique de la MB, son diagnostic reste clinique; se basant sur un ensemble de critères cliniques, les plus utilisés étant ceux proposés par le groupe international d'étude sur la MB [1], et plus récemment en 2013, ceux de l'« International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet disease » [2].

L'atteinte neurologique du système nerveux central (SNC) au cours de la maladie de Behçet relève de deux mécanismes physiopathologiques différents :

- 1) Une atteinte parenchymateuse encore qualifiée de **Neuro-Behçet**.
- 2) Une atteinte des gros vaisseaux, entrant dans le cadre de l'**Angio-Behçet**.

La corticothérapie et les immunosuppresseurs représentent les principales options thérapeutiques de la maladie de Behçet avec le plus souvent des résultats mitigés surtout sur le plan neurologique.

Le développement de nouvelles molécules apportent un espoir dans le traitement et le pronostic de cette pathologie; notamment les anti-TNF $\alpha$  et l'interféron.

L'objectif de notre travail est de mettre le point sur le profil épidémiologique, ainsi que les différents aspects cliniques, para-cliniques, thérapeutiques et évolutifs de l'atteinte neurologique au cours de la maladie de Behçet ; à travers une étude rétrospective portant sur une série de 322 patients atteints de la MB dont 72 avec atteinte Neurologique; colligés aux service de Médecine Interne et de Neurologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Mohamed VI de Marrakech, sur une période de 10 ans (de Janvier 2008 à Décembre 2017) ; et

dans l'optique d'avoir une idée préliminaire sur leurs profils et de pouvoir y adapter notre démarche diagnostique et thérapeutique dans le futur.

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



---

*PATIENTS & METHODES*



## **I. Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective, qui porte sur 72 patients présentant une atteinte neurologique dans une série de 322 malades suivis pour maladie de Behçet, aux services de Médecine Interne et de Neurologie du CHU Mohammed VI de Marrakech sur une période de 10 ans, s'étendant entre Janvier 2008 et Décembre 2017.

## **II. Recrutement des patients :**

### **1. Critères d'inclusion:**

Nous avons retenu:

- Les patients répondant aux critères de l'ISG, et/ou de l'ISG modifiés sur la MB (de 1990 et/ou 2013).
- Les patients ayant une atteinte neurologique retenue sur les données de l'examen clinique et [radiologique (IRM/TDM) ou anomalies du LCR], hospitalisés, traités et suivis aux services de Médecine Interne et de Neurologie du CHU Mohammed VI de Marrakech.

### **2. Critères d'exclusion :**

- Ont été exclus de notre étude, les patients qui ne remplissaient pas les critères diagnostiques de l'ISG et de l'ISG modifiés.
- Les patients souffrant de céphalées isolées avec un examen neurologique, une étude du liquide céphalo-rachidien et une imagerie normaux ont été exclus de l'étude.
- Les malades pris en charge dans d'autres services (Dermatologie, Rhumatologie, Ophtalmologie, CCV...) ont été également exclus.
- Les hospitalisations ne correspondant pas aux dates de l'étude.

### III. Méthodologie :

Les patients de notre série ont bénéficié d'un examen neurologique et somatique complet, et d'un bilan para-clinique comportant un bilan inflammatoire, une étude du LCR et une imagerie par Scanner ou IRM cérébrale. Les autres explorations électrophysiologiques, radiologiques et biologiques ont été demandées en fonction du tableau clinique.

Le recueil des données a été fait à partir des dossiers des malades au niveau des archives du service de Médecine Interne et de Neurologie du CHU Med VI, tout en respectant la confidentialité des données ; à l'aide d'une fiche d'exploitation (**voir annexe 1**), comportant cinq principales rubriques :

- I) Les caractéristiques épidémiologiques.
- II) Les données cliniques.
- III) Les investigations para-cliniques.
- IV) Les modalités thérapeutiques.
- V) Evolution et suivi.

La saisie et l'analyse des données ont été faites par le logiciel EXCEL.

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



## *RESULTATS*



## I. Profil épidémiologique :

### 1. La fréquence de l'atteinte neurologique :

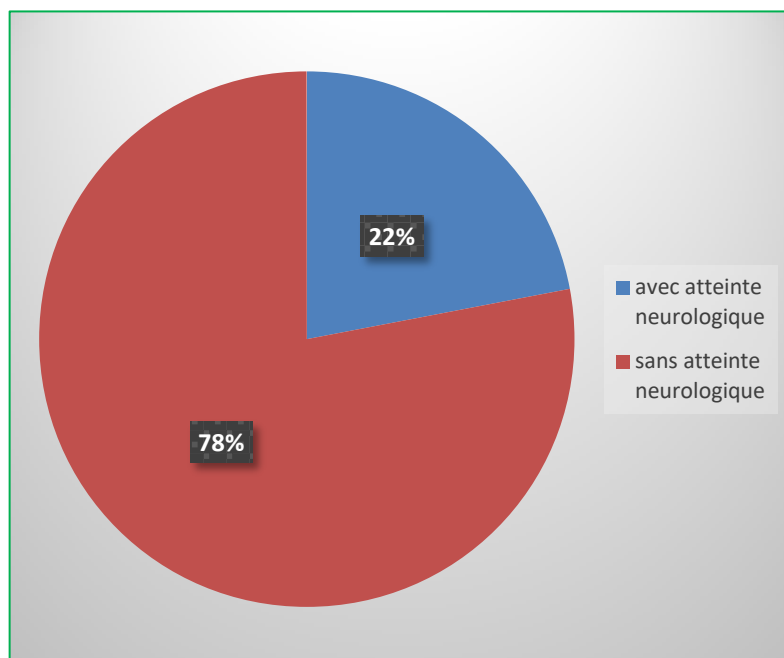
Parmi tous les cas suivis pour la maladie de Behçet depuis l'année 2008 au service de Médecine Interne et de Neurologie du CHU Mohammed VI, 72 sur 322 patients ont présenté une atteinte neurologique Soit **22%** des cas. (Tableau n° I)

On a subdivisé nos patients en 2 groupes :

- ↳ 72 patients ont développé une atteinte neurologique : soit 22% (1er groupe).
- ↳ 250 patients sans atteinte neurologique : soit 78% (2ème groupe).

**Tableau n° I : Répartition des patients en fonction de l'atteinte neurologique**

Patients	Nombre de cas	Pourcentage
Avec atteinte neurologique	72	22%
Sans atteinte neurologique	250	78%
Total	322	100%



**Figure n°1 : Répartition des cas selon la fréquence de l'atteinte neurologique**

## 2. Répartition des cas selon les années :

Dans les deux services nous avons colligé 72 cas de Neuro-Behçet, entre Janvier 2008 et Décembre 2017.

La répartition selon les années est illustrée dans la figure (n°2).

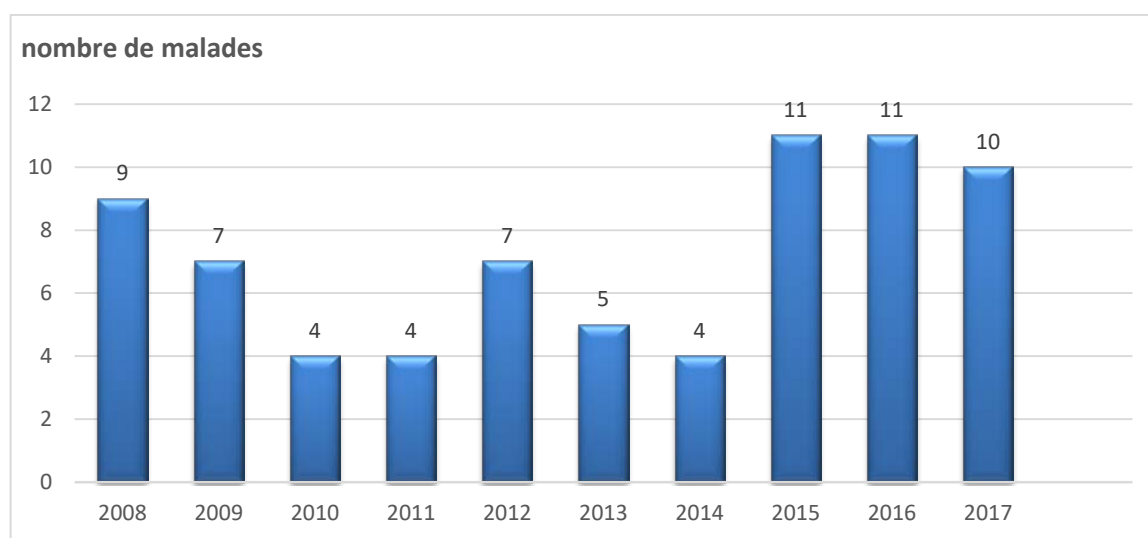


Figure n°2 : Répartition des cas du Neuro-Behçet selon les années

## 3. Sexe :

Dans notre série, nous avons noté une prédominance masculine avec 43 hommes (60%) et 29 femmes (40%) avec un sex-ratio H/F=1,48

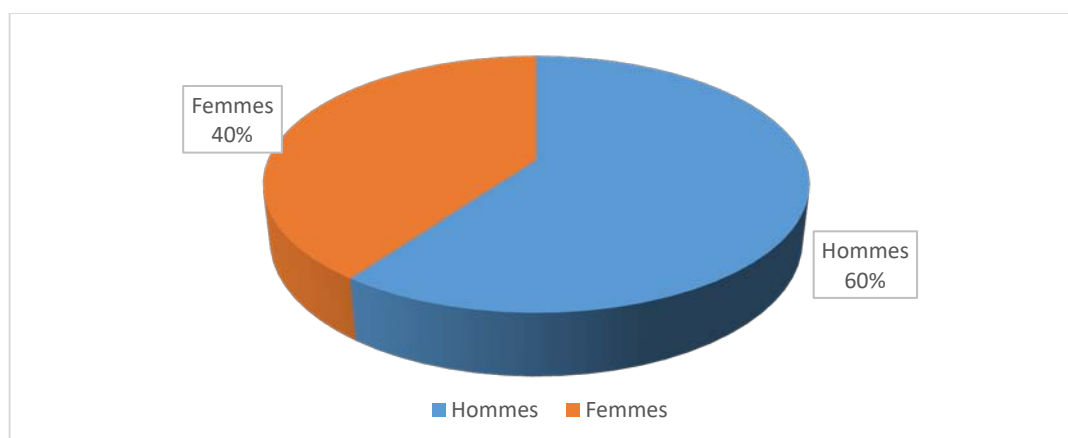


Figure n° 3 : Répartition des patients en fonction du sexe

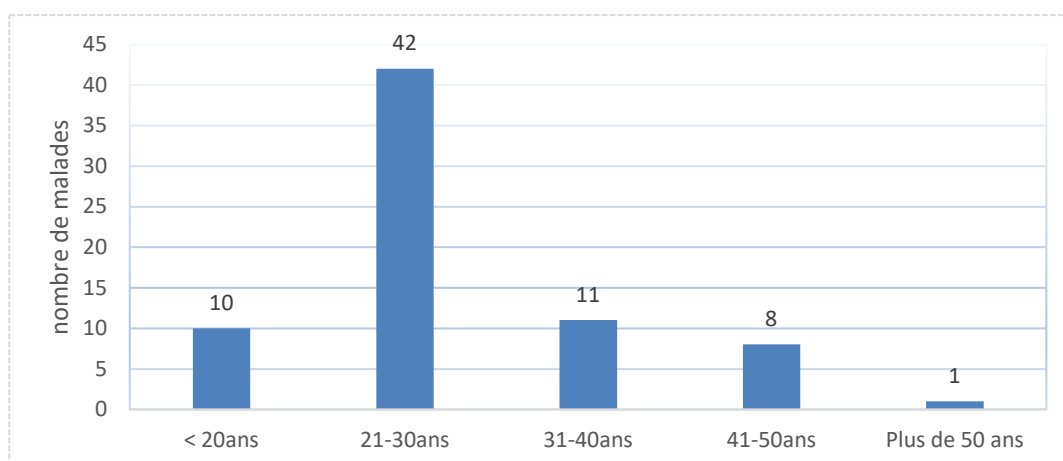
#### 4. Age au moment de diagnostic de la MB :

Dans notre série, la tranche d'âge de (21 à 30 ans) représente plus de la moitié de l'ensemble des patients avec 58,33 % ; suivie par la tranche d'âge de (31 à 40 ans) qui représente 15,27%.

- La tranche d'âge située entre (41 et 50 ans) et (moins de 20 ans) représentent respectivement 11,11% et 13,88% des patients ; alors que seulement 1,38% des patients ont un âge supérieur à 50 ans. (Tableau n° II, figure n°4).
- La moyenne d'âge de nos patients au moment du diagnostic de la maladie de Behçet est de 29,06 ans avec des extrêmes allant de 05 à 52 ans.

**Tableau n° II : Répartition des patients selon l'âge d'atteinte par la MB**

Age	Nombre de cas	Fréquence
Moins de 20 ans	10	13,88%
21-30	42	58,33%
31-40	11	15,27%
41-50	8	11,11%
≥ Plus de 50 ans	1	1,38%
Total	72	100%



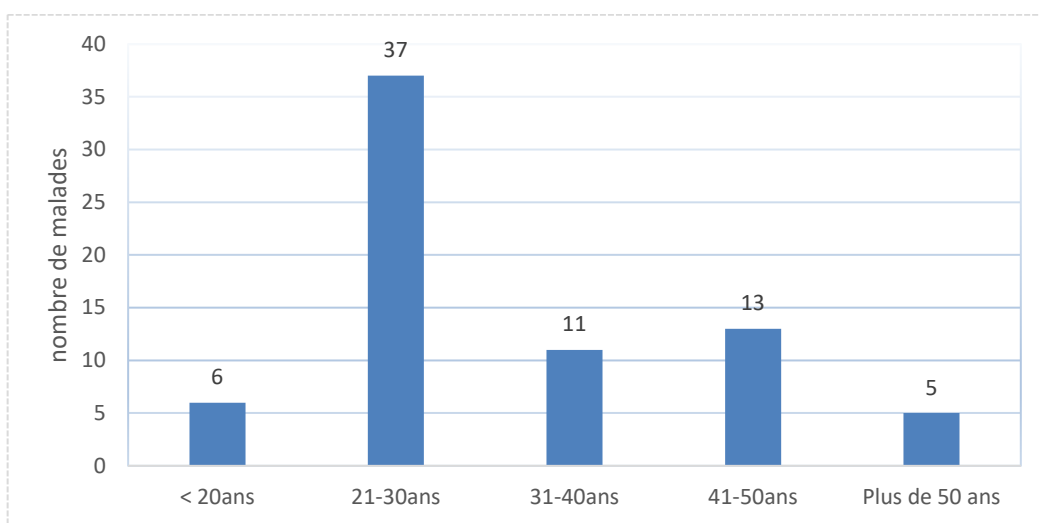
**Figure n° 4 : Répartition des proportions des patients par tranches d'âge**

## 5. Age des patients au moment de l'atteinte neurologique :

L'âge moyen de survenue des manifestations neurologiques était de **30,93 ans** avec des extrêmes de **10 et 54 ans**.

**Tableau n° III : Age des patients au moment de l'atteinte neurologique**

Age	Nombre de cas	Fréquence
Moins de 20 ans	6	8,33%
21-30	37	<b>51,38%</b>
31-40	11	15,27%
41-50	13	18,05%
≥ Plus de 50 ans	5	6,94%
Total	72	100%



**Figure n°5 : Répartition des patients atteints du NB par tranches d'âge**

## 6. Répartition géographique :

Nos patients sont, en majorité, originaires et habitants la ville de Marrakech avec 28 patients, en 2ème rang de fréquence vient la ville de Safi avec 15 patients, suivie de la ville de Béni Mellal et Essaouira et la région du Sud avec 9, 6, et 5 patients respectivement. (Tableau n° IV).

**Tableau n° IV : Répartition des patients en fonction de l'origine**

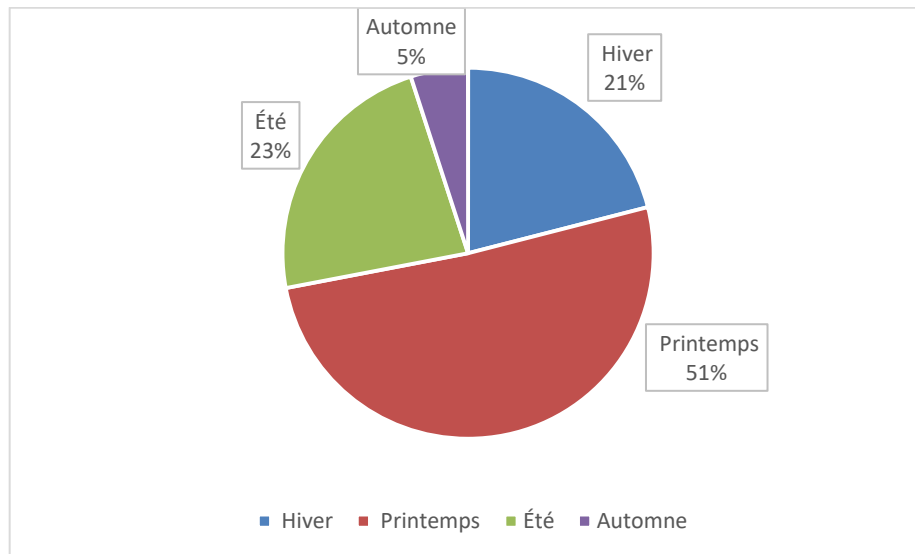
Origine	Nombre de Cas	Fréquence
Marrakech	28	<b>38,88%</b>
Safi	15	<b>20,83%</b>
Béni Mellal	9	12,5%
Essaouira	6	8,33%
Région Sud	5	6,94%
Non connu	9	12,5%
Total	78	100%

**7. Saison de diagnostic du Neuro-Behçet :**

Dans notre série, on a noté que plus la moitié de nos patients ont développé l'atteinte neurologique pendant la saison du Printemps avec une fréquence de 51%, suivie par la saison d'Eté avec 23%; ensuite une chute importante pendant l'Automne jusqu'à 5%; et une recrudescence Hivernale avec 21% des cas. (Tableau n° V, Figure n°6)

**Tableau n° V : Répartition des patients en fonction de la saison**

Saison	Nombre de cas	Fréquence
Hiver	15	21%
<b>Printemps</b>	<b>37</b>	<b>51%</b>
Été	16	23%
<b>Automne</b>	<b>4</b>	<b>5%</b>
Total	72	100%



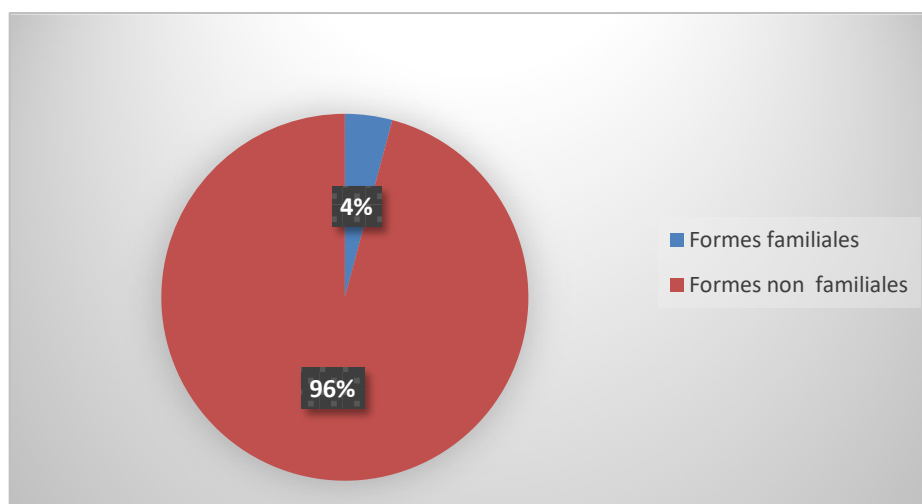
**Figure n°6 : Répartition des patients en fonction de la saison**

## **8. Cas familiaux :**

Les antécédents familiaux de la MB sont observés chez 3 patients avec 3 familles concernées.

Il s'agit d'un père et un fils; de 2 sœurs; un père et un frère.

Le typage de la spécificité HLA-B51 a été fait chez la première famille et le résultat est revenu positif. (Figure n° 7)



**Figure n° 7 : Pourcentage des formes familiales**

## 9. Etude génétique :

L'étude des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) chez nos patients a été faite chez 10 cas, et elle avait révélé que **5 malades** soit **6,94%** de notre série étaient porteurs du gène HLA-B51.

La recherche de HLA-B51 n'a pas pu être réalisée chez le reste des cas de notre série.

## II. Profil clinique :

### 1. Délai d'apparition des signes neurologiques par rapport à la MB :

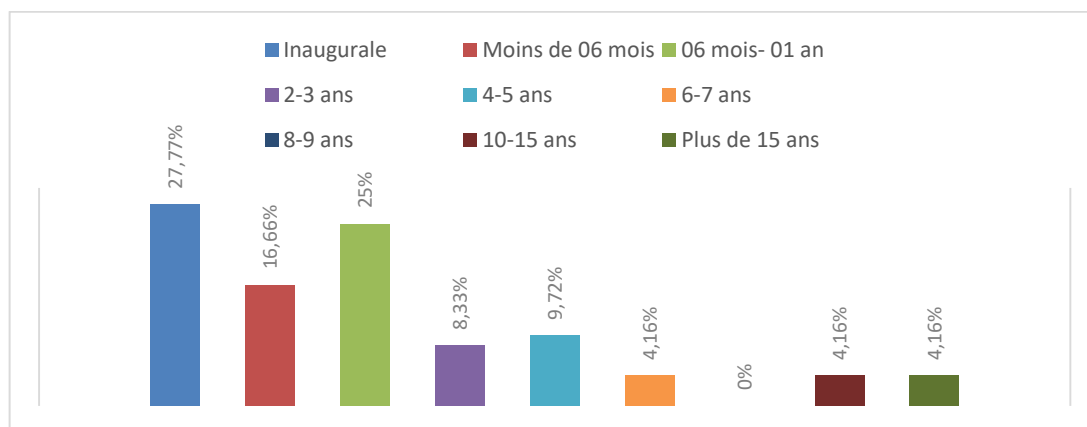
Dans notre série, les manifestations neurologiques ont inauguré la maladie de Behçet chez 20 patients (**27,77%**).

On a noté aussi que le NB est apparu chez un  $\frac{1}{4}$  (**25%**) des patients de notre série dans un délai de (**06 mois- 01 an**) (Tableau n° VI et figure n°8).

L'atteinte neurologique est survenue dans un délai de **24,48 mois en moyenne** (soit 2,04 ans) après l'apparition de la maladie de Behçet avec des extrêmes allant de **0=(Inaugurale)** à **33 ans**.

**Tableau n° VI : Délai d'apparition des signes neurologiques par rapport à la MB**

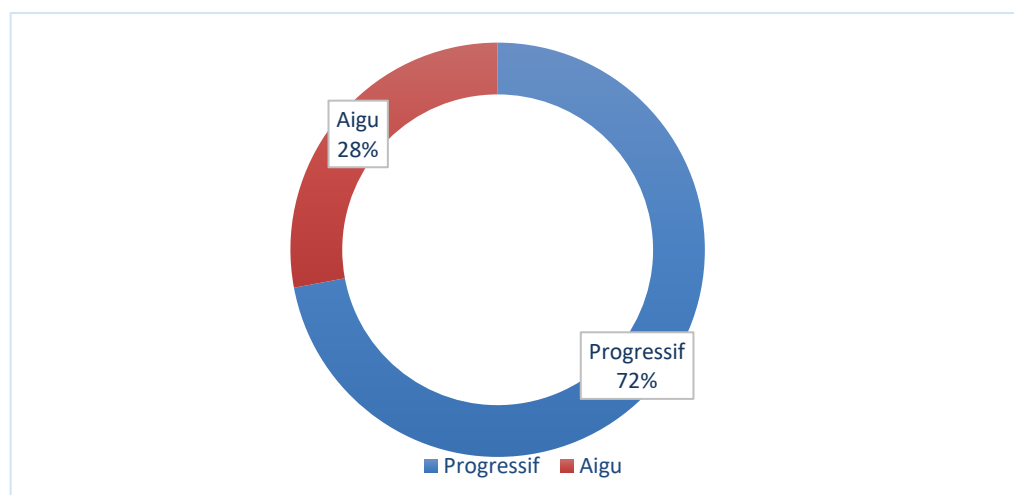
Délai	Nombre de cas	Pourcentage
Inaugurale	20	27,77%
Moins de 06 mois	12	16,66%
06 mois- 01 an	18	25%
2-3 ans	6	8,33%
4-5 ans	7	9,72%
6-7 ans	3	4,16%
8-9 ans	0	0%
10-15 ans	3	4,16%
Plus de 15 ans	3	4,16%
Total	72	100%



**Figure n° 8 : Délai d'installation du NB / à la MB**

## **2. Mode d'installation :**

Le mode d'installation du Neuro-Behçet était le plus souvent progressif chez  $\frac{3}{4}$  des malades avec 52 malades soit (72,23%), l'installation aiguë n'est retrouvée que chez 20 patients (27,77%). (Figure n° 9)



**Figure n°9 : Mode d'installation du Neuro-Behçet**

## **3. Signes d'appel neurologiques :**

Le motif d'hospitalisation le plus fréquent est **le déficit moteur** chez 34 patients soit **47, 22%** des cas, suivi par **les céphalées** chez 19 patients soit **26,38%** des cas, puis le **syndrome d' HTIC** retrouvé chez 12 patients soit **16,66%** des cas, ensuite **la méningite** chez 5 patients soit **6,94%** des cas, et enfin les **troubles psychiatriques** à type de dépression chez 2 patients soit **2,77%** des cas.

Tableau n° VII : Les différents motifs d'hospitalisation

Signes	Nombre de cas	Fréquence%
Céphalées	19	26,38%
<b>Déficit moteur</b>	<b>34</b>	<b>47,22%</b>
HTIC	12	16,66%
Atteinte trouble neuro- psychique	2	2,77%
Méningite	5	6,94%
Total	72	100%

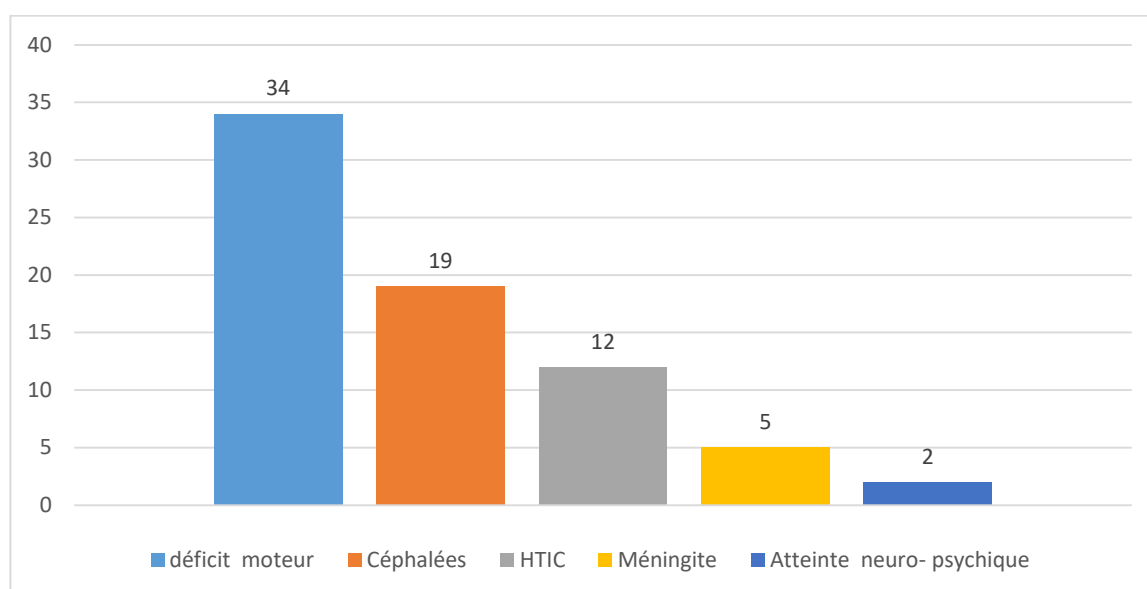


Figure n° 10 : Répartition des patients en fonction des signes d'appel neurologiques

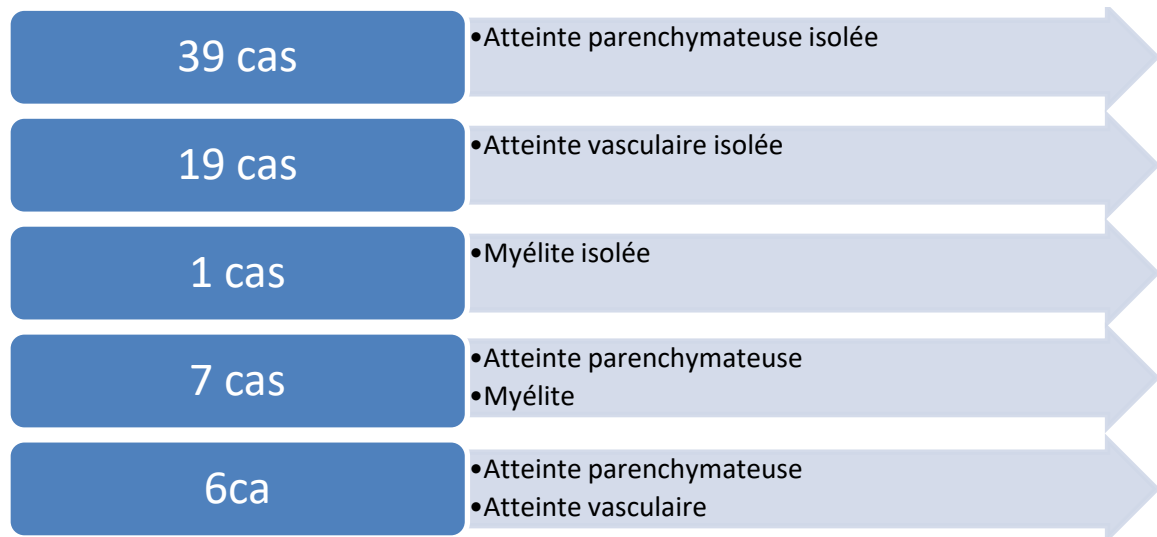
#### 4. Différentes formes cliniques :

Dans notre étude on a noté :

- 39 cas d'atteinte parenchymateuse isolée, soit 54,16%.
- 19 cas d'atteinte vasculaire isolée, soit 26,38%.
- 1 cas de myélite isolée, soit 1,38%.

Avec 13 cas qui ont eu des associations entre les différentes formes :

- **6 cas** présentant une association entre le Behçet parenchymateux et l'atteinte vasculaire, soit 8,33%.
- **7 autres cas** présentant une association entre le Behçet parenchymateux et la myélite, soit 9,72%.



**Figure n° 11 : Récapitulatif des différentes atteintes neurologiques**

## **5. Manifestations neurologiques du Neuro-Behçet :**

Le déficit moteur est le principale signe clinique retrouvé chez 46 malades dans notre série, soit **63,88%** des cas, avec en tête l'hémiplégie (chez 40 malades) ; suivie des Céphalées avec **52,77%**, puis les troubles de la marche dans **38,88%** des cas ; ensuite vient les troubles de langage avec **29,16%** ; suivis des troubles sphinctériens, les troubles visuels et les troubles psychiques dans **16,66%** pour chacun.

Les troubles de l'équilibre et de la sensibilité ont été retrouvés dans **9,72%**. Le vertige ; les crises épileptiques, les rires et les pleurs spasmodiques, ont été retrouvé respectivement avec **13,88%**, **6,94%**, et **4,16%** des cas. (Tableau n° VIII)

**Tableau n° VIII : Les signes neurologiques retrouvés chez nos patients**

Signe Clinique		Nombre de cas	Pourcentage%
Trouble de la marche		28 cas	38,88%
Déficit moteur	Hémiplégie	40 cas	55,55%
	Paraparésie	2 cas	2,77%
	Tétraparésie	4 cas	5,55%
Trouble de l'équilibre		7 cas	9,72%
Céphalée		38cas	52,77%
Trouble de déglutition		6 cas	8,33%
Trouble de la sensibilité		7 cas	9,72%
Crise d'épilepsie		5 cas	6,94%
Rires et pleurs spasmodique		3 cas	4,16%
Trouble sphinctérien		12 cas	16,66%
Vertige		10 cas	13,88%
Trouble visuelle		12 cas	16,66%
Trouble de langage		21cas	29,16%

## **6. Signes neurologiques et regroupement syndromique dans l'atteinte MP :**

Les syndromes neurologiques en cas du Neuro-Behçet sont dominés par le syndrome pyramidal dans **58,33%**, suivie par le syndrome du tronc cérébral, par l'atteinte des nerfs crâniens dans **30,55%** avec prédominance de l'atteinte du VII dans 12 cas, le VI dans 6 cas, puis le II et IX chez 4 cas pour chacun, ensuite le X et le XII dans 3 cas pour chaque nerf; le III et le XI chez 2 cas respectivement, et enfin le IV et le VIII dans un seul cas (Tableau n° X). Ensuite vient le syndrome cérébelleux avec **22,22%**, et les troubles psychiatriques avec en tête la dépression dans **16,66%**.

---

**Les manifestations neurologiques de la maladie de Behçet.**

---

Le syndrome pseudo- bulbaire et le syndrome médullaire ont été retrouvés respectivement chez **6,94%** des cas, le syndrome vestibulaire et le syndrome thalamique dans **2,77%**, respectivement, et enfin vient le syndrome bulbaire et le syndrome extra- pyramidal dans 1 seul cas pour chacun soit **1,38%**. (Tableau n° IX)

**Tableau n° IX : Fréquence des différents syndromes neurologiques parmi les patients présentant une atteinte myélo-parenchymateuse**

Syndromes	Nombre de cas	Pourcentage%
Syndrome pyramidal	42 cas	58,33%
Syndrome cérébelleux	16 cas	22,22%
Syndrome médullaire	5 cas	6,94%
Syndrome pseudo- bulbaire	5 cas	6,94%
Atteinte des nerfs crâniens	22 cas	30,55%
Syndrome vestibulaire	2 cas	2,77%
Syndrome bulbaire	1 cas	1,38%
Troubles psychiatriques	12 cas	16,66%
Syndrome Extra- pyramidal	1 cas	1,38%
Syndrome thalamique	2 cas	2,77%

**Tableau n° X : Répartition des patients en fonction de l'atteinte des nerfs crâniens**

Les nerfs crâniens	Nombre de cas
Atteinte du II	4
Atteinte du III	2
Atteinte du IV	1
Atteinte du VI	6
Atteinte du VII	12
Atteinte du VIII	1
Atteinte du IX	4
Atteinte du X	3
Atteinte du XI	2
Atteinte du XII	3

### **7. Manifestations neurologiques de l'Angio-Behçet :**

Dans notre série on a trouvé 23 de cas d'Angio-Behçet, soit **32%** et qui avaient tous un syndrome d'HTIC.

### **8. Manifestations extra-neurologiques :**

Elles étaient présentes chez tous nos patients, incluant ceux dont la découverte de l'atteinte neurologique a inauguré le diagnostic de la MB.

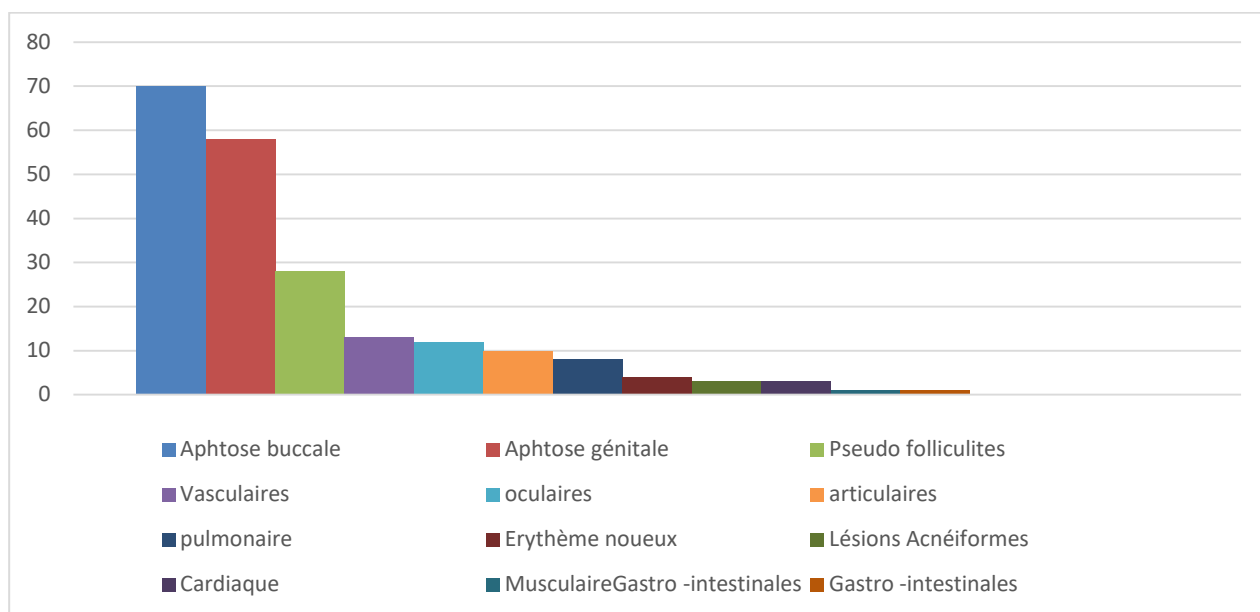
Elles se répartissent comme suit :

L'atteinte cutané- muqueuse est fortement présente sous forme d'aphtose buccale chez 70 malades, soit **(97,22%)** ; d'aphtose génitale chez 58 malades soit **(80,55%)** ; de pseudo folliculites chez 28 malades, soit **(38,88 %)**, et avec 4 cas d'érythème noueux soit **(5,55%)** ; et 3 cas de lésions acnéiformes soit **(4,16%)**.

Les manifestations vasculaires avec en tête la TVP des MI qui était présente dans **18,05%**, contre **16,66%** de manifestations oculaires et **13,88%** de manifestations articulaires (Tableau n° XI, Figure n° 12).

**Tableau n° XI : Les manifestations extra -neurologiques associées**

Manifestations extra-oculaires associées	Nombre de cas	Pourcentage%
<b>Aptose buccale</b>	70	<b>97,22 %</b>
Aptose génitale	58	80,55%
Pseudo folliculites	28	38,88 %
Erythème noueux	4	5,55%
Lésions acnéiformes	3	4,16%
Manifestations articulaires	10	13,88%
<b>Manifestations oculaires</b>	12	<b>16,66%</b>
Vasculaires (TVP Des MI)	13	18,05%
Gastro-intestinales	1	1,38%
Manifestations pulmonaire	8	11,11%
Cardiaque	3	4,16%
Musculaire	1	1,38%

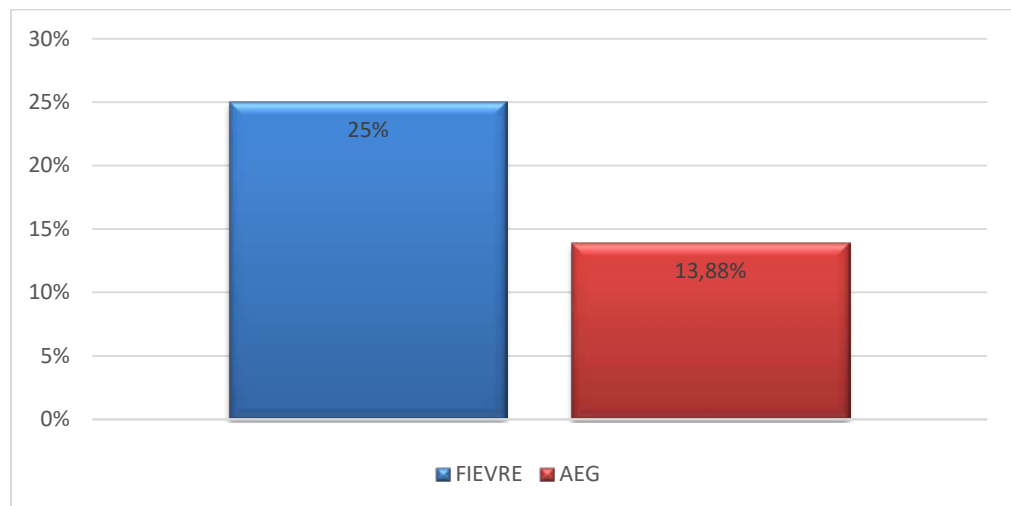


**Figure n° 12 : Les manifestations extra -neurologiques associées**

## 9. Signes généraux :

Dans notre série, 38,8% des patients présentaient des signes généraux (28 cas).

- La fièvre non chiffrée était présente au moment du diagnostic chez 25% des patients (18 cas).
- L'asthénie est rapportée chez 13,88% des patients (10 cas).



**Figure n° 13 : Répartition des signes généraux**

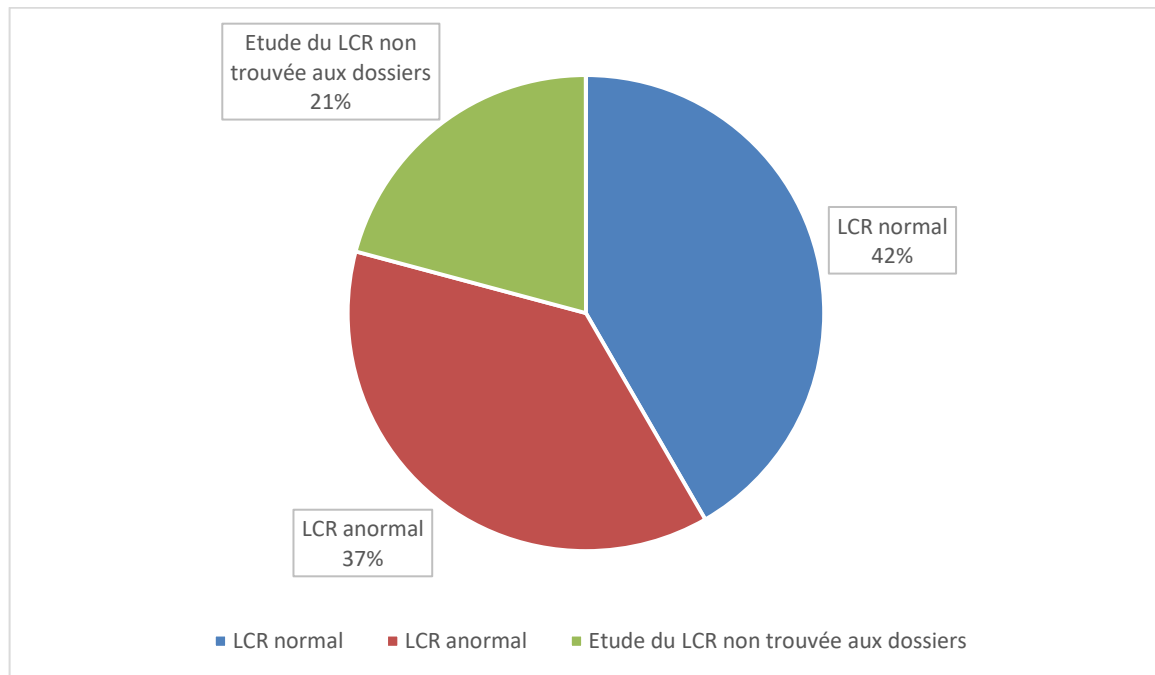
## III. Profil para-clinique :

### 1. Etude du LCR :

Le LCR était normal **dans 30 cas.**

Il a mis en évidence une hypercytose à prédominance lymphocytaire aseptique chez **27 patients** soit **47,36%** parmi les **57 malades** chez lesquels une étude du LCR a été faite.

Deux patients ont bénéficié d'une **électrophorèse** des protéines du LCR qui est revenu **normale.**



**Figure n°14 : Résultats de l'étude de l'LCR**

## **2. Biologie :**

### **2.1. NFS :**

Dans notre série, la numération formule sanguine a montré une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles chez **26 patients** soit **[36,11 %]**.

La NFS était normale dans **46 cas** soit **[63,88%]**.

### **2.2. VS :**

La VS était accélérée chez **24 malades**, normale chez **32** et non faite chez **16 malades**.

### **2.3. CRP :**

Etait accélérée chez **18 malades** et normale dans **22 cas**.

### **2.4. EPP :**

Normale chez les **2 malades** qui en ont bénéficié et elle n'a pas montré d'hyper-gammaglobulinémie.

**2.5. Typage HLA-B51 :**

10 patients de notre série ont bénéficié d'un typage HLA qui est revenu **positif** chez 5 **malades** et négatif chez les autres.

**3. Test Pathergique :**

18 patients de notre série ont bénéficié d'un test Pathergique qui est revenu positif chez 13 malades et négatif chez 5 malades.

**4. Examen Ophtalmologique :**

L'examen Ophtalmologique était pathologique chez **14 patients**.

**Tableau n° XII : Fréquence des manifestations ophtalmologiques chez les malades de notre série**

L'examen Ophtalmologique		Nombre de Cas	Fréquence%
Normal		34	47,22%
Anormal	d'œdème papillaire	6	8,33%
	Uvéite postérieur	4	5,55%
	Vascularite rétinienne	4	5,55%
Bilan ophtalmologique non trouvé aux dossiers		24	33,33%
Total		72	100%

**5. La Neuro- imagerie :**

**5.1. La TDM Cérébrale :**

Le scanner cérébral pratiqué chez **30 patients** était **normal** dans **19 cas** soit 63,33% et **pathologique** dans les autres **11 cas** soit 36,66%.

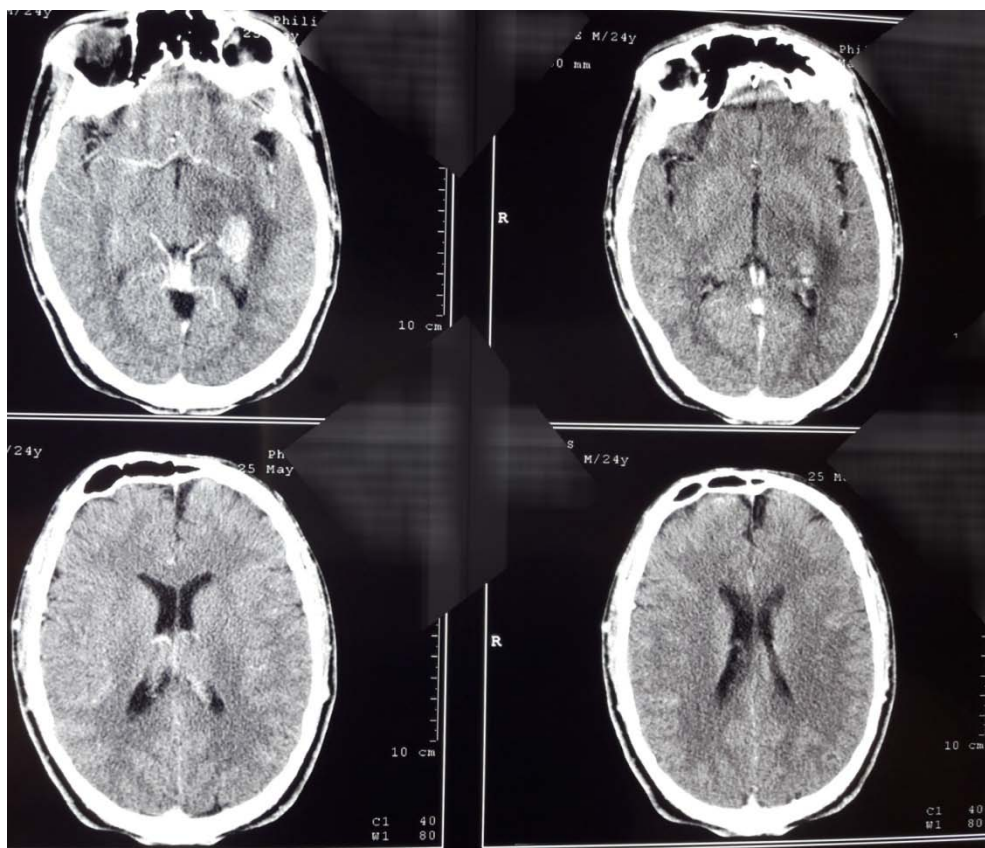
Il a mis en évidence des hyperdensités faisant suspecter une atteinte artérielle chez 2 cas, en faveur d'un AVC ischémique au niveau du territoire de l'artère carotidienne antérieure et d'un AVC hémorragique au niveau de l'artère vertébrale.

On a objectivé 5 cas présentant des hypodensités mal systématisées intéressant des territoires différents.

On a noté aussi 3 cas d'atrophie intéressant le TC et la région cortico-sus-corticale ; et un seul cas d'œdème péri-lésionnel (Tableau n° XIII).

**Tableau n° XIII : L'aspect et la Localisation des lésions à la TDM cérébrale**

Résultat de la TDM	Nombre de cas	Fréquence
Hypodensité	5	45,46%
Oedème cérébral	1	9,09%
Aspect d'atrophie	3	27,27%
Hyperdensité	2	18,18%
Total	11 cas	100%



**Figure n° 15 : TDM en coupe axiale montrant une hyperdensité en faveur d'un AVC hémorragique**

---

**5.2. L'IRM Cérébrale :**

L'IRM cérébrale pratiquée chez 72 patients, a été pathologique dans tous les cas.

Elle a mis en évidence des lésions de démyélinisation: de taille et de forme variable (nodulaire, linéaire et en plage lésionnelle) ; en Hypo ou iso signal en T1, Hypersignal en T2, chez **42 patients** soit 59,72%.

L'IRM a mis aussi en évidence **7 cas**, soit 9,73% d'atrophie intéressant différents compartiments du SNC.

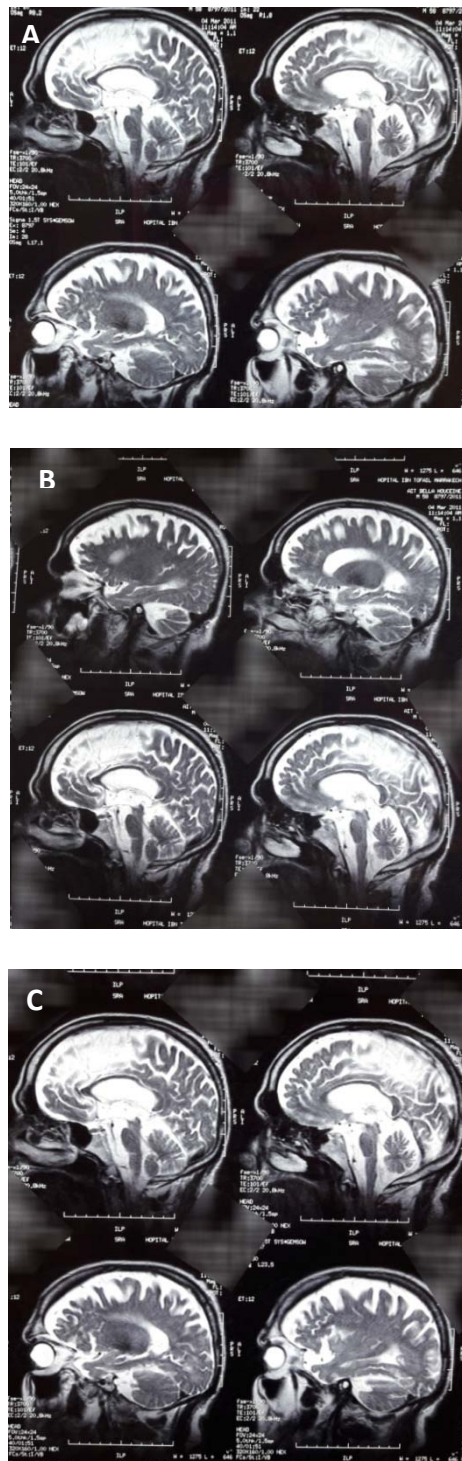
Dans notre étude on a objectivé **23 cas** de lésions évocatrices thrombophlébite et de thrombose veineuse cérébrale soit 31,94% de nos patients. (Tableau n° XIV)

**Tableau n° XIV : Résultat d'IRM cérébrale**

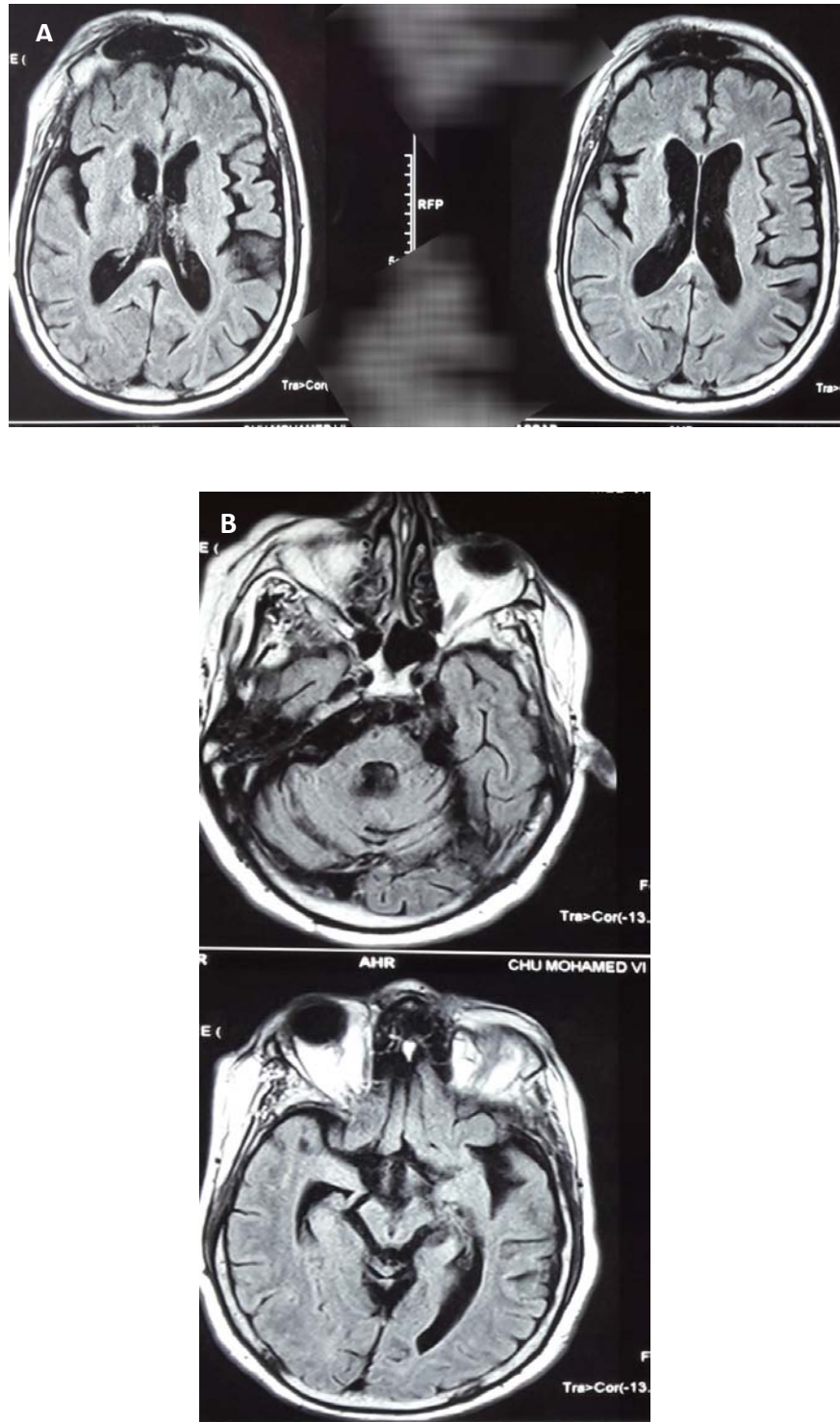
Résultats de l'IRM	Nombre de cas	Fréquence
Lésions de démyélinisation: Taille et forme variable (nodulaire, linéaire et plage lésionnelle). En Hypo ou iso signal en T1, Hypersignal en T2	42	58,33%
Aspect d'atrophie	7	9,72%
Aspect de Thrombophlébite cérébrale et de TVC	21	29,16%
AVC ou séquelles d'AVC	2	2,77%

➡ Les localisations préférentielles :

- ❖ TC =11
- ❖ Cortico-sous-corticale=19
- ❖ Moelle=8
- ❖ Cervelet=3
- ❖ Capsulo-thalamique=8



**Figure n° 16 : IRM en coupes sagittales (A), (B) et (C) en hyper signaux T2 flair montrant une lésion de démyélinisation de la substance blanche sus tentorielle (surtout fronto-pariétal), du corps calleux et du Tronc cérébral**



**Figure n° 17 : IRM en différentes coupes axiales montrant une atrophie cortico sous corticale sus et sous tentorielle**

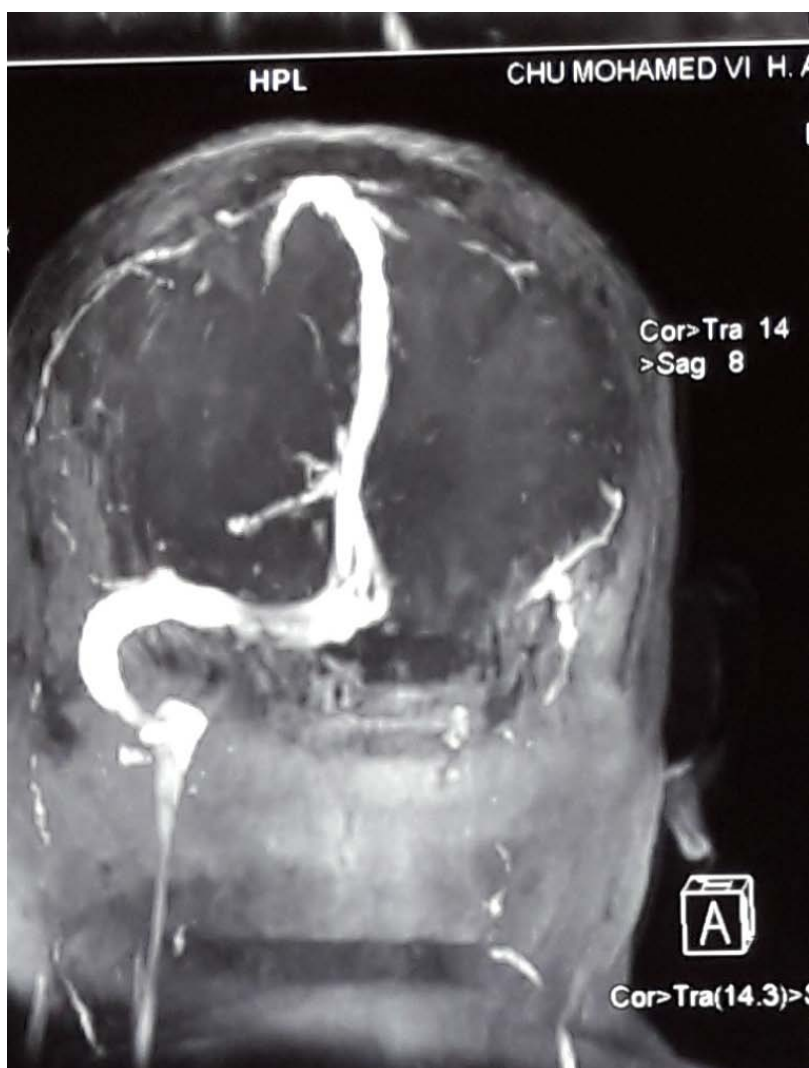


Figure n° 18 : Angio-IRM en 2D TOF, montrant une thrombose du sinus latéral gauche

#### IV. Présentations pseudotumorales :

Dans notre série de 72 cas, on a noté 4 malades présentant un Neuro-Behçet et ayant un aspect pseudo-tumoral à l'IRM.

- A noter que tous nos 4 malades ont eu un tableau brutal bruyant, et inaugural de leur diagnostic de Neuro-Behçet.

Il s'agissait de :

Cas n°1)–Une femme de 52 ans hospitalisée pour impotence fonctionnelle et présentant à l'examen clinique un syndrome tétra pyramidale et atteinte des nerfs crâniens.

Cas n°2)–Un jeune de 29ans admis pour un tableau d HTIC brutal et chez qui, l'IRM a objectivé une lésion pseudotumorale protubérantielle droite.

Cas n°3)–Un enfant de 9ans qui a été admis pour un tableau de déficit brutal de l'hémicorps gauche avec troubles du comportement et atteinte des nerfs crâniens.

Cas n°4)–Un jeune de 25ans, admis pour un tableau de déficit brutal, impotence fonctionnelle et atteinte des nerfs III et VII ; et chez qui l'IRM a décrit : une volumineuse lésion capsulo-thalamique gauche, mal limité, de 40 mm de diamètre, en hyposignal T1 et Hypersignal T2, se rehaussant de façon intense et nodulaire après injection de produit de contraste ;et qui s'étend au pédicule cérébral, au pont et à la lame tectale gauches, et qui exerce un effet de masse sur la ligne médiane, le 3<sup>ème</sup> ventricule et les carrefours ventriculaires homolatéraux.

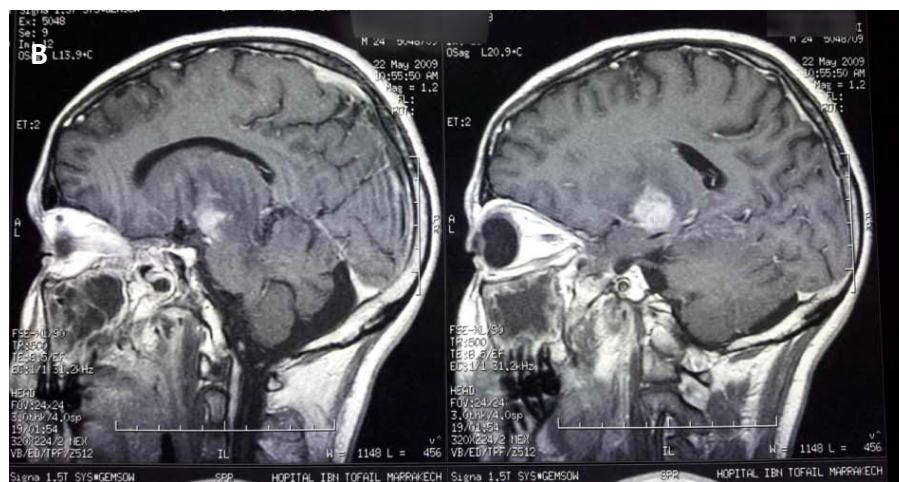
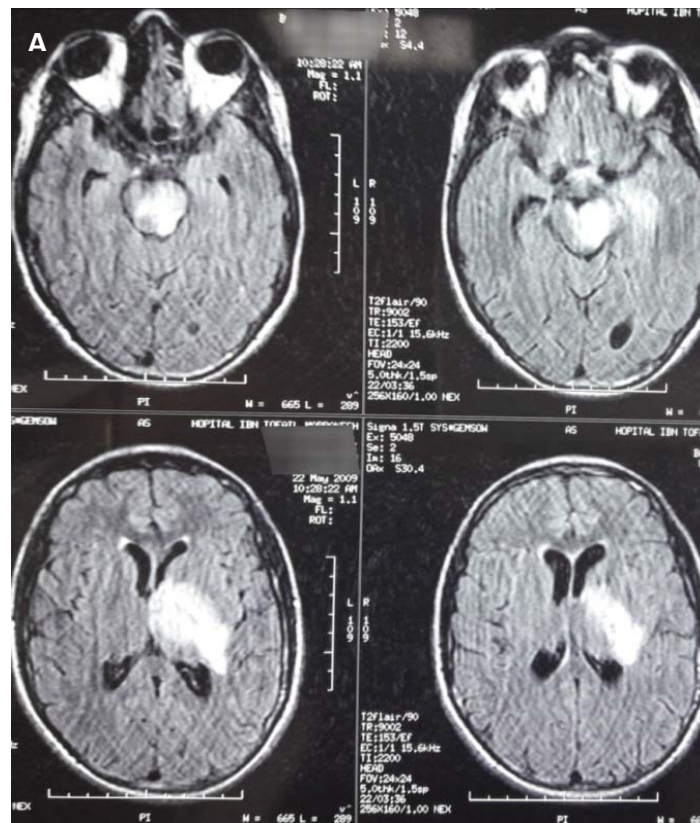
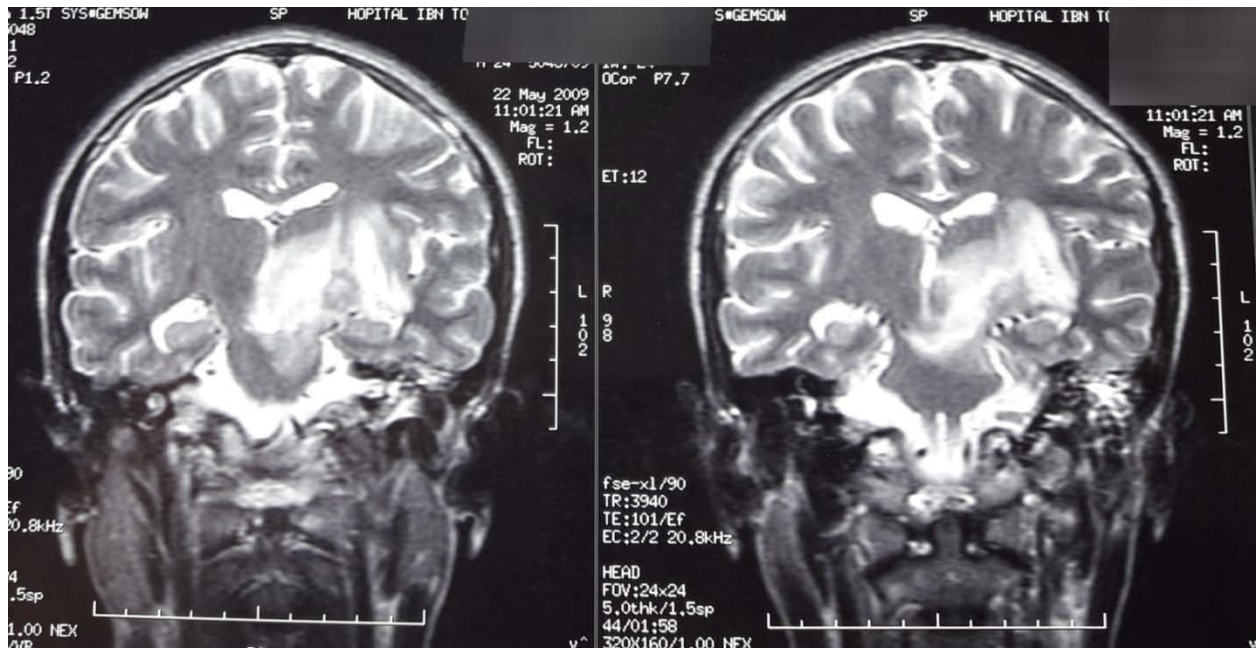
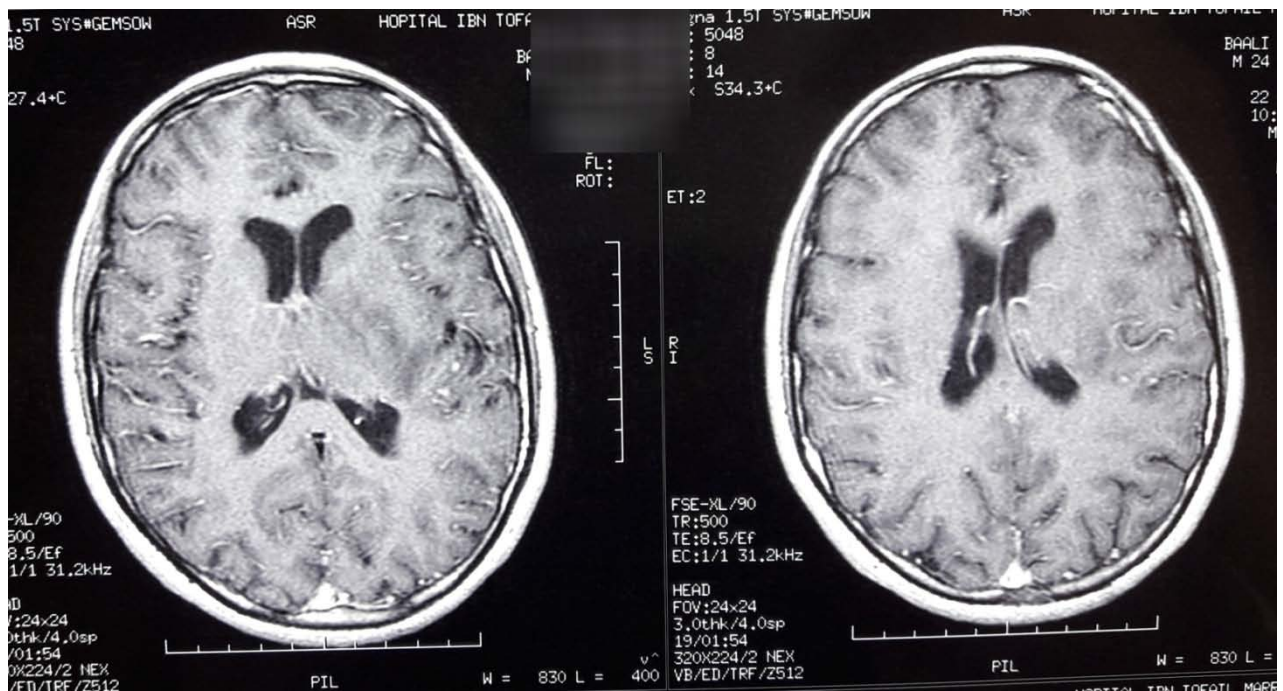


Figure n° 19 : IRM en coupe axiale (A) et sagittale (B) en T2 FLAIR, montrant une volumineuse lésion en hypersignal localisée au niveau capsulo-thalamique gauche (Cas n°4)



**Figure n° 20 : IRM en coupe coronale, montrant une volumineuse lésion en hypersignal T2 localisée au niveau capsulo-thalamique gauche (Cas n°4)**



**Figure n° 21 : IRM en coupe axiale, montrant une lésion en hyposignal T1 localisée au niveau capsulo-thalamique gauche**

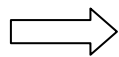
## **V. Traitement :**

Dans notre série, on a principalement utilisé les bolus de **Méthylprednisolone** dans le traitement de la phase aiguë du Neuro-Behçet, relayés par la Corticothérapie orale qui a été administrés chez tous nos malades. Ce traitement a permis une amélioration significative de la symptomatologie dans la majorité des cas.

L'administration **des Immunosuppresseurs** en association avec la corticothérapie, a été réalisée chez 50 malades soit **69,44%** dont 47,22% des cas ont reçu le Cyclophosphamide (l'immunosuppresseur le plus utilisé) ; 18,05% ont été traité par l'Azathioprine, 2 cas ont reçu le Méthotrexate soit 2,77% des cas, et 1 seul cas a été traité par le Chlorambucil.

Le recours à **l'anti coagulation** à base d'Héparine à dose curative relayée par les antivitamines K (AVK) a eu lieu chez **21 malades** présentant une thrombophlébite ou une thrombose veineuse centrale ; soit **29,16%**.

La **Colchicine** a été instaurée chez 70 malades, soit **97,22%** des cas ; pour couvrir les manifestations cutanéomuqueuses, associée à des traitements locaux, bas de contention protecteurs veineux.



2 patients dans notre série ont bénéficié d'un traitement à base de Biothérapie avec : 1 cas qui a été traité par Infliximab, et l'autre cas par Tocilizumab.

### **Indications de la Biothérapie :**

- ❖ **1<sup>er</sup> cas :** Il s'agit d'un homme de 28ans, qui a été suivi au service de médecine interne depuis 2ans pour maladie de Behçet à tropisme cutanéomuqueux. 3ans après, le patient a présenté une symptomatologie oculaire dont l'examen ophtalmologique a révélé une panuvéite bilatérale et dont l'IRM a objectivé une thrombose du sinus transverse gauche, sans retentissement parenchymateux). Le patient a été mis sous colchicine, corticothérapie en bolus et orale, et sous cyclophosphamide.


3 mois plus tard, l'atteinte vasculaire s'est étendue au membre inférieur gauche(TVP), et au niveau pulmonaire : l'Angioscanner était en faveur d'une embolie pulmonaire associé à un

anévrisme de l'artère pulmonaire. Devant l'aggravation de la symptomatologie vasculaire et oculaire et les bilans de contrôle, la décision était de débiter l'INFLIXIMAB. L'évolution était satisfaisante et favorable sur le plan neurologique et oculaire.

- ❖ **2<sup>ème</sup> cas** : C'est un enfant qui a été suivi au service de médecine Interne pour maladie de Behçet, et qui s'est présenté à l'âge de 11 ans, avec une thrombophlébite cérébrale et une Hyalite bilatérale, avec une vascularite bilatérale et cécité de l'œil gauche. l'indication du TOCILIZUMAB était surtout devant l'atteinte oculaire ne répondant pas à l'AZATHIOPRINE.

**Tableau n° XV : Répartition des patients traités par la corticothérapie**

Traitement	Nombre de patients	Pourcentage
Prednisone orale	72	100%
Methyl-prednisolone en IV	54	75%


 Tous les malades sous CTC, ont reçu des traitements adjuvants

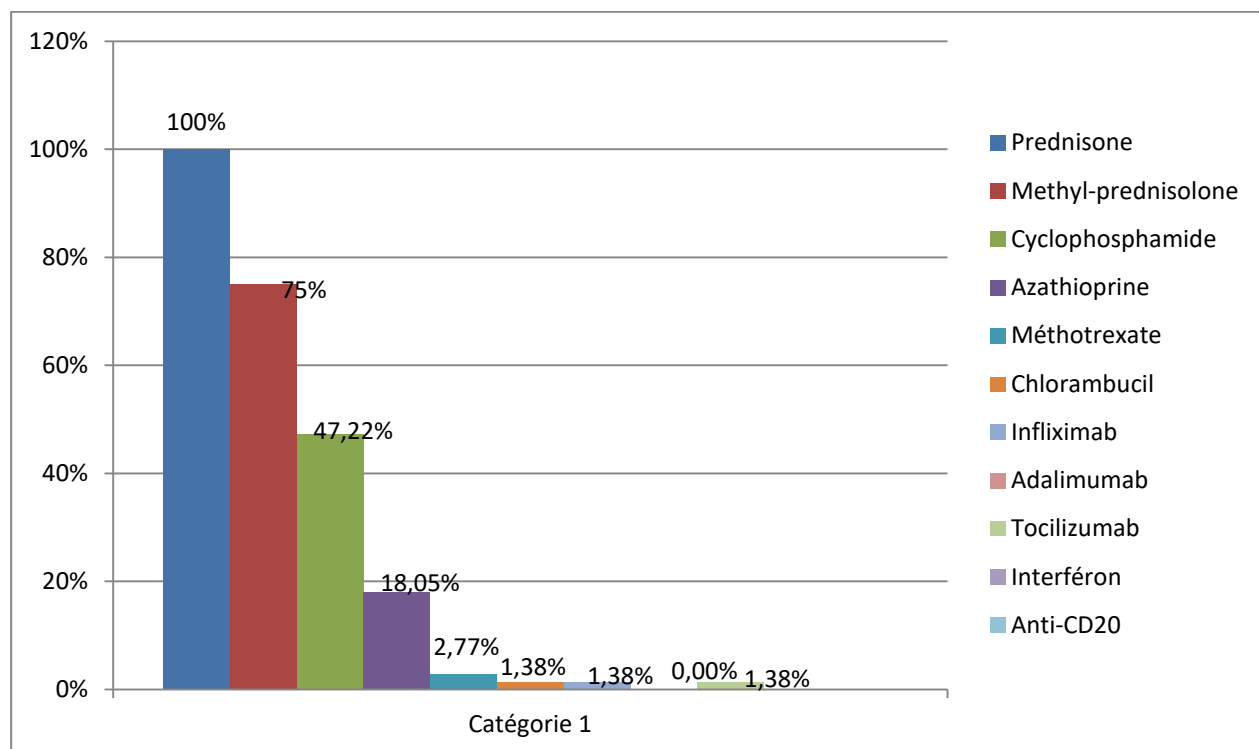
**Tableau n° XVI : Répartition des patients traités par les immunosuppresseurs**

Traitement	Nombre de patients	Pourcentage
Le Cyclophosphamide	34	47,22%
L'Azathioprine (en relais du Cyclophosphamide)	13	18,05%
Le Méthotrexate	02	2,77%
Le Chlorambucil	01	1,38%

**Tableau n° XVII : les molécules de Biothérapie utilisées chez nos patients**

Traitement	Nombre de patients	Pourcentage
Infliximab	01	1,38%
Adalimumab	00	00%
Tocilizumab	01	1,38%
Interferon	00	00%
Anti-CD20	00	00%

 Tous les patients qui ont été candidats à un traitement Immunosuppresseur ou à la Biothérapie ont bénéficié d'un bilan Près-Bolus complet.



**Figure n° 22: Les différentes modalités thérapeutiques**

## VI. Évolution :

L'évolution était **favorable** avec amélioration des symptômes neurologiques chez 34 patients (**47,22%**), dont 2 patients ont présenté une rémission clinique complète, avec nettoyage radiologique de leurs lésions initiales, à l'IRM de contrôle.

La stabilité et l'évolution stationnaire était décrite chez 15 patients, dont **7 cas avaient une atteinte méningoparenchymateuse.**

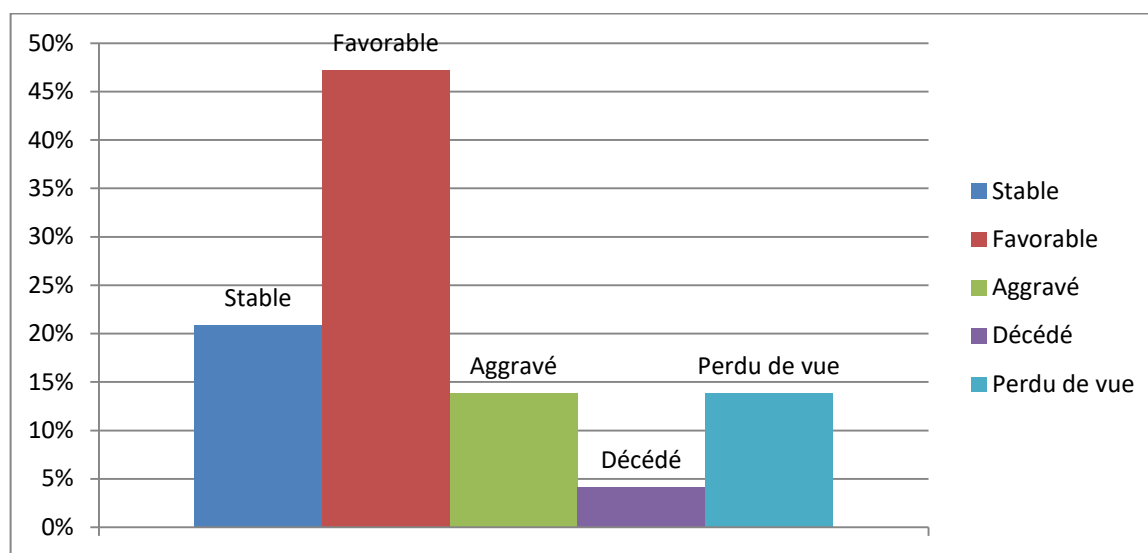
L'aggravation était noté chez **10 patients ayant un Neuro-Behçet**, soit 13,88% : 4 cas ont présenté des récives avec résistance aux traitements ; 6 cas ont présenté une extension des lésions radiologiques à l'IRM de contrôle.

Dans notre série on a eu **3 cas de décès, et qui avaient tous une atteinte méningoparenchymateuse.**

10 patients ont été perdus de vue. (Tableau n° XVIII, Figure n° 23).

**Tableau n° XVIII : Évolution neurologique chez nos patients**

Evolution	Nombre de patients	Pourcentage
Favorable	34	47,22%
Stable	15	20,83%
Aggravé	10	13,88%
Décédé	3	4,16%
Perdu de vue	10	13,88%
Total	72	100%



**Figure n° 23 : Évolution**



---

*DISCUSSION*



---

ETUDE THEORIQUE ET LES DONNEES  
DE LA LITTERATURE:

## I. Définition :

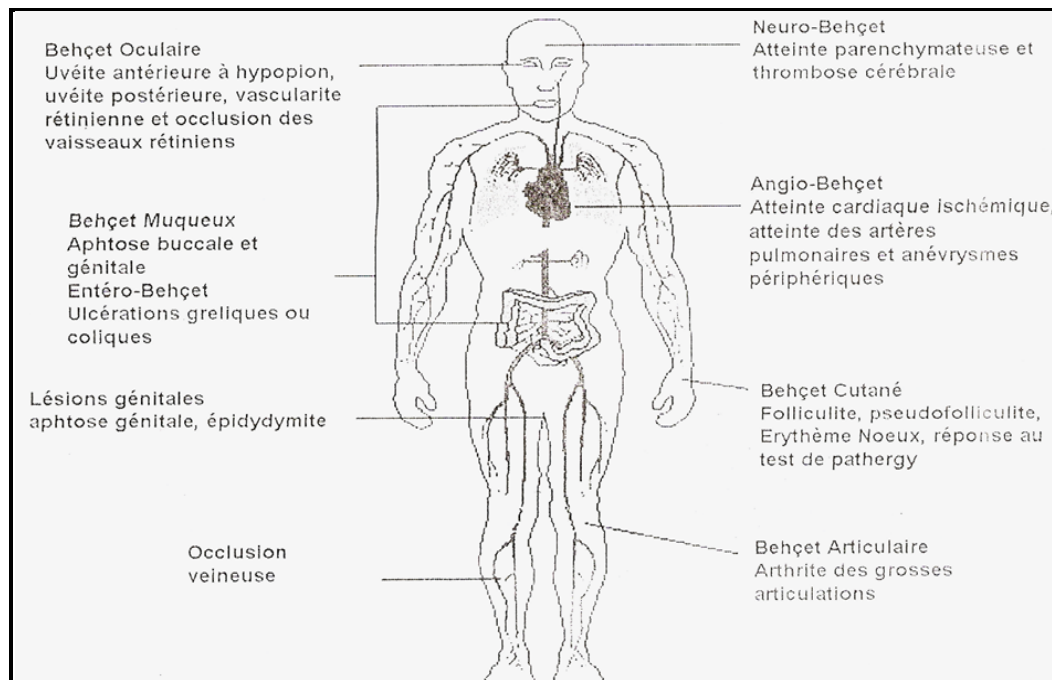
C'est une maladie inflammatoire chronique d'origine inconnue, à manifestations multi-systémiques polymorphes.

Son diagnostic est sûrement clinique en raison de l'absence de signe spécifique permettant de la reconnaître, elle repose sur des critères universels constamment réévalués, notamment ceux proposés par le groupe international d'étude de la MB [1], et plus récemment en 2013, ceux de l'« International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet disease » [2].

Elle peut concerner quasiment tous les organes, et est actuellement classée au sein des vascularites primitives non nécrosantes [3, 4].

Elle évolue de façon chronique et récidivante par alternance de poussées imprévisibles entrecoupées de remissions associant : des signes muqueux (aphtes buccaux, génitaux), et cutanés (folliculites nécrotiques, érythème noueux) ; avec des manifestations systémiques : notamment oculaires, vasculaires, digestives et *Neurologique*.

Le Neuro-Behçet qui est une complication assez grave de cette pathologie multi-systémique, se définit comme l'ensemble des signes ou des symptômes neurologiques, avec des résultats neuropathologiques caractéristiques, confirmé généralement par des examens para-cliniques. C'est le résultat direct cette vascularite, et ne correspond à aucune autre affection médicale, neurologique ou psychiatrique autre que la maladie de Behçet.



**Figure n° 24 : Image illustrant l'ensemble des atteintes au cours de la maladie de Behçet**

## **II. Historique :**

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

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

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

- Zhong Jing Zhang (médecin japonais) : IIème siècle avant JC, avait une description de la maladie similaire à celle d'Hippocrate nommée « Hu Huo Bing ».

- Janin : 1772 à Lyon, a présenté un cas d'atteinte oculaire récurrente chez un homme.
- GILBERT : En 1920, a avancé le terme d'« iridocyclite septique » et donne à ce syndrome le nom d' « ophtalmie lente ».
- En 1923, LIPSCHUTZ l'a décrit comme « Ulcère aigu de la vulve », et SHIGETA en 1924 a rapporté la première observation Japonaise.
- Kummer : 1930 a évoqué la notion d'aphtose chronique récidivante.
- En 1931, ADAMANTIADIS, (ophtalmologue grec), et Dascalipoulos ont insisté sur le caractère fébrile de la maladie qui associe : iritis à hypopion, ulcérations buccogénitales, phlébite et hydarthrose bilatérale des deux genoux [5,6].
- En 1937, un professeur de dermatologie turc, Hulusi Behçet (figure 1), a individualisé une entité associant une aphtose buccale, une aphtose génitale et une inflammation oculaire à type d'uvéite à hypopion, entité qui a porté son nom, et a émis l'hypothèse d'une étiologie virale [7, 8].
- Jensen : 1940 utilise pour la première fois le terme de syndrome de Behçet chez une patiente présentant une aphtose bipolaire avec des lésions cutanées et des ulcérations hémorragiques coliques. Il est le premier à ajouter le test de Pathergy comme critère diagnostique.
- Tournaire : 1941 et 1955 : a étudié la notion d'aphtose uni ou bipolaire, avec une hypothèse virale.
- 1966 à Rome : a eu lieu le 1er symposium qui étudie l'aspect clinique et anatomopathologique des manifestations cutané-muqueuses, oculaires et neurologiques.
- 1977 à Istanbul : a eu lieu le 2ème symposium qui étudie les manifestations articulaires et les antigènes d'histocompatibilité type I.
- 1985 à Tokyo : l'étude portait sur l'apport de l'immunité cellulaire et humorale en matière d'étiopathogénie de la maladie.

- 1987 à Londres : la recherche s'est focalisée sur le rôle étiopathogénique des antigènes HLA type II et de quelques virus.
- 1988 à Istanbul : une mise au point a été faite sur les manifestations veineuses et artérielles de la maladie.
- Le cinquième symposium (Rochester 1989) a été marqué par la présentation et la discussion de critères de diagnostic et de classification proposés par International Study Group of Behçet Disease (ISG) [1].
- 1990 à Paris : Elaboration des critères diagnostique de « l'international Study group for Behçet disease»
- 1993 : a eu lieu le 6ème symposium (Paris 1993) pour étudier les aspects pédiatriques de la maladie de Behçet. Au cours de cette conférence, les critères de Davatchi et al ainsi que les nouveautés thérapeutiques dont l'interféron ont été avancés.
- 1997 : année du 7ème congrès international de la maladie, où les recherches étaient focalisées sur l'atteinte articulaire et spécifiquement la maladie de Behçet et les spondylarthropathies.
- 1998 : a eu lieu le 8ème congrès international de la maladie où Silman a soulevé l'intérêt des critères diagnostiques pour les études et essais cliniques. Les recherches ont surtout porté sur l'immunopathogénie de la maladie.
- Mai 2000 à Séoul : 9ème conférence internationale de la maladie de Behçet. Zouboulis a mis l'accent sur l'étiopathogénie et le rôle des chémokines surtout l'IL8. [5, 8, 1, 9,10]
- Les recommandations de l'EULAR ont été présentées lors de la 13ème conférence internationale sur la maladie de Behçet qui a eu lieu en Mai 2008 en Autriche.

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 ses manifestations sont toujours en cours d'investigation.



Figure n° 25 : Pr. Hulusi Behçet

### III. Epidémiologie :

#### 1. La maladie de Behçet :

##### 1.1. Prévalence et distribution géographique :

La MB est une affection ubiquitaire, observée avec prédilection dans les pays des deux rives de la Méditerranée, en Turquie, au Moyen et en Extrême Orient et au Japon [11,12]. Sa répartition retrace l'itinéraire de la « route de la soie », qui s'étend depuis le bassin Méditerranéen jusqu'en Extrême-Orient, avec des pôles de fréquence aux extrémités, à l'ouest (Tunisie, Turquie, Grèce, Égypte, Liban, Iran, Irak) et à l'est (Corée, Chine, nord du Japon) de cet axe[11,12].Ce qui a valu à la maladie le nom de « la maladie de la route de la soie » par Ohno [13].

Au Maroc : Les différentes séries étudiées tendent à montrer l'origine côtière des malades: retrouvée dans 60 à 64% des cas [14], dans la série de Filali Ansary [15], la répartition géographique ne semble pas revêtir de caractère particulier, elle est plus fréquente dans les régions où la densité de la population est importante.

Schématiquement, on peut identifier 4 principales zones de fréquence de la MB (Fig. 1). En Turquie, la prévalence de la MB a été estimée à 19,6 à 420/100 000 habitants [16–17] avec notamment 2 estimations de, respectivement, 370 et 420/100 000 qui suggèrent que la fréquence de la MB en Turquie est très largement supérieure à celle observée dans d'autres pays.

Pour les autres pays d'Asie, les estimations suggèrent une prévalence entre 2,1 et 19,5[18–19].En Europe se dégage un gradient de fréquence Sud–Nord décroissant avec des taux de prévalence rapportés de 1,5 à 15,9/100 000 pour le Portugal, l'Espagne, l'Italie et la France [20–21], contrairement à des taux de 0,3 à 4,9/100 000 en Suède, au Royaume–Uni ou en Allemagne [22–23].

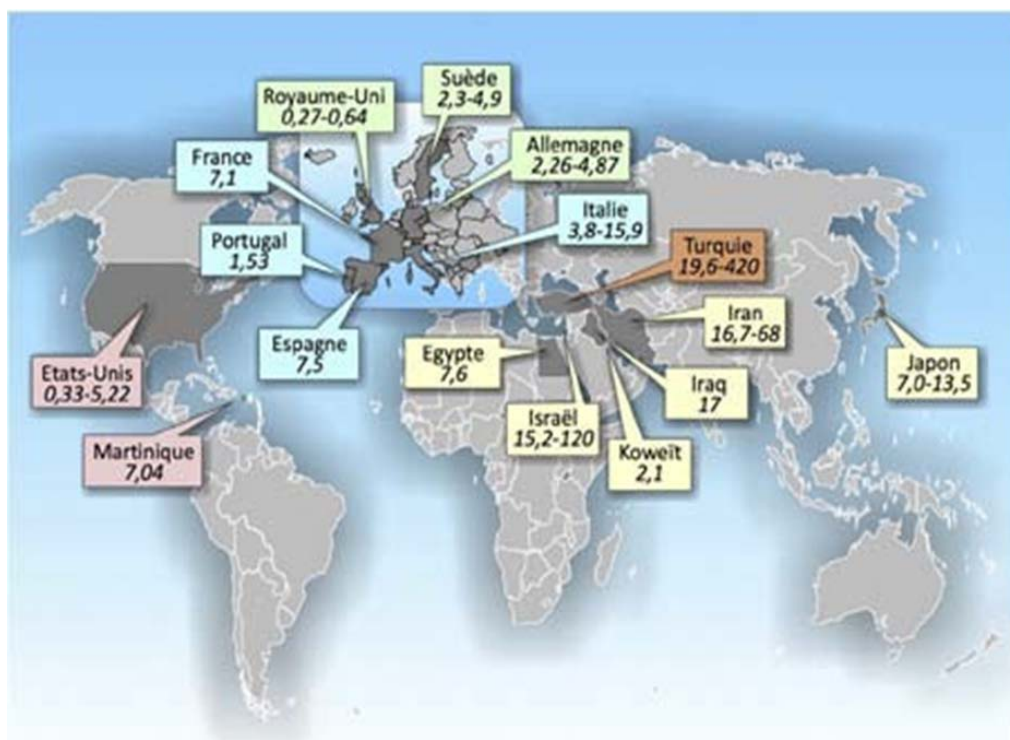
Peu de données permettent d'inférer sur la fréquence de survenue de la MB dans d'autres régions du monde. En Amérique du Nord, la prévalence de la MB a été récemment estimée à 5,2

## Les manifestations neurologiques de la maladie de Behçet.

cas/100 000 pour le comté d'Olmstead dans le Minnesota [24]. En Martinique, une étude récente a estimé la prévalence de la MB à 7,0/100 000 [25]. La survenue de la MB dans des populations d'Afrique sub-saharienne n'a pas fait l'objet d'étude épidémiologique spécifique mais a été rapportée dans de petites séries de cas [26–27] et observée dans une population multiethnique française [28]. Une série de cas du Brésil indique que la MB est également observée en Amérique du Sud [29].

Au Maghreb, elle est de 110 cas/100000 habitants en Tunisie [30] et reste aussi fréquente au Maroc [31].

Il est aujourd'hui clair que le bassin de population touché par la MB est bien plus étendu que celui délimité par la route de la soie. À notre connaissance, aucune donnée ne permet aujourd'hui de dire si la prévalence de la MB est influencée par une habitation en zone rurale ou urbaine.



**Figure n° 26 : Répartition de la prévalence de la MB dans le monde [32]**

**1.2. Incidence :**

A l'inverse des études de prévalence, les seules études ayant estimé les taux d'incidence annuelle de la MB ont abouti à des chiffres très proches compris entre 0,20 et 0,80/100 000 habitants (Tableau n° XIX) [33, 34, 35, 36, 37, 38]. Il faut néanmoins rester prudent et le petit nombre de ces études permet difficilement de formuler des hypothèses quant à la répartition de la MB dans l'espace et dans le temps.

**Tableau n° XIX : Taux d'incidence annuelle (pour 100000habitants) de la MB. Les études sont triées par ordre chronologique de publication**

Références	Année de publication	Période d'étude	Méthode d'étude	Pays d'étude	Critères de classification	Nombre de cas	incidence
Nakae et al [39]	1993	1990	Recensement (multiples sources)	Japon	JBDRC 1987	925	0.75
Gonzalez-gay et al [38]	2000	1988-1997	Recensement (source unique)	Espagne	ISG	16	0.66
Ambresin et al [37]	2002	1990-1998	Recensement (source unique)	NR	JBDRC 1987	35	0.65
Salvarany et al [33]	2007	1988-2004	Recensement (multiples sources)	Italie	ISG	18	0.24
Calamia et al [24]	2009	1960-2005	Recensement (registres)	Etats-Unis	Spécifiques de l'étude	13	0.38
Deligny et al [25]	2012	1997-2011	Recensement (multiples sources)	France	ISG	36	0.72
Mohammed et al [34]	2013	1997-2011	Recensement (source unique)	Suède	ISG	20	0.20

ISG : Critères de « l'international study group » ; JBDRC : critères du « Japanese Behçet's disease research committee » ; NR : non renseigné.

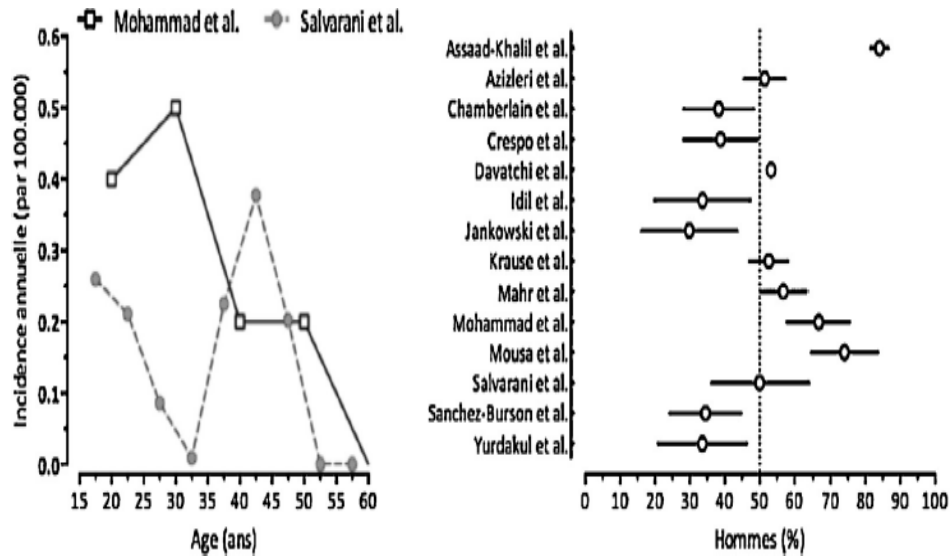
**1.3. Caractéristiques démographiques :**

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

Les quelques études qui ont produit des taux d'incidences spécifiques par groupes d'âge, montrent des incidences relativement stables pour les âges entre 15 et 49 ans [33] ou 15 et 54 ans (Fig. n°27) [34] Au-delà de cette tranche d'âge, la survenue d'une MB semble exceptionnelle, voire nulle. Même si ces chiffres sont à interpréter avec prudence en raison de la difficulté de définir le début d'une MB. Des MB infantiles, définies par un âge de moins de 16ans lors du diagnostic, ont été décrites [40,41]. Bien qu'il n'y ait pas de données épidémiologiques fiables, la survenue d'une MB dans l'enfance doit être considérée comme beaucoup plus rare qu'à l'âge adulte.

Le sex-ratio dans la MB est difficile à étudier et reste un sujet de controverse. Les hommes et les femmes étant prédisposés à des manifestations différentes de la MB [42,43], la proportion d'hommes et de femmes diffère dans les séries selon les spécialités qui les publient. Les données d'études de population montrent une répartition hommes-femmes assez équilibrée (Fig. n° 27) et les rares études ayant estimé l'incidence de la MB spécifique en fonction du sexe ne suggèrent pas d'inégalité claire dans l'incidence de la MB chez l'homme ou la femme [33, 34, 35].

Aujourd'hui, il faut considérer que les facteurs liés à des différences de comportement entre hommes et femmes, aux facteurs hormonaux ou aux chromosomes sexuels ne jouent pas un rôle important dans le développement d'une MB. En revanche, il y a des arguments pour penser que les MB masculines sont volontiers plus sévères [44,45].



**Figure n° 27 : Incidence annuelle (pour 100 000 habitants) de la maladie de Behçet (MB) en fonction de l'âge (gauche) et sex-ratio (hommes/femmes) de la MB observé dans des études de population (droite). Les sex-ratios sont montrés avec leurs estimations ponctuelles et intervalles de confiance (calculés selon la loi binomiale).**

#### 1.4. Prédisposition familiale :

La prédisposition familiale est l'un des principaux traits épidémiologiques de la maladie de Behçet. En effet, elle est plus fréquente chez les familles d'origine coréennes que d'origine japonaise et chinoises. De la même façon, les patients d'origines arabe, israélienne, et turque présentent une fréquence plus élevée des cas familiaux que les patients européens [46].

## 2. Le Neuro-Behçet :

### 2.1. Fréquence :

La fréquence de l'atteinte neurologique au cours de la maladie de Behçet varie de 2 à 44% selon la population étudiée. L'atteinte neurologique semble nettement plus fréquente dans les séries du Moyen-Orient et des pays méditerranéens, (13-44 %) [47, 48, 49] par rapport aux séries turques et asiatiques (2-11%) [50, 52].

**2.2. Sexe :**

Les manifestations neurologiques de la maladie de Behçet sont plus fréquemment retrouvées chez les hommes par rapport aux femmes, cette prédominance masculine dans le Neuro-Behçet est plus marquée que la prédominance masculine dans la maladie de Behçet en général [51, 53].

**2.3. Age :**

L'âge moyen de l'atteinte neurologique au cours de la maladie de Behçet, est entre 32 et 36 ans [51, 54, 55], sauf les séries du Moyen-Orient où l'âge est nettement inférieur (22-29ans) [55].

**2.4. Etude anatomo-pathologique :**

L'étude du parenchyme du système nerveux central chez des patients suivie pour maladie de Behçet a montré une infiltration inflammatoire péri vasculaire riche en lymphocytes, en polynucléaires neutrophiles [56-58] et rarement par les éosinophiles [62]. Il y a aussi des foyers de démyélinisations avec vascularite [56, 60], une nécrose multifocale [58, 59, 60], et/ ou une gliose [58, 60]. Le site le plus commun à ces modifications histologique est le tronc cérébral et les noyaux gris de la base [56, 56, 59]. Mais d'autres foyers peuvent être touchés [62, 56,60].

Les manifestations neurologiques peuvent se présenter sans aphtose bucco- génitale, et le diagnostic sera posé seulement à l'autopsie [61, 57].

## IV. Etiopathogénie :

L'étiologie de la MB reste inconnue et les mécanismes physiopathologiques ne sont pas clairement élucidés. C'est une pathologie multifactorielle qui résulte vraisemblablement de l'intervention de facteurs environnementaux (infectieux : herpès virus, streptocoque ; toxiques ; hormones....) chez les sujets génétiquement prédisposés comme en témoigne la fréquence de l'Ag HLA 51, l'existence de formes familiales et l'hypersensibilité au traumatisme [63,64].

### 1. Terrain génétique :

L'existence de formes familiales et la prédominance de la maladie dans le bassin méditerranéen ont suggéré l'existence d'une susceptibilité génétique [65].

#### ➤ Gènes HLA et gènes proches du locus HLA :

##### 1.1. MB et HLAB51 :

L'association de la MB au type HLA-B51 a été décrite, pour la première fois en 1982, par Ohno [65,66] dans la population japonaise.

L'antigène HLA-B51 était présent chez 57 % des patients alors qu'il n'était retrouvé que dans 16 % de la population générale ( $P < 0,001$ ). Cette association a été confirmée depuis dans de nombreuses autres populations d'origine géographique et ethnique différentes (française, anglaise, italienne, grecque, turque, tunisienne, israélienne, iranienne, saoudienne, koweïtienne, chinoise, coréenne, taïwanaise et mexicaine) [65, 68].

L'antigène HLA-B51 serait plus fréquent chez les malades ayant une uvéite postérieure, une atteinte du système nerveux central ou une thrombophlébite [65, 67]. Ces associations phénotype génotype sont toutefois controversées car elles varient en fonction de l'origine ethnique des patients, de l'activité de la maladie. Dans notre série, quatre patients chez eux une poussée d'œdème cérébrale a été notée, une corticothérapie par voie IVD a été donnée. Et du type de l'étude. Le fait que la maladie de Behçet soit associée au même allèle HLA dans les différentes ethnies étudiées est en faveur d'une hypothèse séduisante selon laquelle cette

maladie se serait développée dans les pays du pourtour méditerranéen et à travers l'Asie jusqu'au Japon, suivant la route de la soie qu'empruntaient les tribus nomades ou turques porteuses de l'antigène B51, qui auraient ainsi diffusé la maladie (effet fondateur) [65, 68].

L'Ag HLA B51 joue un rôle potentiel dans le dysfonctionnement des neutrophiles observé au cours de la maladie de Behçet mais on souligne le fait que sa présence est un facteur insuffisant pour expliquer la prédisposition à la MB puisqu'une population HLAB51 ne fera pas forcément une MB et toutes les MB authentiques n'ont pas tout un type HLAB51.

**1.2. Autre molécules HLAB :**

D'autres molécules HLA-B ont été possiblement impliquées dans la susceptibilité génétique à la LT. La fréquence du HLA-B5701 était significativement augmentée dans une étude anglaise portant sur des patients caucasiens [65, 70]. Dans une étude marocaine, l'allèle HLA-B51 était plus fréquemment retrouvé chez les femmes, et chez les hommes avec un début de tardif de la maladie [65, 71]. 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 MB avec l'allèle HLA-B\*2702 [65, 72].

**1.3. Gènes proches de HLAB :**

D'autres molécules HLA-B ont été possiblement impliquées dans la susceptibilité génétique à la LT. La fréquence du HLA-B5701 était significativement augmentée dans une étude anglaise portant sur des patients caucasiens [65, 70]. Dans une étude marocaine, l'allèle HLA-B15 était plus fréquemment retrouvé chez les femmes, et chez les hommes avec un début de tardif de la maladie [65, 71]. 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 MB avec l'allèle HLA-B\*2702 [65, 72].

**1.4. Autres gènes :**

- Gène du TNF : le TNFalpha est une des cytotoxines majeures de la maladie de Behçet[65, 75].

- 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 MB pourrait appartenir au groupe des maladies auto-inflammatoires [65, 76]. Plusieurs études ont montré que la présence de mutations de MEFV, en particulier M694V, était un marqueur de susceptibilité des manifestations vasculaires de la MB [65, 77,78]. -Gènes du récepteur du TNF : Deux gènes, TNFRS1A et TNFRS1B codent es récepteurs du TNF. Dans une étude de 74 patients européens non apparentés atteints de MB, nous avons montré qu'il existait une sur prévalence de la mutation R92Q du gène TNFRS1A qui était associée à un risque de thrombose veineuse périphérique [65, 79].
- Gènes de l'IL1 : Les gènes de l'IL1 (IL-1A et IL-1 B) sont situés sur le chromosome 2 à proximité l'un de l'autre. L'IL1 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 MB [65, 80].
- Gène ICAM : La molécule ICAM est une glycoprotéine de surface qui appartient à la superfamille des immunoglobulines. C'est une molécule d'adhérence intercellulaire. Une association faible mais significative a été trouvée entre la MB et la présence de l'allèle ICAM- 1 E469 chez des populations palestiniennes, jordaniennes et italiennes [65, 82, 83, 81,84].

## **2. Facteurs environnementaux :**

### **2.1. Infection virale :**

Dès 1937, Behçet avait mis en évidence des inclusions intra- et extranucléaires dans les frottis d'aphtes et d'hypopion suggérant une origine virale. Plusieurs virus de la famille Herpès ont été incriminés dans la genèse des lésions muqueuses de la MB : herpes simplex virus 1,[65, 85,86],cytomégalovirus [65, 87], virus d'Epstein-Barr [65, 88] et virus de la varicelle [65, 89].

Cependant, l'absence d'efficacité des thérapeutiques anti herpès sur l'évolutivité de la maladie rend cette hypothèse peu plausible.

### **2.2. Infections streptococciques :**

La présence constante des aphtes buccaux au cours de la MB a suggéré que la flore microbienne orale, notamment streptococcique, pouvait être impliquée dans la pathogénie de la maladie. L'incidence de la maladie semble plus élevée chez des sujets ayant une hygiène buccale déficiente et de nombreuses caries [65, 90]. Ceci a amené certaines équipes à traiter les patients par de la pénicilline et des améliorations ont également été rapportées après un traitement antistreptococcique mais ceci reste controversé [65, 91].

En fait, on peut concevoir la MB comme une réaction différée à une infection, que celle-ci favorise la maladie ou serve de « starter » comme dans d'autres pathologies réactionnelles et notamment rhumatismales [92].

## **3. Anomalies de la réponse inflammatoire :**

### **3.1. Rôle des protéines du choc thermique :**

Les protéines du choc thermique (en anglais heat shock proteins : HSP), spécialement celles de 60 et 65 kDa, sont des antigènes candidats potentiels comme initiateurs de l'apparition de la MB ou des poussées [93, 94, 95, 96,97].

Les HSP jouent le rôle de protéines transporteuses pour les autres protéines intracellulaires quand la cellule est soumise à des conditions de stress comme l'infection, l'hypoxie, les traumatismes, les irradiations par les UV et les drogues toxiques [98, 99, 100,101, 102, 103, 104].

L'hypothèse du rôle des HSP dans la physiopathologie de la MB pose un problème qui est celui de la sélectivité des tissus. En effet, les molécules HSP sont exprimées par tous les tissus dans des conditions de stress, alors que la MB 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 [65].

### **3.2. Rôle du NO :**

L'oxyde nitrique (NO) est produit à partir de L'arginine par le nitrite oxyde synthétase endothéliale (ENOS), qui est exprimée à la surface des cellules endothéliales.

Le NO est un médiateur important impliqué dans l'inflammation de l'uvéa [105]. Une augmentation des concentrations de NO a été rapportée au cours de la MB, dans le sérum [106], les érythrocytes [107] le liquide synovial [108] et l'humeur aqueuse [109].

## **4. Anomalies de l'immunité :**

### **4.1. L'immunité non spécifique :**

La réponse initiale de la réaction Pathergique est médiée par les monocytes et les neutrophiles, avec une accumulation rapide de 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 (LT, 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 $\alpha$ , GMCSF et IL-8, capables d'attirer et d'activer les polynucléaires au sein des tissus [110, 111].

Les neutrophiles des patients atteints de MB expriment des récepteurs d'activation, des protéines d'adhésion, des récepteurs de chimiokine (CXCR2), produisent des radicaux libres en excès et ont une activité phagocytaire accrue. Les LT participent également au recrutement et à l'activation des Neutrophiles au sein des lésions [112, 113].

La présence du HLA-B51 prédisposerait les patients à l'hyperactivité des polynucléaires par un mécanisme qui n'est pas encore élucidé. Les patients porteurs du HLA-B51 et les souris exprimant le transgène HLA-B51 ont une hyper activation des polynucléaires neutrophiles [114].

L'hyperproduction de NO favorise également l'activation des polynucléaires neutrophiles. Cette hyperactivité est, en effet, diminuée en présence d'inhibiteurs de la production de NO [115].

**4.2. Rôle des lymphocytes T :**

Les lymphocytes circulants des sujets qui ont une MB ou une aphtose buccale isolée possèdent un effet cytotoxique sur les cultures de cellules épithéliales de la muqueuse buccale autologue et homologue [116, 117, 118].

Ces faits prouvent que dans la MB, il y a une lymphotoxicité directe contre les cellules épithéliales propres. Le test de transformation lymphoblastique à la salive autologue est plus fréquemment positif dans la maladie de Behçet que dans les autres pathologies rhumatismales [116]. D'ailleurs, la salive présente quelques anomalies puisque l'Ig A salivaire serait augmentée et la pièce salivaire sécrétoire libre absente [116].

**4.3. L'immunité humorale :**

Bien que le nombre de lymphocytes B de patients atteints de MB soit normal, plusieurs arguments suggèrent que l'immunité humorale participe à la physiopathologie de la MB.

Les lymphocytes B des patients avec MB expriment des niveaux élevés de marqueurs d'activation tels que le CD13, CD33, CD80 et CD45RO [119]. L'analyse des mutations somatiques des gènes des immunoglobulines effectuée sur les LB isolés du liquide articulaire d'un patient avec une arthrite de la MB a montré qu'il existait un taux élevé de mutations somatiques suggérant que la réponse B se faisait par expansion clonale des LB sous pression d'un antigène [124]. Des anticorps anti cellules endothéliales ont été retrouvés au cours de la MB [125]. Leur présence est associée à l'existence d'une atteinte ophtalmologique active ou de lésions de thrombose vasculaire aiguës. 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 [120]. Il s'agit d'une protéine nommée  $\alpha$ -enolase qui intervient dans la fibrinolyse. Des anticorps anti- $\alpha$ -enolase ont également été retrouvés chez des malades ayant une autre pathologie inflammatoire, mais la présence d'IgM paraît spécifique de la MB.

L'alpha-tropomyosine est un antigène reconnu par les immunoglobulines des patients atteints de MB [121]. Des anticorps anti-alphatropomyosine ont été détectés chez un quart des patients avec une uvéite postérieure de la MB [122].

#### **4.4. Facteur hormonal :**

L'intervention de nombreuses hormones dans la réponse immunitaire, l'âge et le sexe qui modulent l'expression de la maladie de Behçet sont autant d'indices qui laissent supposer que les facteurs hormonaux interviennent dans sa pathogénie [116].

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 [116].

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 8<sup>ème</sup> semaine de vie [123].

## **V. Physiopathologie :**

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

Un agent infectieux bactérien pourrait déclencher la maladie par une réponse anormale des cellules T vis-à-vis des HSP (heat shock proteins) bactériennes provoquant secondairement, par réactivité croisée, la prolifération de cellules T auto-réactives vis-à-vis des HSP humaines.

Différents agents infectieux ont été étudiés, et il en ressort que *Streptococcus sanguis* serait l'agent pathogène le plus incriminé. Récemment, il a été démontré un déséquilibre des lymphocytes T consistant en l'expansion des Th1 et Th17 et une diminution des lymphocytes T régulateurs (Treg). Les cytokines de type IL-17, IL-23 et IL-21 jouent un rôle déterminant. Les principales cellules impliquées dans l'inflammation au cours de la MB sont les polynucléaires neutrophiles, les lymphocytes T CD4+ et les cellules cytotoxiques.

Enfin, il a été clairement établi qu'une dysfonction de la cellule endothéliale joue un rôle dans la MB. Les progrès réalisés dans la compréhension de la physiopathologie de la MB seront certainement à l'origine de développement de nouvelles thérapeutiques plus efficaces que les traitements disponibles [126].

## **VI. Critères de classification et diagnostic positif :**

En l'absence de marqueur biologique fiable, la MB est définie par des critères cliniques. Quinze types de classifications différentes ont été proposés mais à partir des années 1990 les critères de l'International Study Group [1] 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 (Tableau n° XX).

Une étude ayant comparé de façon exhaustive les différents critères a montré une variabilité de leurs caractéristiques intrinsèques avec une sensibilité et une spécificité d'au moins 80% [2]. 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.

Il est donc probable que dans le cadre d'études épidémiologiques, l'utilisation d'un système de classification plutôt que d'un autre entraîne des variations seulement marginales.

Malgré cela, il faut tendre vers une harmonisation et les nouveaux critères internationaux de classification de la maladie de Behçet proposés en 2013 [2] peuvent laisser espérer une universalisation des outils de classification.

**Tableau n° XX : Caractéristiques de 5 systèmes de classification de la MB (1, 2, 127,128)**

Variables	Mason et Barnes	O'Duffy	JBDRC 1974	JBDRC 1987	International Study group	International criteria for Behçet's disease
Année de publication	1969	1974	1974	1987	1990	2013
Elements de classification						
Aphthose buccale AB	Majeur	Majeur	Majeur	Majeur	obligatoire	2 points
Aphthose génitale	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
Pathérgy test +					Facultatif	1 point
Atteinte articulaire	Mineur	Majeur	Mineur	Mineur		
Atteinte vasculaire			Mineur	Mineur		1 point
thrombophlébite	Mineur					
Atteinte cardio-vasculaire	Mineur					
Atteinte neurologique	Mineur	Majeur	Mineur	Mineur		1 point
Atteinte digestive	Mineur		Mineur	Mineur		
Orchi-épididymite			Mineur	Mineur		
Histoire familiale	Mineur					
Conditions de remplissage des critères	3 items majeurs ; 2itèms majeurs et 2 mineurs	-Forme complète : AB ou AG et 2 items majeurs -forme incomplète : AB et un autre item majeur ; AG et un autre item majeur	-Forme complète : 4itèms majeurs -forme incomplète : 3itèms majeurs ; atteinteoculaire et un autre itèm majeur	-Forme complète : 4itèms majeurs -forme incomplète : 3itèms majeurs ; 2 itèms majeurs et 2itèms mineurs ; atteinte oculaire et un autre itèm majeur ; 2 itèms mineurs	AB et au moins un item facultatif	Au moins 4 points


JBDRC: Japanese Behçet's Disease Classification

## VII. Etude clinique des manifestations neurologiques de la MB :

Le premier cas de maladie de Behçet avec atteinte neurologique fut observé par Knappen 1941, et la première observation anatomopathologique fut décrite en 1944 par Berlin [129]; la dénomination « Neuro6Behçet » fut proposée en 1954 par Cavara et D'Ermo [130]. L'atteinte neurologique de la maladie, observée dans près de 20 % des cas, n'est pas nécessaire au diagnostic mais fait toute sa gravité en raison des séquelles fonctionnelles [131,132].

Les manifestations neurologiques de la maladie de Behçet peuvent être reparties en 2 groupes :

Atteinte parenchymateuse encore qualifiée de *Neuro-Behçet*, et l'atteinte des gros vaisseaux, entrant dans le cadre de *l'Angio-Behçet*.

 Le Neuro-Behçet conditionne le pronostic de la maladie, car il met en jeu le pronostic vital et fonctionnel.

### 1. Signes et modes de début :

Les manifestations neurologiques surviennent de façon aléatoire par rapport au début de la maladie de Behçet. Le plus souvent, elles surviennent après plusieurs années d'évolution avec un délai moyen de 2,17 à 5,6 ans [133,134].

Le mode d'installation des manifestations neurologiques de la maladie de Behçet reste très variable, il peut être aussi bien progressif qu'aigu [135,136].

#### 1.1. Céphalée :

Les céphalées représentent le signe neurologique le plus fréquemment retrouvé dans la maladie de Behçet. Dans une étude turque portant sur 228 patients, les céphalées ont été rapportées chez 66.2 % des patients ; les céphalées de tension et les migraines ont été observées respectivement chez 23.6% des patients et 14.9 % des patients, les céphalées étaient associées à des signes neurologiques chez 5.2 % des patients et à une inflammation de l'uvée chez 3.9 % des patients. L'examen neurologique a été normal chez tous les patients [140].

Ces céphalées restent très invalidantes; dans une étude britannique basée sur un questionnaire envoyé à des patients atteints de la maladie de Behçet : la prévalence des céphalées récurrentes était de 82.5%, en utilisant le score de l'invalidité de la migraine « Migraine Disability Assessment [MIDAS] » les chercheurs ont trouvé que 62 % des patients ont montré une invalidité modérée à sévère qui répondait mal au traitement [141].

**1.2. Fièvre :**

La fièvre prolongée peut être un signe révélateur de la maladie de Behçet, comme il a été rapporté chez un patient de 59 ans où une fièvre prolongée inexplicquée avait précédé les premières manifestations de la maladie de Behçet [142,143].

**1.3. Atteintes Neurologiques :**

La maladie de Behçet peut être révélée par plusieurs types d'atteintes neurologiques :

Dans une étude française, les auteurs rapportent un cas de méningo-encéphalite de présentation fruste révélant la maladie de Behçet [144]. Dans une étude tunisienne, les auteurs rapportent le cas d'un patient de 48ans dont la maladie de Behçet a été révélée par une poly neuropathie [145]. Dans une autre étude, Le Neuro-Behçet a été révélé par un syndrome méningé [146].

**1.4. Troubles psychiques :**

Les manifestations psychiatriques qui peuvent être présentes au premier plan comme l'a rapporté une étude tunisienne dans laquelle 2 patients avaient présenté des troubles psychiatriques isolés, il s'agissait d'une schizophrénie paranoïde dans un cas et d'un syndrome dépressif majeur dans un autre cas [138].

**2. L'atteinte parenchymateuse = Neuro-Behçet :**

L'atteinte parenchymateuse est la plus fréquente rendant compte de 60 à 81% de l'ensemble des atteintes neurologiques. Elle est dominée par l'atteinte du tronc cérébral observée dans 25 à 60 % des cas, suivie par l'atteinte hémisphérique rapportée dans 10 à 12,5% des cas et l'atteinte médullaire retrouvée dans 2,5 à 18% des cas [147,149]. Ces atteintes sont souvent associées [147,148].

**2.1. Signes méningés :**

La méningite est la manifestation la plus fréquente du Neuro-Behçet [138].

Elle varie de 62 à 80 % dans les séries maghrébines [150,151].

La méningite au cours de la maladie de Behçet est rarement isolée, elle est soit associée à des manifestations encéphaliques ou encéphalomyélitiques comme l'a démontré une étude tunisienne faite sur une série de 27 patients atteints du Neuro-Behçet ou une atteinte méningo-parenchymateuse a été observée chez 19 patients, soit 70,30 % des cas et seulement 1 patient (3,7 %) avait une méningite aseptique isolée [138]. Au cours De l'atteinte méningée, l'examen du LCR est pratiquement toujours anormal. Il s'agit typiquement d'une méningo-encéphalite fébrile, d'installation subaiguë ou chronique, évoluant par poussées et de pronostic grave [séquelles sévères ou rechutes répétées]. Les signes cliniques d'irritation méningée sont présents dans 10 à 20 % des cas. La raideur de nuque peut être franche, l'aspect du LCR mimant parfois une méningite purulente avec une pléïocytose jusqu'à 1 700 éléments/mm<sup>3</sup>, à prédominance polynucléaire. Les signes les plus fréquents sont les céphalées (65 % à 83 %) associées à des signes centraux protéiformes par atteinte des hémisphères ou du tronc cérébral. L'examen du LCR montre une pléïocytose (95 %), le plus souvent panachée (58 %) ou lymphocytaire, une hyperprotéïnorachie (58 %) et une augmentation inconstante des gammaglobulines [152].

**2.2. Atteinte motrice centrale :**

Plusieurs anomalies des potentiels évoqués ont été observées au cours de la maladie de Behçet [153,154]. Stigsby et Al ont observé une prolongation significative du temps de conduction motrice centrale chez 9 patients atteints de la maladie de Behçet sans atteinte majeure de la conduction sensorielle centrale [154]. Parisi et Al ont démontré la présence d'anomalie des potentiels évoqués chez 55% de patients atteints de la maladie de Behçet en l'absence d'atteinte neurologique évidente. Ils en ont déduit que la mesure des potentiels évoqués était très utile pour démontrer l'atteinte pré-symptomatique motrice centrale au cours de la maladie de Behçet [153]. Récemment, Stigsby et Al ont prouvé que les anomalies des

potentiels évoqués et le temps de conduction centrale (89%), était légèrement plus fréquents que ceux de l'IRM (85%) et considérablement plus fréquents que ceux du potentiel évoqué somato-sensoriel [155].

C'est parce que la maladie de Behçet affecte en premier le circuit moteur dans le système nerveux central, que la prédominance de l'atteinte des potentiels évoqués au cours de la maladie de Behçet ne peut pas être une découverte inattendue [156].

L'atteinte motrice cérébrale au cours de la maladie de Behçet se manifeste essentiellement sous forme d'une *atteinte pyramidale* qui constitue une atteinte neurologique très fréquente dans beaucoup d'études, elle est présente chez 52% des patients chez M.H. Houmana et chez 67 % des patients dans une étude coréenne portée sur 21 patients atteints du Neuro-Behçet [157]. Cette atteinte pyramidale peut se manifester sous forme d'hémiplégie d'installation brutale ou rapidement progressive [158,159]. Dans une étude iranienne portant sur 96 patients atteints du Neuro-Behçet l'hémiplégie a été retrouvée chez 50% des patients [160]. L'atteinte motrice au cours de la maladie de Behçet peut se manifester aussi sous forme de paraplégie et de paraparésie [161] ou de monoplégie ou monoparésie [162].

### **2.3. Atteinte cérébelleuse :**

L'atteinte cérébelleuse au cours de la maladie de Behçet reste relativement rare. Dans une étude portant sur une large série de patients atteints du Neuro-Behçet l'atteinte cérébelleuse n'a pas dépassé 2% [135]. L'atteinte cérébelleuse au cours du Neuro-Behçet peut se manifester sous forme d'une dysarthrie ou d'ataxie cérébelleuse [160]. Comme c'était le cas d'une patiente de 56 ans avec une atteinte cutanéomuqueuse dans le cadre de la maladie de Behçet qui a développé une ataxie cérébelleuse après 2 décennies [163]. L'IRM cérébral a mis en évidence une atrophie cérébelleuse et du tronc cérébral, mais sans atteintes inflammatoires [164]. Deux autres patients se sont présentés avec une ataxie cérébelleuse chronique progressive en l'absence d'atteinte cutanéomuqueuse. Le diagnostic du Neuro-Behçet s'est basé sur des lésions en hypersignal au niveau du pont et sur une atrophie cérébelleuse, avec la présence de l'HLA-

B51 et une pléiocytose au niveau du LCR dans un cas, alors que dans l'autre cas on a mis en évidence une atrophie cérébelleuse, la présence de l'HLA-B51 et l'amélioration sous méthylprednisolone [165].

#### **2.4. Atteinte psychiatrique :**

Les symptômes psychiatriques comportementaux, affectifs et psychotiques [166,167] surviennent chez environ 50% des patients atteints du Neuro-Behçet. Chaque épisode psychiatrique est habituellement accompagné d'atteinte neurologique, cutanéomuqueuse ou biologique [168,169]. Yamazaki et al [170] ont classé les symptômes psychiatriques en 3 types : le type dépressif, le type démentiel, et le type illusionnel. Chez certains patients, les désordres affectifs peuvent être les premières manifestations de l'atteinte neurologique de la maladie de Behçet [171].

Certains auteurs ont rapporté la présence d'une association entre la maladie de Behçet et une atteinte bipolaire [172].

#### **2.5. Atteinte des nerfs crâniens :**

La maladie de Behçet peut toucher le tronc cérébral et la base du crâne lieu d'origine des nerfs crâniens [173]. L'atteinte des nerfs crâniens est retrouvée chez 33% des patients selon Rougemont [174] et 4.28% de l'ensemble des atteintes neurologiques dans une autre série [175].

L'atteinte des nerfs oculomoteurs commun et externe a été décrite chez 2 patients atteints de la maladie de Behçet [176]. Une étude brésilienne, a mis en évidence une atteinte du nerf facial et du nerf oculomoteur commun chez des enfants atteints de la maladie de Behçet [177]. Une autre étude a rapporté la présence d'atteinte du nerf optique avec une papillite bilatérale chez un patient porteur de la maladie de Behçet [178]. L'atteinte du nerf auditif peut aussi survenir au cours de la maladie de Behçet sous forme de vertige et de surdité [173].

L'atteinte des nerfs mixtes a été signalée dans la littérature [180].

**2.6. Atteinte pseudo-bulbaire :**

L'atteinte pseudobulbaire au cours de la maladie de Behçet se manifeste par une dysarthrie, trouble de déglutition, labilité émotionnelle, des réflexes faciaux vifs, une dysphagie et des claudications de la mâchoire[148,181]. L'atteinte pseudobulbaire au cours de la maladie de Behçet a été décrite chez 28 % des patients irakiens porteurs du Neuro-Behçet [173]. Une autre étude irakienne a mis en évidence la présence d'une atteinte pseudobulbaire chez 15% des patients [181]. L'atteinte pseudobulbaire qui peut être associée à une atteinte pyramidale et une incontinence urinaire [179].

**2.7. Atteinte extrapyramidale :**

L'atteinte extrapyramidale survient rarement au cours du Neuro-Behçet, elle peut se manifester par une bradykinésie, un visage en masque, des tremblements posturaux, et des secousses myocloniques intéressant la langue et les muscles faciaux [182].

**2.8. Signes médullaires :**

L'atteinte médullaire au cours du Neuro-Behçet a été décrite pour la première fois en 1950 [183] et l'atteinte focale médullaire à la face dorsale de la moelle épinière avec une infiltration péri vasculaire a été constatée une année plus tard sur les autopsies d'autres cas [184]. Cette description clinique et pathologique initiale de l'atteinte médullaire au cours de la maladie de Behçet a été soutenue par la présence d'autres cas qui présentaient des arachnoïdites localisées ou diffuses mise en évidence par la myélographie [185, 186, 187]. Après que l'IRM est devenue disponible, la myélite a été confirmée par des lésions mises en évidence en IRM [188,189, 190]. En outre plusieurs études portant sur de larges séries de patients, ont montré la présence de 2.5-30% d'atteinte médullaire chez les patients porteurs du Neuro-Behçet [191, 192, 193]. Dans des études autoptiques, l'atteinte médullaire a été décrite comme la deuxième localisation la plus fréquente du Neuro-Behçet, après l'atteinte du tronc cérébral [194].

La myélite au cours du Neuro-Behçet peut se manifester sous forme de parésie, retentions aigus d'urines et des troubles sensitifs des membres inférieurs [189]. La maladie de Behçet se manifeste rarement sous forme d'une myélite transverse qui peut s'associer à des

atteintes sévères [195]. Des études ont rapporté que la myélite transverse avait une incidence de 4% parmi les patients atteints du Neuro-Behçet [191]. Cette atteinte qui peut évoluer favorablement sous interféron alpha [189].

**2.9. Troubles sensitifs :**

Les troubles sensitifs restent relativement rares au cours du Neuro-Behçet, ils représentent 25 % des manifestations neurologiques selon Rougemont [174]. Dans une autre série, l'atteinte sensitive représente 11 % de l'ensemble des manifestations neurologiques de la maladie de Behçet [161]. Cette atteinte sensitive peut se manifester sous forme de paresthésie, de douleur, ou d'hyposensibilité [197].

**2.10. Troubles sphinctériens :**

Les troubles sphinctériens dus à la maladie de Behçet se manifestent par une incontinence ou impériosité mictionnelle parfois par une incontinence fécale. Il témoigne d'une atteinte médullaire et s'associe à une paraparesie des membres inférieurs avec souvent des troubles sensitifs. Les troubles sphinctériens ont été mis en évidence chez 19.1% de malades porteurs du Neuro-Behçet [198,199]. Dans une autre étude, Rougemont a mis en évidence une incontinence urinaire chez 4% des patients [174].

**2.11. Atteinte du système nerveux périphérique :**

Elle est relativement rare dans la maladie de Behçet, elle peut donner un tableau de syndrome de Guillain-Barré [196], polyneuropathie sensitivo-motrice [200], mononeuropathie multiple [201,202], neuropathie du système végétative [203]. La biopsie du nerf montre une infiltration lymphocytaire, des zones d'ischémie du nerf [201], une dégénération et régénération axonale [200], ou une dégénérescence Wallérienne [202].

**2.12. Atteinte musculaire :**

L'atteinte se manifeste par une myosite nécrotique avec douleur, gonflement et hyperesthésie [204,205] ou seulement des myalgies [206]. L'atteinte musculaire infra clinique a également été décrite [207].

### 3. L'atteinte non parenchymateuse=Angiobehçet :

L'atteinte vasculaire au cours du Neuro-Behçet se manifeste essentiellement sous forme de thromboses des veines cérébrales et des sinus duraux. L'atteinte des artères à destinée cérébrale est beaucoup plus rare, et se manifeste par des sténoses, dissections ou des anévrysmes artériels.

#### 3.1. Atteinte veineuse :

La thrombose veineuse cérébrale est vue chez 10 à 20% des patients porteurs du Neuro-Behçet. Des taux plus élevés ont été rapportés dans un nombre limité d'études cliniques dans des zones géographiquement et ethniquement différentes, causant des difficultés d'interprétation de ces taux [181,208]. La coexistence d'une atteinte intra-axiale et extra-axiale du syndrome de Neuro-Behçet chez le même patient est inhabituelle [135,137], mais a été rapportée [181,209].

La thrombose des sinus veineux peut occasionner une augmentation de la pression intracrânienne, se manifestant essentiellement par des céphalées (92%), un œdème papillaire (80%), des déficits neurologiques focaux (32 %), des crises comitiales, une paralysie du nerf VI (16 %) et /ou une altération de la conscience (8 %) [209].

Le sinus longitudinal supérieur est le siège le plus fréquent de la thrombose [209, 210,211], suivie par le sinus transverse, les veines cérébrales profondes et le sinus caverneux [209].

Plusieurs cas d'hypertension intracrânienne survenant au cours du Neuro-Behçet ont été décrits. Dans une étude turque portant sur 62 patients ayant une hypertension intracrânienne bénigne, 5 patients étaient porteurs de la maladie de Behçet (8 %) dont 2 patients ayant une thrombose veineuse cérébrale [212]. Dans une autre série S. Farah et al ont mis en évidence l'association entre une thrombose des sinus duraux et une hypertension intracrânienne chez (46%) des cas [213], contre 33% en France [209], 37% au Maroc [214], (21.1%) en Arabie saoudite [215], et (15.3%) en Italie [216].

La réalité du syndrome d'hypertension intracrânienne « idiopathique » au cours de la maladie de Behçet est discutée. Elle dépend des moyens d'investigations mis en œuvre pour confirmer une TVC, du délai de leur mise en œuvre par rapport à l'institution du traitement et de la sensibilité de ces moyens dans le diagnostic de TVC [138].

Ces thromboses qui peuvent être liées à une hyperagrégabilité plaquettaire par baisse du taux plasmatique de prostaglandines I2 secondaire aux lésions endothéliales [217]. Le rôle des anticorps anti phospholipides de type anticoagulant circulant ou anticardiolipine, est très discuté dans la pathogenèse des thromboses. En effet si pour certains auteurs les anticorps anticardiolipine sont présents dans 15 à 35% des cas voir même 50% des cas où ils sont recherchés, Hamza et Mayer ne le trouvent dans aucun des 37 patients étudiés [218].

L'HTIC peut être en jeu le pronostic visuel, dans une étude marocaine qui a porté sur 162 patients atteints de la maladie de Behçet, parmi atteints du Neuro-Behçet dont 26 cas souffraient d'une hypertension intracrânienne bénigne, 17 avaient un œdème papillaire au fond d'œil et 5 d'entre eux avaient une cécité [214].

Nadia Filali Ansari et al pensent que l'appellation d'hypertension intracrânienne «bénigne» de la maladie de Behçet doit être remise en question car, si son évolution à court terme sous traitement est favorable, elle est volontiers récidivante étant donnée la tendance aux thromboses veineuses chez ces patients [214].

### **3.2. Atteinte artérielle :**

L'atteinte artérielle qui représente une manifestation rare du Neuro-Behçet en comparaison à l'atteinte veineuse. L'atteinte artérielle peut se manifester sous forme de sténose [219], d'occlusions artérielles comme le cas d'un patient de 55 ans qui a présenté une occlusion réversible de l'artère basilaire [220], ou sous forme d'anévrisme intracrânien qui constitue une complication exceptionnelle de la maladie de Behçet. Un cas d'anévrisme artériel a été rapporté au niveau de l'artère cérébelleuse supérieure gauche chez un patient de 36 ans porteur de la maladie de Behçet [221]. L'atteinte artérielle au cours du Neuro-Behçet peut se manifester aussi

sous forme d'une dissection artérielle comme c'est le cas d'un patient porteur d'un infarctus droit du tronc cérébral avec une dissection de l'artère vertébrale droite [222]. Ces atteintes sont responsables d'hémorragie intracérébrale et/ou sous arachnoïdienne [138], d'ischémie et d'infarctus artériels [219]. Les artères touchées sont la carotide commune [223], la carotide interne [224] la cérébrale moyenne [225,226], la communicante antérieure [226] et les artères vertébrales [222].

## **VIII. Les manifestations extra-neurologiques de la MB :**

Depuis la triade décrite par Behçet en 1937 associant l'aphtose buccale, l'aphtose génitale et l'uvéite, de nombreux travaux dans le monde entier, ont complété la description clinique et enrichi le tableau de nouvelles manifestations (neurologiques, digestives, vasculaires..) faisant de cette entité une véritable maladie systémique. Par ailleurs, il persiste beaucoup de mystère sur son étiologie et l'absence de signes biologiques ou histologiques spécifiques rehausse l'intérêt d'un bon interrogatoire et d'un bon examen clinique.

### **1. L'atteinte cutané-muqueuse :**

#### **1.1. Lésions muqueuses :**

- Aphtose buccale: Quasi constante, l'aphtose buccale, est présente chez 90 à 100% des patients. Il s'agit d'ulcérations douloureuses isolées ou multiples, à bords nets, tapissées d'un enduit blanchâtre et dont le pourtour est inflammatoire et douloureux. Les aphtes se localisent sur la face interne des joues, le sillon gingivo-labial, la langue et le frein. L'évolution se fait vers la guérison sans cicatrice [227]. L'aphtose régresse en une à deux semaines, mais elle récidive fréquemment, de façon spontanée ou suite à des facteurs propres au patient (aliments, traumatismes, facteurs émotionnels, cycle menstruel...).
- Aphtose Génitale: Les aphtes génitaux existent dans 60 à 65% des cas [227]. Ils réalisent des aspects voisins des lésions observées au niveau buccal auxquelles ils sont souvent associés réalisant une aphtose bipolaire. Elle est également récidivante et très évocatrice

du diagnostic. Ces aphtes siègent chez l'homme sur le scrotum plus rarement sur le fourreau ou au niveau du méat urétral et chez la femme au niveau de la vulve ou du vagin. Les aphtes génitaux laissent dans les 2/3 des cas des cicatrices dépigmentées, permettant le diagnostic rétrospectif de la maladie.

**1.2. Lésions cutanées :**

Présentes dans 41–94% avec des présentations diverses [228], elles ont en commun un infiltrat inflammatoire fait de polynucléaires neutrophiles, et de lymphocytes à l'histologie.

- 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 [228].
- Autres :
  - Les folliculites : Au cours de la MB, peuvent exister de véritables folliculites réalisant une éruption acnéiforme.
  - Les aphtes cutanés : Ils sont rares et se voient surtout dans les zones des plis, aisselles, espaces interdigitaux des pieds et le périnée.
    - Les nodules dermohypodermiques : se voient dans 30 à 40% des cas [228]. Ils siègent sur les membres inférieurs respectant le visage. Ils sont douloureux avec une évolution spontanément régressive en quelques semaines avec possibilité de variations chromatiques semblables à celles de la biligénie locale.
    - Les Phlébites superficielles : Elles se présentent sous forme d'induration linéaire le long d'une veine superficielle accompagnant souvent une phlébite du réseau profond. Elles sont le plus souvent provoquées par les injections intraveineuses.

**1.3. 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. Elle est à l'origine du test Pathergique. Il est positif chez 15 à 53% des patients [229]. Il est considéré comme positif lorsqu'une papule est obtenue 24 à 48h après la piqure de la face antérieure de l'avant bras par une aiguille de taille 21 G, une papule ou une pustule apparait au site de ponction. La biopsie d'un test positif objective un infiltrat périvasculaire mononuclé composé de lymphocytes T en majorité CD 4+ et de macrophages.

La sensibilité de ce test est diminuée par l'usage de matériel jetable et par la désinfection cutanée. Ce test qui fait partie des critères diagnostiques de la maladie est en fait d'un apport très faible, car il est rarement positif et se négative chez les sujets traités par anti-inflammatoires [229].

**2. L'atteinte vasculaire :**

L'atteinte vasculaire est signalée par Admantiades dès 1946. Elle est particulière, car elle survient chez un sujet jeune, sans facteurs de risque vasculaire [230]. Elle peut se manifester sous forme d'une atteinte veineuse ou artérielle :

- L'atteinte veineuse : correspond à des thromboses veineuses, observées dans près de 30% des cas [230]. Elle peut être superficielle, ou profonde touchant tous les troncs veineux. Leur caractère emboligène est certain mais les embolies pulmonaires sont rares. Leur siège est variable : membres inférieurs, veine cave supérieure ou inférieure, veines cérébrales, veines supra hépatiques ou porte.
- L'atteinte artérielle : Elle est d'autonomisation plus récente, les lésions artérielles s'expriment essentiellement sous forme d'anévrysmes et peuvent toucher tous les territoires avec une prédominance pour l'aorte abdominale et les artères pulmonaires [231], les manifestations thrombotiques et sténosantes sont également rapportées. Les anévrysmes sont de plus mauvais pronostic car ils ont une croissance rapide et comportent un risque de rupture avec mise en jeu du pronostic vital.

### **3. L'atteinte cardiaque :**

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

- L'atteinte péricardique : c'est l'atteinte la plus fréquente, habituellement elle cède rapidement sous anti-inflammatoires ou corticoïdes [231].
- L'atteinte coronaire : Cette atteinte peut être isolée ou associée à une péricardite. Elle se manifeste le plus souvent par un infarctus myocardique. La coronographie objective une occlusion ou une sténose parfois située en aval d'une lésion anévrysmale sur un réseau artériel dépourvu de lésions athéromateuses [231].
- L'atteinte myocardique : En dehors de l'atteinte myocardique secondaire à l'atteinte coronarienne, la MB peut être encore plus rarement responsable d'une atteinte myocardique inflammatoire [231].
- L'atteinte endocardique : Cette atteinte est exceptionnelle, elle peut se limiter aux valves ou s'étendre à la paroi ventriculaire. L'insuffisance aortique et/ou insuffisance mitrale sont les plus fréquentes. Elle réalise au maximum une fibrose myocardique du cœur droit et de thrombus intracardiaque sont également rapportés [231].

### **4. L'atteinte oculaire :**

L'atteinte oculaire a été rapportée chez 70 % des patients atteints de la maladie de Behçet [232]. Elle est habituellement bilatérale et survient durant les 2-3 ans du début de la maladie. Elle est plus fréquente et plus sévère chez l'homme que chez la femme. La symptomatologie qui peut aller d'une sensation de sable dans les yeux, d'une vision floue à des douleurs sévères et une cécité [233]. La pan uvéite, la vascularite rétinienne, la névrite optique, la sclérite, la kératite et la néovascularisation rétinienne ont été associées avec la maladie de Behçet [47]. Compte à la conjonctivite, elle reste rare.

## **5. L'atteinte articulaire :**

Elle survient chez 47 à 69% des patients [234,235]. Elle est précoce et inaugurale dans 15 à 18% des cas et peut précéder de plusieurs années les autres manifestations.

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

## **6. L'atteinte gastro-intestinale :**

Regroupées sous le terme d'entéro-Behçet, ces manifestations se voient chez 3 à 30% des patients [234,236].

Elles posent un problème de diagnostic différentiel avec d'autres entérocolopathies surtout la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique d'autant que œdème peuvent également s'accompagner de lésions cutanées et de poussées d'aphtes. Les principales manifestations cliniques sont à type de douleur abdominale, diarrhées ou d'hémorragies digestives.

Elles réalisent des ulcérations œsophagiennes ou gastroduodénales qui peuvent s'associer aux ulcérations iléales ou cæco-coliques. Le risque majeur en est la perforation [236].

## **7. Manifestations pleuro-pulmonaires [237,238] :**

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

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

## **8. Manifestations rénales [239]:**

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

La ponction-biopsie rénale permet de distinguer :

- Les lésions glomérulaires : de type glomérulonéphrite segmentaire et focale ou bien une glomérulonéphrite proliférative à croissants épithéliaux avec nécrose fibrinoïde.
- Les lésions vasculaires qui traduisent une vascularite touchant les artères inter-lobulaires de petit calibre.
- L'amylose : Il s'agit d'une atteinte rare, elle peut compliquer la MB surtout chez l'homme issu du bassin méditerranéen. Le typage de la protéine amyloïde est en faveur le plus souvent d'une amylose AA. Elle apparaît à 10 ans après les premiers signes de la maladie et se révèle toujours par une protéinurie avec un syndrome néphrotique [234,239].

## **9. Manifestations diverses :**

- L'atteinte génito-urinaire : l'atteinte testiculaire ou épидидymaire est présente dans 5-8% des cas [240].
- L'atteinte ORL : L'aphtose peut siéger sur le voile du palais, les piliers des loges amygdaliennes, le mur postérieur du pharynx, la portion supra glottique du larynx et la muqueuse nasale. Une sténose pharyngée due à la vascularite de la muqueuse et/ou une myosite localisée est possible. L'atteinte de l'oreille interne est possible pouvant être responsable d'hypoacousie et de vertiges [241].
- Autres : De rares cas de parotidite, de pancréatite et d'hépatite ont été rapportés.

## **IX. Description paraclinique :**

Le diagnostic de la maladie de Behçet reste exclusivement clinique basé sur les critères diagnostic de ISG « international study groupe for Behcet's disease ». Les examens para-cliniques étant non spécifiques.

### **1. Bilan biologique :**

Il n'y a pas d'anomalies biologiques spécifiques de la maladie de Behçet, elles sont dominées par un syndrome inflammatoire non spécifique survenant au cours des poussées qui se manifeste par une anémie, hyperleucocytose, vitesse de sédimentation accélérée. Pendant la phase active de la maladie, on peut aussi retrouver une élévation d'immunoglobuline dans le sérum [242,243].

### **2. Recherche de l'Ag HLA-B51 :**

L'association entre la maladie de Behçet et HLAB51 a été confirmée dans plusieurs groupes ethniques [244,245]. Cette association qui peut aller jusqu'à 80 % des cas [246].

Certaines études ont mis en évidence l'association significative du gène

HLA-B51 à ne forme grave de la maladie de Behçet, elles ont notamment démontré une corrélation entre l'atteinte oculaire, l'atteinte des gros vaisseaux et un début plus précoce de la maladie de Behçet [247].

En revanche, aucune étude [248,249] n'a mis en évidence de corrélation significative entre le groupe HLA-B51 et l'atteinte neurologique. Ainsi, l'antigène HLA-B51 ne paraît pas influencer la survenue, ni le pronostic de l'atteinte neurologique au cours de la maladie de Behçet.

Récemment, plusieurs travaux ont suggéré que le gène MICA pourrait être primitivement impliqué dans le déterminisme de la maladie de Behçet en démontrant l'association très forte de la maladie de Behçet avec l'allèle A6 du microsatellite de la région transmembranaire de ce gène [250,251].

### **3. Etude du LCR :**

L'étude du liquide céphalorachidien peut montrer des anomalies différentes dans les atteintes parenchymateuses et non parenchymateuses du Neuro-Behçet.

Dans les atteintes parenchymateuses, on retrouve habituellement une pléiocytose [neutrophile et où lymphocytaire] et une élévation de la protéinorachie avec une glycorachie normale, cependant le LCR peut être totalement normal. Comme c'est le cas chez la majorité des patients ayant une thrombose veineuse cérébrale ou le LCR est normal à l'exception d'une pression élevée au début [135,191].

Dans de larges séries portant sur le Neuro-Behçet des bandes oligoclonales ont été retrouvées chez une minorité de patients [135,191]. D'autres études ont mis en évidence une augmentation des bandes oligoclonales dans le LCR de patients porteurs du Neuro-Behçet, mais dans ces études les bandes oligoclonales diminuent après la poussée [252,253]. La synthèse intrathécale de b2-microglobuline a été aussi rapportée chez les patients porteurs du Neuro-Behçet [254].

Dans une large série turque portant sur des patients atteints du Neuro-Behçet l'étude du LCR était normale dans 27% des cas, elle a mis en évidence une pléiocytose et/ou une élévation de la protéinorachie chez 49 patients (60%). L'index d'immunoglobuline G [IgG] était élevé chez 73% des patients, alors que les bandes oligoclonales IgG n'étaient présentes que dans 16 % des cas [135].

### **4. Examen ophtalmologique :**

L'examen ophtalmologique doit être systématique dans la maladie de Behçet du fait de la gravité et la fréquence de l'atteinte oculaire [255]. L'atteinte oculaire est caractérisée par des poussées inflammatoires aiguës qui peuvent régresser spontanément. Pendant les périodes de rémission, les yeux sont calmes ou discrètement inflammatoires. Le segment antérieur peut être atteint isolément et se présente comme une uvéite antérieure aiguë séro-fibrineuse parfois associée à un hypopion. L'atteinte du segment postérieur (uvéite postérieure) peut être associée à une uvéite antérieure. Cette atteinte postérieure est grave et me ace la vision.

L'examen ophtalmologique met en évidence une inflammation vitréenne, des vascularites, des occlusions vasculaires, un œdème maculaire, une nécrose rétinienne hémorragique et un œdème papillaire. Les complications engendrées par les poussées inflammatoires postérieures sont : les atrophies rétiniennes, les scléroses vasculaires, les atrophies optiques, les glaucomes néo-vasculaires et les décollements de rétines.

## **5. L'EEG :**

Matsumoto a rapporté dans une série de 10 patients atteints du Neuro-Behçet que les changements de l'EEG peuvent être corrélés avec les symptômes cliniques [256]. Pour mand et al ont décrit le cas d'un patient porteur du Neuro-Behçet dont l'EEG initial a montré des PLED (periodic lateralizing epileptiform discharges) [257].

Cependant, il n'y existe pas d'anomalie électro-encéphalographique spécifique du Neuro-Behçet [258].

## **6. La TDM :**

L'apport de la tomodensitométrie au diagnostic du Neuro-Behçet est important, mais elle est peu spécifique [259]. La TDM permet de visualiser 61% des lésions en cas d'atteinte myélo-encéphalique et 85% des lésions en cas d'atteinte méningo-encéphalo-myélitique et seulement 27% des lésions en cas d'atteinte méningée isolée [260]. Les lésions les plus fréquemment rencontrées sont faites d'hypodensités spontanées, et d'atrophie parenchymateuse. Les images d'œdème cérébral, de calcifications et d'hémorragie sous-arachnoïdienne restent rares [260]. Les lésions cérébrales sont le plus souvent uniques dans 80% des cas et multiples dans 20% des cas [261].

### **6.1. Images hypo-denses :**

Les images hypodenses peuvent siéger soit au niveau du territoire artériel réalisant des images d'ischémie, soit au niveau d'un territoire veineux où elles vont correspondre à des ramollissements veineux par thrombose veineuse cérébrale.

Les ramollissements veineux non hémorragiques réalisent l'aspect d'une hypodensité qui est le plus souvent sous corticale avec un effet de masse sur le système ventriculaire témoignant de l'œdème cérébral périfocal. Après injection de produit de contraste, on peut observer au sein de cette hypodensité une prise de contraste partielle nodulaire ou gyriforme. Les ramollissements, veineux hémorragiques réalisent l'aspect d'hyperdensité spontanée d'aspect irrégulier groupée au sein de l'hypodensité. Cet aspect irrégulier la différencie du simple hématome [259].

Les lésions ischémiques peuvent être superficielles au niveau des hémisphères cérébraux ou profonds. Elles peuvent intéresser la substance blanche sous corticale, la substance grise telle que le thalamus et les noyaux gris centraux. Ces lésions sont le plus souvent associées chez les malades touchant plusieurs territoires en même temps, ces dernières sont observées chez (18 %) des cas. Ces hypodensités peuvent également se voir au niveau du cervelet, mais restent exceptionnelles, elles sont plus fréquemment rencontrées à l'étage sus tentorial qu'à l'étage sous tentorial [260].

### **6.2. Œdème Cérébral :**

Le scanner cérébral peut montrer aussi un œdème cérébral sous forme d'un aspect collabé des ventricules et des espaces sous-arachnoïdiens de la convexité [259]. Les lésions hypo-denses peuvent s'associer à un œdème péri-focal et apparaître sous forme de larges plages hypo-denses. Lorsqu'il est important, cet œdème peut exercer un effet de masse sur le système ventriculaire et la ligne médiane et poser un problème de diagnostic différentiel [260].

### **6.3. La thrombose veineuse cérébrale :**

Le scanner peut montrer directement la thrombose cérébrale du sinus longitudinal supérieur, l'image pathognomonique est celle du « Delta vide » correspondant à la prise de contraste des parois du sinus s'opposant à l'absence d'opacifications de sa lumière thrombosée [259]. Sa mise en évidence nécessite la pratique de fenêtre appropriée (niveau 50 à 100 et largeur 200). Sa fréquence est relativement importante, puisqu'on la rencontre dans 35 % des cas rapportés dans la littérature.

Si l'hypodensité centrale correspond à la visualisation directe du caillot, la prise de contraste des parois correspond certainement à deux phénomènes différents : hyperhémie des parois du sinus au niveau de l'occlusion et du développement d'une circulation de suppléance dans la paroi du sinus [262].

La visualisation directe de la thrombose des autres sinus dure mériens est inconstante au scanner [259].

La thrombose veineuse cérébrale peut être révélée aussi par des signes indirects (œdème cérébral et ramollissement veineux) témoignant du retentissement cérébral de la thrombose veineuse cérébrale [259].

#### **6.4. Autres aspects :**

Le scanner peut montrer une atrophie parenchymateuse dans 47 % des cas et des hémisphères cérébraux dans 27 % des cas. Cette atrophie peut être localisée ou diffuse, elle peut s'associer à des lésions d'ischémie ou rester isolée pendant toute l'évolution de la maladie [260].

Une hémorragie sous-arachnoïdienne peut rarement marquer le début de la maladie sous forme d'une hyperdensité spontanée des citernes et/ou des espaces sous-arachnoïdiens sur les coupes de TDM sans injection [259].

Un phénomène d'hypo vascularisation pourrait par destruction lente et progressive des petits vaisseaux aboutir à une atrophie parenchymateuse sans causer de véritables foyers ischémiques. Ceci n'explique qu'en partie le contraste constaté devant une symptomatologie riche et un examen TDM jugé normal en montrant des lésions limitées par rapport à une clinique parlante [260].

Sous corticothérapie et parfois spontanément, ces lésions régressent partiellement ou totalement, en quelques semaines à quelques mois, en fonction de la sévérité et de l'activité de la maladie. Cette réversibilité témoigne du caractère inflammatoire de la lésion parenchymateuse [261].

En cas de Neuro-Behçet inaugurale, la méconnaissance de ces lésions parenchymateuses dues à des vascularites peut faire évoquer à tort le diagnostic d'une sclérose en plaques, d'un accident ischémique ou d'un processus expansif intracrânien tumoral ou infectieux [261].

La TDM cérébrale même si elle est moins performante que l'IRM, en particulier dans l'étude de la fosse cérébrale postérieure demeure un outil diagnostique très utile. Elle permet de visualiser les lésions parenchymateuses, d'apprécier les degrés de sévérité du processus inflammatoire et sa durée par l'étendue des lésions et/ou l'importance de la prise de contraste, de déterminer le caractère aigu ou chronique de la maladie et de suivre son évolution [260].

## **7. L'IRM :**

L'imagerie par résonance magnétique est considérée à l'heure actuelle, comme la meilleure méthode atraumatique d'exploration des thromboses veineuses cérébrales et des lésions parenchymateuses du Neuro-Behçet [263].

Elle détecte les anomalies de signal au niveau des différentes structures du système nerveux central. Les lésions les plus fréquemment rencontrées en IRM sont de multiples hypersignaux en séquence pondérée en T2, alors qu'en T1, elles apparaissent en hyposignal comme elles peuvent être non visibles [259].

Après injection de gadolinium, les lésions présentent un rehaussement variable, indépendant du caractère évolutif ou non des lésions. Les séquences pondérées en T2 montrent des lésions plus étendues que l'imagerie pondérée en T1 [259].

### **7.1. L'atteinte parenchymateuse :**

L'IRM est très performante pour mettre en évidence les lésions parenchymateuses du Neuro-Behçet, parfois non visualisées sur l'examen tomodensitométrique [261].

La topographie des lésions peut intéresser le tronc cérébral, les noyaux gris centraux, la substance blanche profonde capsulaire, la substance blanche sous-corticale et le cervelet.

L'atteinte du tronc cérébral a été notée dans la quasi-totalité des séries sous forme d'anomalies de signal associées dans la moitié des cas à une atrophie du tronc. Elles peuvent

siéger au niveau de la région mésencéphalique, au niveau de la protubérance, et au niveau du bulbe. Cette atteinte du tronc cérébral est en général étendue et cliniquement symptomatique. Certains auteurs ont même rapporté des formes d'aspect pseudo tumoral avec effet de masse. L'atrophie du tronc cérébral est un signe hautement spécifique du Neuro-Behçet bien que peu sensible.

L'atteinte des noyaux gris centraux représente la deuxième localisation la plus fréquente dans la littérature. Les anomalies de signal siègent sans prédilection au niveau des thalamus, noyaux caudés et lenticulaires.

Les anomalies de signal de la substance blanche siègent aussi bien au niveau de la substance blanche profonde (capsule interne, capsule externe, corps calleux, centre ovale) qu'au niveau de la substance blanche sous corticale. Ces anomalies de signal de la substance blanche sont de petites tailles et n'ont pas de localisations préférentielles péri-ventriculaires comme dans la sclérose en plaques. Le cervelet représente la quatrième topographie lésionnelle sous forme d'atrophie du cervelet qui peut parfois être associée à une atrophie du tronc cérébral. Les anomalies de signales sont rares au niveau du cervelet [259].

Une atteinte de la moelle cervicale sous forme d'atrophie médullaire ou sous forme d'anomalie de signal à type d'hyperintensité en spin écho T2 peut être observée au cours du Neuro-Behçet [259].

Très rarement, l'IRM peut montrer une atrophie cérébrale discrète qui peut être corticale, sous-corticale ou cortico sous corticale [259].

A la phase aiguë, on note un hypersignal sur les séquences pondérées enT2, plus étendu que les lésions observées en tomодensitométrie.

Certaines lésions actives ne sont visibles qu'après injection intraveineuse de gadolinium-DTPA. En remissions, les lésions en hypersignal régressent. Parfois quelques plages peuvent persister au niveau de la partie haute du tronc cérébral.

Occasionnellement, les lésions présentent un signal suggestif d'un micro hématorne. A la phase chronique, l'atrophie des structures de la fosse postérieure devient évidente avec parfois des lésions en hyposignal témoignant de dépôt d'hémosidérine [261].

### **7.2. Thrombose veineuse cérébrale :**

Le scanner cérébral réalisé sans ou avec injection de produit de contraste, reste un examen de « débrouillage », permettant essentiellement d'éliminer une cause tumorale, et d'orienter le diagnostic vers une pathologie vasculaire. Le signe du delta vide peut permettre de poser le diagnostic, mais sa sensibilité est faible et sa spécificité n'est pas absolue [264].

L'IRM peut faire le diagnostic de thromboses veineuses cérébrales des sinus dure mériens et ceci au stade aigu et subaigu [259]. Le signal des sinus thrombosés peut être divisé en trois stades évolutifs. La thrombose précoce se caractérise par un isosignal en séquence pondérée T1 et un hyposignal en séquence pondérée en T2. Au stade intermédiaire, il existe un hypersignale en séquence pondérée en T1 et T2. Au stade tardif, on observe au sein du sinus occlus un signal modérément hypointense en séquence pondérée en T1 et hyperintense en séquence pondérée T2 [263].

L'utilisation d'un produit de contraste en IRM [Gadolinium-DTPA ou DOTA- gadolinium] rend l'interprétation du signal des sinus difficile. Sur certaines séquences, le signal intraluminal peut être renforcé alors qu'avec d'autres séquences, il n'existe que très peu de modifications du signal par rapport à des coupes obtenues sans injection de Gadolinium. Dans certains cas, il peut être très difficile de distinguer l'augmentation de signal d'un sinus liée à l'injection de Gadolinium, de l'hypersignal d'un sinus thrombosé [263].

Il est possible à l'heure actuelle de réaliser de véritables séquences d'angiographies par résonance magnétique [Angio-IRM] qui permettent d'obtenir des images de types angiographiques sans injection de produit de contraste [263].

L'apport de l'IRM au diagnostic différentiel est important. L'atteinte à fois de la substance blanche et de la substance grise et la localisation élective au tronc cérébral et à la moelle épinière

sont des caractères distinctifs par rapport à la sclérose en plaques. La pathologie du sinus dural est également hautement spécifique, mais les lésions parenchymateuses dans les différents sites [frontaux, pariétaux, temporaux, sous-corticaux et péri ventriculaires] ont une spécificité faible.

Cependant, le siège des lésions ainsi que certaines associations lésionnelles peuvent être d'un grand apport diagnostique [259].

En conclusion, l'IRM est donc un examen sensible et fiable dans la détection précoce des lésions chez les patients atteints du Neuro-Behçet. L'étude des images IRM permet de suivre l'amélioration radiologique des lésions, habituellement associée à l'amélioration clinique [264].

## **8. Angiographie cérébrale :**

L'angiographie par résonance magnétique [ARM], permet d'obtenir une image du système vasculaire soit par la technique du temps de vol, soit par la technique en contraste de phase.

Elle reste l'examen de référence pour poser le diagnostic de la thrombose veineuse profonde. Elle visualise bien les sinus durs et les veines profondes, mais par contre sa sensibilité ne lui permet pas actuellement de visualiser les petits vaisseaux intracérébraux. Dans ce cas, l'angiographie cérébrale digitalisée reste l'examen de référence permettant avec des clichés de soustraction, un examen minutieux des temps veineux [259]. L'aspect le plus évocateur est le rétrécissement segmentaire localisé des artères cérébrales, de sténoses et d'occlusion vasculaires [259].

L'angiographie cérébrale est très performante dans la mise en évidence des atteintes vasculaires cérébrales au cours de la maladie de Behçet. Elle permet d'objectiver une thrombose des sinus veineux durs plus rarement une thrombose des veines cérébrales et exceptionnellement des occlusions voir même des anévrysmes artériels [265]. L'angiographie peut être normale si elle est réalisée tardivement ou après corticothérapie ou une héparinothérapie. Le siège des anomalies angiographiques ne permet pas d'orienter vers une étiologie particulière [259].

## 9. SPECT (Single—Photon Emission Computed Tomography)

La SPECT [Single-photon emission computed tomography] ou la scintigraphie de perfusion cérébrale au technicium TC99m désigne la tomoscintigraphie, c'est-à-dire la technique d'imagerie fonctionnelle en trois dimensions [3D] basée sur l'utilisation de radio traceur émetteur de rayon gamma [266]. Cette méthode évalue le flux sanguin cérébral et permet une approche dynamique de la circulation veineuse cérébrale [266].

Cette imagerie fonctionnelle où SPECT détecte au cours de la maladie de Behçet, la quasi-totalité des anomalies [259], permettant de mettre en évidence un plus grand nombre de lésions focalisées que l'IRM. Les lésions SPECT étant constituées de foyers d'hypoperfusion dans la substance grise, surtout dans le cortex cérébral, mais aussi dans les noyaux gris centraux et le cortex cérébelleux [266].

Elle montre à la phase aiguë de la maladie un défaut de perfusion cérébrale concordant avec les infarctus vus à l'IRM. Elles peuvent également montrer une stagnation de l'isotope autour de la thrombose. Une étude a rapporté un cas de Neuro-Behçet chez qui le scanner et l'IRM était normal par contre la scintigraphie cérébrale au Tc 99m HMPAO [hexaméthyl propylène amine oxime] montrait un défaut de perfusion étendu, ce défaut a régressé partiellement après corticothérapie [259].

## X. Diagnostic différentiel :

L'IRM permet de faire le diagnostic différentiel entre le Neuro-Behçet et d'autre affection essentiellement, la sclérose en plaque "SEP", le **Lupus** et la **Sarcoïdose**.

Pour la **SEP**, c'est une atteinte inflammatoire démyélinisante du SNC, elle a une prédilection pour la substance blanche périventriculaire, au niveau de la protubérance annulaire. Elle a une localisation au plancher du V4, et l'atrophie intéresse le cortex et le tronc à un stade très évolué de la maladie [267]. (Tableau n° XXI)

Au niveau de la moelle l'atteinte est extensive au cours du Neuro-Behçet, par contre elle ne dépasse pas 2 vertèbres en cas de SEP.

**Tableau n° XXI: Différence entre la SEP et le Neuro-Behçet**

Localisation \ Maladie	SEP	Neuro- Behçet
Tronc cérébral	PlancherV4- pédoncule cérébelleux moyen	Partie antérieure du pont
Sus tentorielle	Juxta- ventriculaire Jonction calloso- marginale	Sans prédilection périventriculaire
Atrophie	Diffuse	Isolée du Tronc cérébral
Moelle	< 2 vertèbres	extensive

## **XI. Traitement :**

La maladie de Behçet vu sa pathogénie, sa difficulté diagnostique, la multiplicité de ses manifestations cliniques ainsi que son évolution par poussées et remissions, est encore l'objet de plusieurs études et essais thérapeutiques, afin d'instaurer les protocoles de traitements les plus efficaces possibles avec un minimum de d'effets secondaires.

Des questions se posent encore sur la nécessité de traitement de certaines formes cliniques, la date de début, la durée de ce traitement et le suivi qui doit être assuré à ces patients. Ceci amène à distinguer des formes cutanéomuqueuses ou articulaires à priori bénignes sans ou avec peu de séquelles fonctionnelles, et des formes à manifestations systémiques; neurologique, vasculaire et oculaire, jugées graves parce qu'elles mettent en jeu le pronostic vital ou fonctionnel.

Sont exclus de ce travail les différents traitements des manifestations extra-neurologique ; par contre, on s'acharnera plus sur le traitement du Neuro-Behçet.

❖ **Buts :**

Le but de traitement est de :

- ✓ Contrôler l'inflammation.
- ✓ Réduire la fréquence et la sévérité des récurrences.
- ✓ Minimiser les complications et séquelles (handicap psychomoteur...).
- ✓ Diminuer au maximum les effets secondaires des traitements utilisés.

❖ **Moyens :**

Le choix du traitement varie en fonction de la gravité et de l'évolutivité de la maladie. On dispose d'un arsenal thérapeutique assez large et assez varié :

**1. Anti-inflammatoire stéroïdiens : corticoïdes :**

L'utilisation de corticoïde est irremplaçable dans les formes oculaires, neurologiques et dans certaines atteintes vasculaires, c'est le traitement de première intention qui existe sous plusieurs formes permettant des doses, des voies administration variées.

❖ **Mécanismes d'action:**

Les corticoïdes agissent principalement en inhibant la production d'IL1 et de TNF- $\alpha$  par les macrophages et de l'IL2 par les lymphocytes T avec une inhibition de l'action de l'IL2 sur les lymphocytes T activés [270].

❖ **Voie d'administration :**

On fait appel à Méthylprednisolone 10mg/kg/j en perfusion sur 3 heures pendant 3 jours.

Des bolus de Méthylprednisolone (1g en IV sur 3 heures 3 jours de suites [271]) sont employés au début du traitement dans les formes graves et évolutives. Après elle sera relayée par la Prednisone à la dose de 1mg/kg/j sans dépasser 80mg/j.

Cette corticothérapie une fois débutée sera poursuivie à la dose d'attaque au moins 4-6 semaines et diminuée selon les modalités habituelles de 10 % environ tous les 8 jours [271].

## **2. Traitements de fond : immunosuppresseurs :**

L'efficacité des immunosuppresseurs est démontrée notamment dans les uvéites, les atteintes neurologiques, cardiovasculaires et pulmonaires. Le traitement précoce améliore le pronostic. Cependant, les effets secondaires des immunosuppresseurs restent très nombreux [270].

### **2.1. Agents Alkylants :**

#### **a. Le Cyclophosphamide:**

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

#### **❖ Mode d'action:**

Agent alkylant de la famille des moutardes azotées, il agit directement sur l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles, d'où des modifications chimiques ou enzymatiques de l'ADN ainsi la formations de ponts alcoyles intra brins ou inter brins, avec pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire. Cette action est cycle-dépendante respectant les cellules en G0 [272].

#### **❖ Posologie:**

Le Cyclophosphamide est prescrit per os à la dose de 2mg/kg/j ou en bolus mensuel de 750mg/m pendant les 9 premiers mois.ces cures doivent être espacées s'il apparait une intolérance hématologique (pan-cytopénie) 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 [273].

**b. Le Chlorambucil : Chloraminophène**

Le Chlorambucil est un agent alkylant d'action lente moins toxique que le Cyclophosphamide. Il interfère avec la réplication de l'ADN et cause une diminution des fonctions des cellules B et T. Le Chlorambucil est démarré à la dose 2mg/j et augmenté progressivement à la dose totale de 5 à 12mg/j. Il est indiqué dans les atteintes neurologiques et oculaires de la maladie de Behçet. Cependant, il est nécessaire de surveiller la crase sanguine pendant le traitement [274,275].

❖ **Mode d'action:**

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

❖ **Posologie:**

Le Chlorambucil est prescrit à la dose de 0.1 à 0.2 mg/kg/j sous forme de traitement d'attaque pendant 3mois, suivi d'un traitement d'entretien d'une moyenne de 18 mois.

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

**2.2. Les anti métabolites :**

**a. Azathioprine : Imurel**

L'Azathioprine est un dérivé imidazolé de la mercaptopurine (6-mercaptopurine) qui agit comme un analogue structurel des bases puriques ou «antimétabolite». Bien que son action se fasse probablement par l'intermédiaire de la 6-mercaptopurine qui est la forme active il a été utilisé beaucoup plus que cette dernière comme immunosuppresseur [276].

❖ **Mode d'action:**

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 ou cours de la vague prolifération cellulaire qui suit une stimulation antigénique.

❖ **Posologie:**

L'Azathioprine est un immunosuppresseur de deuxième intention, en matière du traitement de la maladie de Behçet, prescrit à la dose de 2.5mg/kg/j, sous forme de comprimés dosés à 25 et 50mg.

**b. Méthotrexate:**

❖ **Mode d'action:**

Le Méthotrexate est un analogue de l'acide folique inhibant de manière compétitive la dihydrofoate réductase intracellulaire, d'où une inhibition de la synthèse des purines, des acides nucléiques et de certains acides aminés. Le methotrexate a également une action anti-inflammatoire et immunomodulatrice en inhibant la chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles par l'intermédiaire d'une inhibition de la production de d'IL-8, en diminuant de densité des cellules de langerhans épidermiques et par une action cytotoxiques prédominant sur les lymphocytes.

❖ **Posologie:**

La posologie usuelles est de 10 à 15 g/m en une prise orale par semaine.

Le Méthotrexate est habituellement bien toléré à ces doses, l'association à 'acide folique diminue les effets secondaires.

### **3. Les immunomodulateurs :**

#### **3.1. Interféron :**

Mode d'action:

L'interféron alpha a été utilisé dans le traitement de la maladie de Behçet en 1986, en se basant sur une hypothèse selon laquelle l'herpès simplex type1 jouerait un rôle dans la pathogénie de la maladie [278]. Confirmé ce rôle, mais ils ont démontré que l'interféron alpha est doté de propriétés immunomodulatrices qui expliquent son efficacité. L'Interféron alpha représente un moyen de traitement prometteur de la maladie de Behçet. L'interféron alpha peut

être supérieur aux agents immunosuppresseurs conventionnels du fait de son action rapide et la possibilité d'une rémission à long terme sans autre traitement. L'interféron alpha peut être indiqué chez des patients avec une maladie infectieuse concomitante, en cas de malignité ou d'immunodépression ou il est supérieur aux immunosuppresseurs parce qu'il n'affecte pas la réponse immunitaire, mais au contraire pourrait la renforcer [279].

❖ **Posologie:**

Bien que la dose idéale de l'interféron alpha dans le traitement de la maladie de Behçet reste encore à déterminer, on recommande de démarrer avec une dose élevée, tel que 6 voir même  $9 \times 10^6$  UI par jour, la réduire à  $4.5 \times 10^6$  UI après 4 semaines, et à  $3 \times 10^6$  après 4 autres semaines puis passer à la dose d'entretien de  $3 \times 10^6$  UI 3 x par semaines après la rémission. Il n'est pas évident quand est ce que l'interféron alpha peut être arrêté. InaKotter et al recommandent qu'il soit pour suivi au moins 8 semaines après la rémission.

**3.2. Anti-TNF :**

❖ **Mode d'action:**

Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le TNF lui-même. Il possède également une activité cytolytique. En faible quantité, il induit la production d'auto-anticorps qui peuvent limiter son activité.

❖ **Posologie:**

L'Infliximab est administré par voie intraveineuse en perfusion de deux heures. La posologie utilisée dans la littérature était de 3 à 5 mg/kg. Ce qui correspond à la posologie utilisée dans nos cas.

Le traitement d'attaque consiste en la réalisation d'une première perfusion, les deux suivantes ont lieu deux semaines et six semaines après. La demi-vie du produit est d'environ 14 jours. Dans la plupart des indications, un traitement d'entretien toutes les huit semaines est nécessaire.

Le mode d'administration de l'Adalimumab est simple: une injection sous-cutanée de 50 mg toutes les deux semaines. La demi-vie est d'environ 8 jours.

#### **4. Autres :**

##### **4.1. La colchicine :**

Dans une étude portant sur la maladie de Behçet, la colchicine était efficace dans la prise en charge des manifestations systémiques de la maladie. La colchicine est généralement bien tolérée à la dose de 1à2mg/j. Elle est utilisée dans le traitement des manifestations faibles à modérées de la maladie [283].

##### **4.2. Les antiagrégants plaquettaires :**

Ils sont actuellement très utilisés, en se basant sur le fait que l'augmentation de l'agrégabilité plaquettaire dans la maladie de Behçet constitue une base physiopathologique importante [284]. Les phlébites cérébrales, qui se manifestent par un tableau d'hypertension intracrânienne bénigne, en sont une indication formelle.

On commence par l'héparinothérapie à la dose anticoagulante pendant 4 à 6 semaines puis le relais est souvent pris par les antivitamines K pendant 3 à 6 mois [285,284].

#### **➤ Indications :**

#### **1. Traitement de l'atteinte parenchymateuse du Neuro—Behçet :**

##### **1.1 Traitement des épisodes aigus :**

Le traitement des manifestations neurologiques aiguës de la maladie de Behçet se base essentiellement sur les corticostéroïdes, mais leurs effets restent éphémères et ils ne préviennent pas d'autres attaques ou progression. Les poussées aiguës du Neuro—Behçet sont traitées par la Prednisolone orale à raison de 1mg/kg/j pendant 4 semaines ou jusqu'à ce qu'une amélioration soit observée. La corticothérapie peut être aussi utilisée à forte dose par la Méthylprednisolone intraveineuse à raison de 1g/j pendant 3 à 7 jours [286]. Ces deux formes de traitement doivent

être suivi d'une corticothérapie orale à faible dose pendant plus de 2-3 mois de façon à prévenir les rechutes précoces [287].

### **1.2 Traitement à long terme :**

La colchicine, l'Azathioprine, le Cyclophosphamide, le Chlorambucil, les agents immunomodulateurs tels que l'interféron alpha peut être bénéfique dans le traitement de quelques manifestations systémiques de la maladie de Behçet. En pratique clinique on associe un médicament immunosuppresseur tel qu'Azathioprine ou des bolus mensuelles de Cyclophosphamide au corticostéroïde dans le traitement du Neuro-Behçet progressif. La cyclosporine a un effet neurotoxique et accélère le développement des manifestations neurologiques de ce fait son utilisation n'est pas recommandée dans le Neuro-Behçet [288,289]. L'efficacité des anti-TNFalpha dans le traitement des manifestations systémiques de la maladie de Behçet a été récemment rapportée [290,291]. Dans les formes sévères et/ou réfractaires, plusieurs agents immunosuppresseurs (Azathioprine, Cyclophosphamide et Chlorambucil) peuvent être associés aux corticoïdes dans le traitement du Neuro-Behçet.

## **2. Traitement de la thrombose veineuse cérébrale :**

Il n'y a pas de consensus sur le traitement de la thrombose veineuse cérébrale dans la maladie de Behçet. Quelques auteurs utilisent une combinaison d'anticoagulants avec les corticostéroïdes [209]. D'autres administrent les corticostéroïdes seuls [292]. Quand le traitement anticoagulant a été décidé, la présence d'anévrysmes pulmonaires ou d'autres anévrysmes doivent être éliminée vue que la thrombose veineuse cérébrale dans la maladie de Behçet est fortement associée avec des atteintes vasculaires systémiques majeures. Dans la pratique courante, on associe les corticostéroïdes à doses efficaces (1mg/kg/j) à l'héparine à bas poids moléculaire à dose anticoagulante pendant 4 à 6 semaines relayées par les antivitamines K pendant 3 à 6 mois [285, 284,286].

## **XII. Evolution et pronostic :**

Des études récentes portant sur la morbidité et la mortalité à long terme de la maladie de Behçet, ont conclu que le « fardeau de la maladie de Behçet » se situe souvent dans les premières années de l'évolution de la maladie. Les manifestations neurologiques de la maladie de Behçet représentent la principale cause de mortalité et de morbidité liée à la maladie [293].

Dans une étude turque qui a utilisé le score EDSS de Kurtzke [Expanded Disability Status Scale] pour évaluer la morbidité liée au Neuro-Behçet; 78.2% des patients ont développé, un faible [EDSS $\geq$ 3], et 45.1% ont développé une invalidité neurologique modérée à sévère (EDSS $\geq$ 6).

Dans la même étude, les patients porteurs de thromboses veineuses cérébrales avaient un score d'EDSS de 1 ou 2 (invalidité minimale) [294].

Pour Schotland (1963) et Wolf (1965) [53], les manifestations neurologiques constituent un élément pronostique extrêmement péjoratif, à la fois sur le plan vital et sur le plan fonctionnel, puisque la mortalité était évaluée à 41% dont 59% dans l'année qui suivait l'apparition des signes neurologiques et parmi les survivants, 77% avaient gardé des signes neurologiques objectifs souvent sévères. Pour Alajouanine et coll.1961 [53], les formes mortelles de la maladie de Behçet étaient toujours des formes compliquées de signes neurologiques [53].

## *DISCUSSION DE NOS RESULTATS*

## I. Profil épidémiologique :

### 1. Fréquence de l'atteinte Neurologique au cours de la maladie de Behçet :

La fréquence des manifestations neurologiques au cours de la maladie de Behçet varie entre les différentes séries (2%– 44%). Cette variation n'est pas due seulement aux facteurs géographiques et ethniques, mais aussi à la variabilité de la définition du Neuro-Behçet, et l'inclusion ou l'exclusion de certaines manifestations neurologiques. L'atteinte neurologique semble nettement plus fréquente dans les séries du Moyen-Orient et des pays méditerranéens, (13-44%) par rapport aux séries turques et asiatiques (2-11%).

Dans notre série de **322 cas** elle est de **22%**. Cette fréquence est en accord avec la plupart des grandes séries.

**Tableau n° XXII : Fréquence de l'atteinte neurologique au cours de la MB différentes séries**

Auteur [Pays].	Nombre de MB	Atteinte neurologique [%]
Benamour2006 [Maroc][304]	925	16,6%
Filali Ansary et al1999 [Maroc] [303]	162	43,2%
Pande [Inde][295]	58	4%
Sharquie [Iraq][47]	100	13%
Davatchi [Iran][296]	3443	3,3%
Gurler [Turquie][52]	2147	2%
Al-Dalaan [Saoudie][48]	119	44%
Tohme [Liban] 2009[300]	170	13%
Madanat[Jordanie][297]	150	28%
M.H. Houman et al.2002 [Tunisie] [301]	105	25,7
Krause [Israël][298]	68	14,7%
Assaad Khalil [Égypte][299]	274	26%
Hamza [Tunisie][49]	702	17%
Wechsler [France][302]	250	28%
Nakae [Japon][50]	3316	11%
<b>Notre Etude</b>	<b>322</b>	<b>22%</b>

## 2. Sexe des patients :

Dans notre étude, on a retrouvé une prédominance masculine (**43 hommes et 29 femmes**) avec un sex-ratio H/F=1,48 ; cette prédominance masculine est retrouvée aussi dans les différentes séries de littérature.

Tableau n°XXIII : Sexe ratio des patients des différentes séries

Auteurs	Sexe ratio
Gulsen Akman-Demir [306]	3.4
Filaly Ansary 1999 [303]	2.43
Benamour 2006 [304]	4,3
A Al-Araji [305]	2.33
<b>Notre Série</b>	<b>1,48</b>

## 3. Age d'apparition de la maladie de Behçet :

L'âge de début de la maladie de nos patients est comparable aux autres séries. En effet, quelle que soit la population étudiée, la MB s'installe généralement à la troisième décade de la vie. Un âge moyen de début de 26,5 ans est rapporté dans la série de Filaly Ansari de Rabat 1999; et ça rejoint **notre série avec 29,06 ans**. Le même résultat est retrouvé dans une série de BENAMOUR à Casablanca, qui a étudié 673 cas sur une période de 16ans [307]. Il est de même dans les séries de l'Asie de l'Est où l'âge moyen de début est de 31,7 ans. Il est de 26,5 ans dans les pays arabes et de 25,6 ans en Turquie [310]. En Israël, la MB semble survenir plus précocement avec une moyenne d'âge de début de 19,9 ans [298]. Ceci est illustré dans le (Tableau n° XXIV).

**Tableau n° XXIV : l'âge de début et l'âge de diagnostic selon les séries**

Serie	Nombre de cas	Age de debut (années)
Filali ansari et al 1999 (rabat) [303]	162	26.5
Benamour 1999 [307]	673	32ans
Hamzaoui (Tunisie) [309]	519	28,7 ± 9,3
Pande [295] (Asie de l'Est)	58	31.7
Zouboulis C.Turquie [310]		25.6
Israel[298]	68	19.9
Zierhut (Allemagne) [308]	39	25
<b>Notre Série</b>	<b>72</b>	<b>29,06 ans</b>

#### 4. Age d'apparition du Neuro-Behçet :

Dans notre série, l'âge moyen de l'apparition du Neuro-Behçet est de **30,93ans**, résultat proche de ceux retrouvés dans la littérature : 31 ans dans la série de Gulsen Akman-Demir [306], et 34 ans dans celle de M.H. Houman [301] (Tableau n° XXV).

**Tableau n° XXV : Age moyen d'apparition du Neuro-Behçet selon les séries**

Auteurs	Année	Age moyen
Filaly ansary [303]	1999	26 ans
Gulsen Akman-Demir [306]	1999	31 ans
M.H. Houman [301]	2002	34 ans
N. Ashjazadeh [311]	2003	39 ans
<b>Notre série</b>	<b>2008-2017</b>	<b>30,93 ans</b>

## **5. Répartition géographique à l'intérieur du Maroc :**

Nous nous sommes intéressés aux lieux de résidence de tous nos patients, en espérant aboutir à un résultat significatif quand à la corrélation avec l'apparition de la maladie. En fait, vu le caractère rétrospectif de l'étude, ces données n'ont pas été retrouvées sur certains dossiers. Ainsi nous n'avons pas pu avoir de détails sur le déplacement de ces patients entre les différentes régions du Maroc et le moment de l'apparition des premiers signes de l'affection, et donc les corrélations géographiques n'ont pas pu être établies.

Il est à noter que la majorité des patients proviennent de la ville de Marrakech, chose expliquée fort probablement par le territoire drainé par notre formation ; et donc la partie Sud du Maroc et les zones de drainage des références dans la région.

Par ailleurs, les autres séries marocaines publiées ne précisent pas l'origine géographique des patients, il est donc impossible pour le moment de savoir de quelle région prédominante arrivent les patients.

## **6. La saison d'apparition du Neuro-Behçet :**

A notre connaissance notre étude est la première qui a étudié le facteur saisonnier : avec comme résultat un pic pendant le printemps et une recrudescence hivernale chez nos malades.

## **7. Les formes familiales :**

La fréquence des formes familiales varie entre 2 et 18% selon les populations [312,313].

Elles semblent être plus graves que les formes sporadiques et sont fortement associées à l'antigène HLAB51 [314]. Les formes familiales sont plus fréquentes en Corée (15,4%) et en Turquie (16,2%), moins fréquentes chez les chinois et les japonais (2,2 – 2,6 %).

Au Maroc, la fréquence des formes familiales est faible, estimée à 5,6 % dans la série de Benamour portant sur 673 cas [307], de 3,7 % dans celle de Filali-Ansary [303] (Rabat) qui avait trouvé 6 cas parmi les 162 patients [303]. La série de Khammar (Fès) avait trouvé 4 familles

concernées parmi les 127 malades colligés, soit 6,2% [315].

En Tunisie on en trouve 7,7% dans la série de B'chir Hamzaoui [309] et 2 % dans celle de Hamza [49]. Dans notre série y avait 3 cas familiaux soit **4,16**, fréquence qui est similaire et proche aux données cités dans la littérature et surtout celles du Maroc.

**Tableau n° XXVI : Fréquence des formes familiales selon les séries**

Série	Fréquence des formes familiales %
Hamzaoui [309]	7.7%
Andaloussi [322]	6%
Filali-Ansary [303]	3.7%
Benamour [307]	5,6%
Khammar [315]	6.2%
Hamza [49]	2%
<b>Notre série</b>	<b>4,16%</b>

## **II. Profil clinique :**

### **1. Délai d'apparition des signes neurologiques par rapport à la maladie de Behçet :**

Les manifestations neurologiques surviennent de façon aléatoire par rapport au début de la MB. Le plus souvent, elles surviennent après plusieurs années d'évolution avec un délai moyen de 3,8 à 9 ans selon la série de Benamour et Thome [304,300] . Ce délai était moins prolongé dans notre série (2,04 ans), ce qui pourrait être expliqué par la présence de formes inaugurales, apanage des séries à recrutement neurologique.

**Tableau n° XXVII : Délai d'apparition des signes neurologiques selon les séries**

Auteur	Année	Délai
Gulsen Akman–Demir [306]	1999	6 années
Aksel Siva [316]	2001	5.3 années
M.H. Houman [301]	2002	6.4 années
Thome [300]	2009	9ans
Benamour 2006[304]	2006	3,8années
<b>Notre série</b>	<b>2008–2017</b>	<b>2,04 ans</b>

## **2. Le mode de début du Neuro–Behçet :**

Le mode de début du Neuro–Behçet reste très variable, il peut être aussi bien progressif qu'aigu comme il a été décrit par Gulsen Akman–demir et al [306] qui ont montré une installation aiguë des manifestations neurologiques chez 63 % des patients étudiés, alors que l'installation progressive n'a été mise en évidence que dans 37 % des cas.

N. Ashjazadeh [311] et al dans une autre étude ont mis en évidence un début aigu du Neuro– Behçet juste chez 33.3% des patients et une installation progressive de la maladie dans 66.7% des cas.

Dans notre série, Le mode d'installation était brutal dans 27,77% et progressif dans 72,23%, résultat qui similaire à notre ancienne série : L. Essaadouni et N. Kissani [323] et celle de N. Ashjazadeh et al [311].

**Tableau n° XXVIII : Le mode de début des signes neurologiques selon les séries**

Auteur	Année	Mode	
		Aigu	Progressif
Gulsen Akman–Demir [306]	1999	63%	37 %
L. Essaadouni et N. Kissani [323]	2010	16,41% Inaugurale	83,59%
N. Ashjazadeh et al [311]	2003	33.3%	66.7%
<b>Notre série</b>	<b>2008–2017</b>	<b>27,77%</b>	<b>72,23%</b>

### **3. Motif de consultation :**

Les céphalées représentent le signe neurologique le plus fréquemment retrouvé dans la maladie de Behçet. Dans la série de Saip S et al, les céphalées ont été rapportées chez 66.2% des patients [140]. Ces céphalées restent très invalidantes ; dans une étude britannique basée sur un questionnaire envoyé à des patients atteints de la maladie de Behçet, Kidd D et al ont montré que la prévalence des céphalées récurrentes était de 82.5% [141].

Dans notre série, les céphalées ont été retrouvées en 2<sup>ème</sup> position de fréquence (26,38%) après le **déficit moteur** avec 47,22% de nos patients, ce résultat est similaire à la série de Daoudi et al 2014 [317], qui a décrit un début poly-symptomatique dans 65% des cas ; et les signes inauguraux majoritairement retrouvés, ont consisté en des troubles moteurs dans (50%) et de l'équilibre (40%).

### **4. Les manifestations neurologiques de la MB :**

Concernant le type d'atteinte neurologique, l'atteinte MP est la plus fréquente dans notre étude avec 54%, et cela est en accord avec les données des grandes séries publiées comme le montre le (Tableau n° XXIX).

**Tableau n° XXIX : Fréquence des différents types de l'atteinte neurologique dans la littérature.**

Auteur	Nombre de cas	Nombre de l'atteinte méningo-parenchymateuse	Pourcentage de l'atteinte méningo-parenchymateuse (%)	Pourcentage de l'atteinte non parenchymateuse (%)	Pourcentage des Atteintes mixtes (%)
L. Essaadouni et N. Kissani	67	56	83,58%	16,41%	00
Akman-Demir et al., 1999 [306]	200	162	81%	19%	00
Houman et al., 2002 [301]	27	19	70,30%	25,90%	3,7%
Hamzaoui [309]	60	40	66,5%	20%	-
Benamour et al., 2006 [304]	154	94	61%	17,5%	5,8%
Al-Araji et al., 2003 [305]	20	10	50%	30%	20%
<b>Notre Etude</b>	<b>72</b>	<b>39</b>	<b>54%</b>	<b>28%</b>	<b>18%</b>

#### **4.1. L'atteinte parenchymateuse ou le Neur-Behçet:**

Les manifestations neurologiques sont très polymorphes, et témoignent de l'atteinte diffuse du système nerveux central.

##### **a. L'atteinte pyramidale :**

L'atteinte pyramidale représente dans plusieurs séries plus la moitié des manifestations neurologiques au cours du Neuro- Behçet comme c'est illustré dans le (Tableau n° XXX).

À l'instar de ces études, l'atteinte motrice centrale était très fréquente dans notre série avec 79,24% des cas.

**Tableau n° XXX : Fréquence de l'atteinte pyramidale dans la littérature.**

Auteur	Nombre de patients ayant l'atteinte myélo-parenchymateuse	Nombre de patients avec atteinte Pyramidale	Pourcentage de patients avec atteinte Pyramidale (%)
Benamour et al., 2006 [304]	94	55	58,5%
Daoudi et al 2014 [317]	40	27	67,5%
Houman et al., 2002 [301]	19	10	52%
L. Essaadouni et N. Kissani [323]	56	42	75%
<b>Notre Etude</b>	<b>53</b>	<b>42</b>	<b>79,24%</b>

**b. Les troubles psychiatriques :**

Les troubles psychiatriques survenant au cours de la maladie de Behçet sont très polymorphes. Dans les séries de Borson S et O'Duffy JD les symptômes psychiatriques comportementaux, affectifs et psychotiques étaient présents chez environ 50% des patients atteints du Neuro-Behçet. Chaque épisode psychiatrique est habituellement accompagné d'atteinte neurologique ou cutanéomuqueusee. [320,321].

Ces troubles étaient présents aussi dans 50 % dans la série de Tohme [319], mais n'est retrouvé que dans 7.14% dans la série de Filali Ansari [303] et 7,7% selon la série de Benamour [304].

Nos résultat concernant la fréquence des manifestations psychiatriques, sont en contradiction à toutes les séries citées ci-dessus, mais restent proche à la série de L. Essaadouni et N. Kissani avec 25 % [323] et la série de Daoudi et al, avec 35 % [317].

**Tableau n° XXXI : Fréquence des troubles psychiatriques selon les séries**

Séries	Fréquence des troubles psychiatriques
Tohme [319]	50 %
Filaly ansary 1999 [303]	7,14%
Benamour 2006 [304]	7,7%
L. Essaadouni et N. Kissani [323]	25%
Daoudi et al 2014 [317]	35%
<b>Notre Série</b>	<b>22,64%</b>

**c. Troubles cognitifs :**

Ce trouble est de plus en plus connu dans la maladie de Behçet. Il s'agit le plus souvent de troubles de la mémoire, une bradyphrénie et des troubles des fonctions exécutives, pouvant réaliser parfois un tableau de démence sous-corticale.

Aucun trouble cognitif n'a été notifié dans les dossiers dans notre série.

**d. L'atteinte du tronc cérébral :**

A l'instar des grandes séries de la littérature, qui rapportent une atteinte du tronc cérébral dans 25 à 60% des cas (Akman-Demir et al, 1999 [306]; Al-Fahad et al-Araji, 1999 [305]; Houman et al, 2002 [301], L. Essaadouni et N. Kissani [323]), notre série, les rejoint avec une atteinte clinique du tronc cérébral chez **39%** des patients.

**e. L'atteinte des nerfs crâniens :**

Dans notre série l'atteinte des nerfs crâniens a été retrouvée chez **30,55%** des cas de Neuro-Behçet ce qui en accord avec les grandes séries, comme celle de Rougemont et Al [254] avec 33% des patients ; et celle de Houman 2002 [301] avec 37%.

Mais en désaccord avec la série de Filaly Ansary [303] qui n'a objectivée l'atteinte des nerfs crâniens que dans 4.28% des cas. (Tableau n° XXXII)

**Tableau n° XXXII : Fréquence de l'atteinte des paires crâniennes selon les séries**

Séries	Fréquence de l'atteinte des paires crâniennes
Filaly Ansary 1999 [303]	4,28%
Benamour 2006 [304]	29,2%
Houman 2002 [301]	37%
Rougemont et Al [254]	33 %
<b>Notre Série</b>	<b>41,50%</b>

**f. L'atteinte cérébelleuse :**

Dans notre série on a noté 30,18% d'atteinte cérébelleuse de cas, ce qui est semblables à d'autres séries de la littérature qui ont rapportés des fréquences de 20 à 60% Tohme et al 1997 et Daoudi et Al 2014 [300,317].

**g. L'atteinte du système nerveux périphérique :**

Dans notre série, aucun patient n'a présenté d'atteinte neurologique périphérique, ce qui est le cas dans les autres séries de la littérature qui ont décrit une fréquence variant entre 2 et 19% (Atasoy et al, 2007; Jalal et al, 2005 [145])

**h. L'atteinte médullaire :**

Dans notre étude on a objectivé 8 cas de Myélite soit (11,11%) ; dont un seul cas de myélite isolée (1,38%) ; fréquence qui est peu rapporté dans la littérature, mais elle rejoint la série de L. Essaadouni et N. Kissani [323] et celle de Houman et AL 2002 [301] qui ont trouvé également un seul cas de myélite isolée.

**i. Mouvements anormaux :**

L'existence d'un syndrome parkinsonien et des mouvements anormaux est rarement rapporté (Akman-Demir et al, 1999 [306]; L. Essaadouni et N. Kissani [323]) ; notre série en comprend une observation.

**4.2. L'atteinte non parenchymateuse ou l'Angio-Behçet :**

L'association entre le Neuro-Behçet et l'Angio-Behçet est rare, suggérant encore une fois des mécanismes physiopathologiques différents.

Dans notre étude nous l'avons observée chez **6 patients**, soit 8,33 % des cas. Akman Demir [306] et Siva [316] n'en ont rapporté aucune dans leurs séries respectives de 200 et 164 patients.

Mais dans sa série de 36 cas de thrombophlébites cérébrales, Wechsler [302] a noté une telle association chez **4 patients**, résultat qui est semblable à notre étude.

**5. Les manifestations non neurologiques de la MB :**

Dans notre série, l'atteinte cutanéomuqueuse est la plus fréquente des manifestations extra-neurologique, chose qui rejoint les autres séries.

L'atteinte oculaire dans notre série est moins fréquente par rapport à la littérature.

**Tableau n° XXXIII : Fréquence manifestations non neurologiques selon les séries**

Manifestations Extra- ophtalmologiques	Andaloussi [322]	Benamour [304]	Filali- ansary [303]	L.Essaadouni et N.Kissani [323]	<b>Notre série</b>
Aptose buccale	100%	100%	96.9%	100	<b>97,22 %</b>
Aptose génitale	78.8%	84.9%	88.9%	61,19	80,55%
Pseudofolliculite	48.5%	62,7%	55.6%		38,88 %
Hypersensibilité cutanée	39.4%	54,1%	39.5%		72,22
Erythème noueux	9.1%	15,2%	27.2%		5,55%
Atteinte oculaire	78,8%	65,5%	50,61%	38,8 %	<b>16,66%</b>
Atteinte articulaire	27.3%	53,1%	80.04%		13,88%
Manifestations vasculaires	6.2%	20,4%	58.64%	4,47 %).	18,05%

### III. Profil paraclinique :

Dans notre série, 5 cas d'hypodensité ont été observés. La TDM cérébrale peut également montrer des cas d'atrophie parenchymateuse. Celle-ci a été retrouvée chez 3 de nos patients. En cas d'atteinte non parenchymateuse, la thrombose veineuse cérébrale est rarement retrouvée. L'image pathognomonique est celle du « Delta vide ». Cependant, la normalité de la TDM cérébrale n'élimine pas le diagnostic (Wechsler *et al*, 1999) [302].

L'IRM cérébrale est en revanche plus sensible (Gerber *et al*,) [128] permettant d'explorer des zones difficilement accessibles au scanner comme le tronc cérébral et la fosse postérieure. Classiquement, et en cas d'atteinte parenchymateuse, elle montre des hyper signaux en T2.

Selon la même étude (Gerber et Al) [128] l'IRM est également l'examen de référence pour la surveillance des lésions parenchymateuses. une réévaluation par IRM de 12 patients ayant un NB après un délai moyen de 3,5 ans a montré la disparition de 40 % des lésions initiales, la réduction de la taille de 35% des lésions, la persistance de 25 % des lésions, l'apparition sans aucune traduction clinique , de minimes lésions punctiformes principalement localisées à la substance blanche sus-tentorielle chez 5 patients et l'apparition ou l'aggravation progressive d'une atrophie cortico- sous-corticale chez 9 patients.

Nos résultats sont venu similaire à ces grandes études au plan Scanographique et à IRM.

### IV. Traitement :

Habituellement, le traitement d'une atteinte parenchymateuse fait appel initialement à une corticothérapie à forte dose par voie orale ou en bolus pour juguler l'inflammation, et aux immunosuppresseurs (Azathioprine, Cyclophosphamide, Chlorambucil, cyclosporine) pour prévenir les rechutes (Kidd et al. 1999) [191].

Parmi ces immunosuppresseurs, le Cyclophosphamide en bolus reste le plus utilisé chez nos malades 47,22% ce qui rejoint les grandes série de la littérature ; mais la durée du traitement est mal codifiée Selon Wechsler et al. (1999) [302].

## V. Pronostic :

Plusieurs facteurs influençant le pronostic de l'atteinte neurologique ont été évalués. Dans une étude analysant la survie de 110 patients suivis pendant au moins plus de 3 ans, ni le sexe, ni l'âge de début, ni les manifestations systémiques associées n'avaient une incidence pronostique péjorative. En revanche, la nature parenchymateuse de l'atteinte neurologique et plus précisément l'atteinte du tronc cérébral associée à une autre localisation étaient statistiquement corrélées à un pronostic plus fâcheux. Dans cette même étude, certains signes cliniques étaient corrélés à un mauvais pronostic : les troubles sphinctériens, le syndrome cérébello pyramidal et les syndromes du tronc cérébral [306].

Dans l'étude de Siva, ce sont le syndrome cérébelleux et les formes progressives qui avaient une valeur pronostique péjorative [316]. Les anomalies du LCR (pléiocytose et/ou hyperprotéinorachie) étaient également prédictives d'un pronostic plus mauvais dans l'étude de Akman Demir [306] et celle de Kidd [191].

Dans notre série une évolution défavorable était observée chez 20 patients (28%), qui avaient tous une atteinte méningoparenchymateuse.

Notre résultat confirme les données de la littérature concernant la gravité de l'atteinte méningoparenchymateuse.



## *CONCLUSION*



Les manifestations neurologiques de la maladie de Behçet sont potentiellement graves, et elles sont dominées par l'atteinte MP.

Les formes parenchymateuses sont variées et peuvent être difficiles à reconnaître rapidement ; par contre Les formes extra-parenchymateuses sont souvent bruyantes avec peu de difficulté diagnostique.

Le traitement n'est pas codifié ; et le pronostic est particulièrement sévère notamment en cas d'atteinte MP.

Une prise en charge précoce ; et la réalisation d'études prospectives, multicentriques sont indispensables pour développer des stratégies thérapeutiques validées afin d'améliorer le pronostic des patients.



*ANNEXE*





**D) MANIFESTATIONS CLINIQUES :**

**1/SIGNES GENERAUX :**

- \*Fièvre : Oui Non  
\*Fatigue : Oui Non  
\*Amaigrissement : Oui Non  
\*Pâleur : Oui Non

**2/LES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES AU COURS DE LA MALADIE DE BEHCET :**

- \*Méningite : Oui Non  
➤
- \*Méningo-encéphalite : Oui Non  
➤
- \*Céphalées : Oui Non  
➤
- \*Epilepsie : Oui Non  
➤
- \*Convulsion : Oui Non  
➤
- \*Signes d'irritation pyramidale : Oui Non  
➤
- \*Syndrome pyramidal sans déficit : Oui Non  
➤
- \*Syndrome pyramidal :
- Hémiplégie : Oui Non
  - monoplégie : Oui Non
  - paraplégie : Oui Non
  - Quadriplégie : Oui Non
- \*Syndrome cérébelleux : Oui Non  
➤
- \*Syndrome vestibulaire : Oui Non  
➤
- \*Syndrome pseudo-bulbaire : Oui Non  
➤
- \*Troubles sensitifs :

- Para-parésie : Oui Non
- Hémiparésie : Oui Non
- Autre :

\*Troubles cognitifs : Oui Non



\*Troubles psychiatriques :

- Dépression : Oui Non
- Troubles de personnalité : Oui Non
- Autres :

\*HTIC bénigne : Oui Non

\*AVC : Oui Non

➤ Territoire :



\*Thrombophlébite cérébrale : Oui Non

➤ Territoire :



\*Neuropathie périphérique :

- Polynévrite : Oui Non
- Polyradiculonéphrite : Oui Non
- Atteinte périphérique des nerfs crâniens : Oui Non



\*Troubles de déglutition : Oui Non

\*dysarthrie : Oui Non

\*Ophtalmoplégie internucléaire : Oui Non

\*Névrite optique rétrobulbaire : Oui Non

\*Troubles sphinctériens : Oui Non



\*Mouvement anormaux type extrapyramidal :

- Ballisme : Oui Non
- Chorée : Oui Non

\*Autres signes Neurologiques :

### 3/SIGNES EXTRA-NEUROLOGIQUE :

#### 3-1/Manifestations Cutané-Muqueuses :

##### 3-1-1)Muqueuses :

\*Aptose buccale : Oui Non

\*Aptose génitale : Oui Non

\*Autres localisations:Oui Non

##### 3-1-2)Cutanées :

\*Lésions spontanées :

- Pseudofolliculite : Oui Non
- Erythème noueux : Oui Non
- Lésions acnéiformes : Oui Non

\*Lésions provoquées :

- ❖ Hypersensibilité cutanée non spécifique (test pathergique) :positifNégatif

\*Autres lésions cutané-muqueuses:

#### 3-2/Manifestations Ophtalmiques:

\*A.V :

OD:

OG:

\*Segment antérieur : OD : OG :

- ❖ Iridocyclite : Oui Non OuiNon
- ❖ Tyndall chambre antérieure:Oui Non OuiNon
- ❖ Précipités rétro-descémique:Oui Non OuiNon
- ❖ Hypopion : Oui Non Oui Non
- ❖ Synéchies iridocristalinienne:OuiNon Oui Non
- ❖ Cataracte :Oui Non OuiNon

\*Segment postérieur:

- ❖ Hyalite:Oui Non OuiNon
- ❖ Choriorétinite : Oui Non OuiNon
- ❖ Hémorragies rétiniennes : Oui Non OuiNon
- ❖ Ischémie rétinienne : Oui Non OuiNon
- ❖ vascularites rétiniennes : Oui Non OuiNon
- ❖ Maculopathie:Oui Non OuiNon
- ❖ OEdème papillaire:Oui Non OuiNon
- ❖ Atrophie optique : Oui Non OuiNon

### 3-3/Manifestations Articulaires :

#### a- Périphériques :

\*Arthralgies: -Siège:

\*Arthrite:

✓ Mono-arthrite: Oui Non -Siège:

✓ Oligo-arthrite: Oui Non -Siège:

✓ Poly-arthrite Oui Non -Siège:

#### b- Axiales:

\*Rachis : Oui Non -Siège:

\*Sacro-iliaque:

#### c- Autres

### 3-4/Manifestations Cardio-Vasculaires:

#### a- Vasculaires:

\*Atteinte veineuse

❖ Thrombose :

-Superficielle : Oui Non -localisation :

-Profonde : Oui Non -localisation :

❖ Autres :

\*Atteinte artérielle

❖ Thrombose : Oui Non -localisation :

❖ Anévrisme : Oui Non -localisation :

\*Nécrose digitale : Oui Non

\*Gangrène: Oui Non

\*Infarctus sous unguéal : Oui Non

\*Vascularite rétinienne : Oui Non

\*Infarctus du myocarde : Oui Non

\*Autres :

#### b- Cardiaque:

\*Péricardite :

\*Endocardite :

\*Myocardite:

\*Atteinte coronarienne :

\*Thrombose intracardiaque :

**3-5/Manifestations pleuro-pulmonaire et médiastinales:**

- \*Hémoptysie: Oui Non
- \*Dyspnée : Oui Non
- \*Laryngite : Oui Non
- \*Douleurs thoraciques : Oui Non
- \*Pleurésie:Oui Non
- \*Infarctus pulmonaire : Oui Non
- \*Anévrisme pulmonaire : Oui Non
- \*Adénopathies médiastinales:Oui Non
- \*Autres atteintes:

**3-6/Manifestations Digestives :**

- \*Douleurs abdominales:Oui Non
- \*Diarrhée:Oui Non
- \*Rectorragies:Oui Non
- \*Ulcérationoesophagienne:Oui Non
- \*Ulcération gastro-duodénale :Oui Non
- \*Ulcération iléale : Oui Non
- \*Ulcération colique : Oui Non
- \*Ulcération rectale : Oui Non
- \*Autres lésions :

**3-7/Manifestations Musculaires :**

- \*Myalgies : Oui Non
- \*Gonflement musculaire : Oui Non
- \*Myosite : Oui Non
- \*Polymyosite : Oui Non

**3-8/Manifestations Rénales :**

- \*Hématurie:Oui Non
- \*Protéinurie:Oui Non
- \*Syndrome néphrotique:Oui Non
- \*Néphropathie glomérulaire:Oui Non
- \*Amylose : Oui Non

**3-9/Manifestations Glandulaires :**

- \*Orchiépididymite : Oui Non

\*Gougerot-Sjögren : Oui Non

\*Parotidite : Oui Non

\*Autres :

3-10/Manifestations Hématologiques :

\*Splénomégalie : Oui Non

\*Adénopathie : Oui Non Localisations :

\*Autres :

Autres remarques à l'examen clinique à noter :

E) BILAN PARACLINIQUE :

1/BIOLOGIE :

1-1/Bilan inflammatoire :

- VS : <30 >50 >100

- CRP : <100mg/l >100mg/l

-Electrophorèse des protides : Oui Non

• Alpha 2 globuline :

• Gammaglobuline :

- Ponction du liquide articulaire : Oui Non

• Inflammatoire : Oui Non

- NFS : Hyperleucocytose à PNN : Oui Non // valeur =

-Fer sérique : Ferritinémie :

1-2/Bilan de la crase sanguine :

- TP : Normal Bas Elevé

- TCK : Normal Bas Elevé

1-3/Fonction rénale :

-Urée : Bas Elevé

-Créatinine : Bas Elevé

-Protéinurie de 24h : négative positive

1-4/Bilan hépatique :

-Transaminases: Bas Elevé

-Bilirubine: Bas Elevé

1-5/Bilan immunologique :

-Terrain génétique

- ❖ HLAB51: faite non faite      /// Positif Négatif
- ❖ C3/ C4: faite non faite      ///Positif Négatif

1-6/Sérologie syphilitique :

- ❖ TPHA: faite non faite
- ❖ VDRL: faite non faite

1-7/Ponction Lombar:

- ❖ PL : faite non faite

Hyper-leucocytose : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	//valeur=
Cellularité : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	//valeur=
Hyper-protéinorachie : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> Non	//valeur=

2/MAGERIE :

2-1/La TDM cérébrale :faitenon faite

- \*Normale : oui Non
- \*Pathologique:-**Hypodensité** : oui Non
- Territoires touchés :
- Œdème Cérébral** : oui Non
- Territoires touchés :

-**Aspect de TVC** : oui Non

Territoires touchés :

-Autres signes à la TDM:

2-2/L'Angio-IRM cérébrale : faite non faite

- \*Normale : oui Non
- \*Pathologique: **Hyper-signal T2** :oui Non
- Territoires touchés :

-Aspect d'AVC ischémiques : oui Non  
Territoires touchés :

-Aspect de TVC : oui Non  
Territoires touchés :

-Autres signes à l'angio-IRM :

2-3/ Fond d'œil : fait non fait  
➤ Résultat :

2-4/Angiographie rétinienne: faite non faite  
➤ Résultat :

2-5/Echo-doppler des membres inférieurs: fait non fait  
➤ Résultat :

2-6/Radiographie pulmonaire : faite non faite  
➤ Résultat :

2-7/Autres bilan :

## F) TRAITEMENT :

1/Traitement local :

\*Eviction des aphtogènes : Oui Non

\*Anesthésique buccale: Oui Non

\*Bain de bouche : Oui Non

**2/Traitement général utilisé pour la MALADIE DE BEHCET:**

**1\*COLCHICINE:** Oui Non

- ✓ Posologie de départ :
- ✓ Posologie actuelle :
- ✓ Tolérance :
- ✓ Durée de traitement :

**2\*CORTICOTHERAPIE :** Oui Non

- ✓ Posologie de départ :
- ✓ Posologie actuelle :
- ✓ Tolérance :
- ✓ Durée de traitement :
- ✓ Modalité de prescription :

**3\*AINS:** Oui Non

- ✓ Médicament :
- ✓ Posologie :
- ✓ Tolérance :
- ✓ Durée de traitement :
- ✓ Mode de traitement :

**4\*ANTALGIQUES:** Oui Non

- ✓ Médicament :
- ✓ Posologie :
- ✓ Mode de traitement :

**5\*ANTICOAGULANT:** Oui Non

- ✓ Médicament :
- ✓ Posologie :
- ✓ Mode de traitement :

**6\*ANTI-AGREGANT PLAQUETTAIRE (Aspirine) :** Oui Non

- ✓ Posologie de départ :
- ✓ Posologie actuelle :
- ✓ Tolérance :
- ✓ Durée de traitement :
- ✓ Modalité de prescription :

**7\*IMMUNOSUPPRESSEURS:** Oui Non

**7-1) Méthotrexate :** Oui Non

- ✓ Posologie de départ :
- ✓ Posologie actuelle :
- ✓ Tolérance :
- ✓ Durée de traitement :
- ✓ Modalité de prescription :

**7-2) Azathioprine :** Oui Non

- ✓ Posologie de départ :
- ✓ Posologie actuelle :
- ✓ Tolérance :
- ✓ Durée de traitement :
- ✓ Modalité de prescription :

**7-3) Cyclophosphamide :** Oui Non

- ✓ Posologie de départ :
- ✓ Posologie actuelle :
- ✓ Tolérance :
- ✓ Durée de traitement :
- ✓ Modalité de prescription :

**7-4) Autres :**

**8\*NOUVELLES THERAPIES IMMUNOMODULATRICES :**

**8-1) Anti-TNF alpha(Tumor necrosis factor alpha) :**

Oui Non

- ✓ Posologie de départ :
- ✓ Posologie actuelle :
- ✓ Tolérance :
- ✓ Durée de traitement :
- ✓ Modalité de prescription :

**8-2) IFN alpha (Interféron alpha) :** Oui Non

- ✓ Posologie de départ :
- ✓ Posologie actuelle :
- ✓ Tolérance :
- ✓ Durée de traitement :
- ✓ Modalité de prescription :

8-3)Anti IL1(Inhibiteur de l'interleukine1) (Ex:Anakinra) :

Oui Non

- ✓ Posologie de départ :
- ✓ Posologie actuelle :
- ✓ Tolérance :
- ✓ Durée de traitement :
- ✓ Modalité de prescription :

8-4)Anti IL6 (Inhibiteur de l'interleukine6) (Ex:Tocilizumab)

Oui Non

- ✓ Posologie de départ :
- ✓ Posologie actuelle :
- ✓ Tolérance :
- ✓ Durée de traitement :
- ✓ Modalité de prescription :

9\*Antibiotiques : Oui Non

- ✓ Médicament :
- ✓ Mode de traitement :

10\*Autres Traitements :

Nombre de poussées et rémissions en fonction de chaque médicament administré :

<u>Le Médicament utilisée</u>	<u>Nombre de poussées /an</u>	<u>Rémission plus de 6mois</u>	<u>Guérison avec des séquelles</u>	<u>Guérison sans séquelles</u>
Corticoïdes				
Colchicine				
Ciclophosphamide				
Méthotrexate				
Azatioprine				
AAP				
Anti TNF alpha				
IFN alpha				
Anti IL1				
Anti IL6				

G) EVOLUTION :

1/Stable : Oui Non  
>6mois >12mois >24mois

2/Rechute: Oui Non  
-Date de rechute :  
-forme de rechute :

3/Remission: Oui Non  
-Date :  
-Durée :

H) Suivi :

-Perdu de vue: Oui Non  
-Toujours suivi: Oui Non  
-Date de dernière consultation :  
-Durée de suivi :  
-Durée de survie :  
-Décès :

\*Cause :

- Neuro-Behçet: Oui Non
  - ❖
  - ❖
  - ❖
  - ❖
- Angio-Behçet: Oui Non
  - ❖
- Cancer: Oui Non
  - ❖
- Maladies intercurrentes: Oui Non
  - ❖

CRITERES DE DIAGNOSTIG :

**\*Les critères du groupe d'étude international sur la maladie de Behçet établis en 1990 :**

1/ Critères majeurs :

- Aptose buccale récidivante : Oui Non
  - Présence de 3 poussées ou plus/an : Oui Non
  - Présence de moins de 3 poussées/an : OuiNon
    - ❖ Nombre de récivide en 12 mois=

2/Critères mineurs :

- Aptose génitale récidivante : Oui Non
  - Nombre de récivide en 12 mois :
- Uvéite antérieure: Oui Non
- Uvéite postérieure: Oui Non
- Uvéite totale: Oui Non
- Vascularite rétinienne: Oui Non
- Lésions papulo-pustuleuse acnéiforme: Oui Non
  - ✓ En dehors de la période pubertaire et de tout traitement corticoïde !!!
- Erythème noueux: Oui Non
- Pseudo-folliculite: Oui Non
- Test pathergique : PositifNégatif




Le Diagnostic selon les critères du groupe d'étude international sur la MB, repose sur la présence du critère majeur=l'aptose buccale récidivante (au moins trois poussées par an) avec au moins deux critères mineurs !!

\*Les critères du groupe d'étude international sur la maladie de Behçet revus en 2013 :

Nouveaux critères internationaux de la maladie de Behçet :

<u>Signes Cliniques</u>	<u>Points</u>	OUI	NON
Atteinte oculaire	<u>2</u>		
Aptose génitale	<u>2</u>		
Aptose buccal	<u>2</u>		
Lésion cutanéé typique	<u>1</u>		
Manifestation neurologique	<u>1</u>		
Manifestation vasculaire	<u>1</u>		
Pathergy test positif	<u>1</u>		

 Le Diagnostic selon les Nouveaux critères du groupe d'étude international est retenu sur un SCORE supérieur ou égal à 4 points comme le montre le tableau si dessus !!



---

*RÉSUMÉS*



---

## Résumé

### **Introduction :**

Les manifestations neurologiques de la maladie de Behçet connaissent un grand polymorphisme clinique, et sont parmi les localisations les plus graves de la maladie car elles engendrent le pronostic vital et fonctionnel.

### **Objectif de l'étude :**

Décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs de l'atteinte neurologique au cours de la maladie de Behçet.

### **Matériel et méthodes :**

Notre travail est une étude descriptive rétrospective, qui porte sur 72 patients présentant une atteinte neurologique dans une série de 322 malades suivis pour maladie de Behçet, aux services de Médecine Interne et de Neurologie du CHU Mohammed VI de Marrakech sur une période de 10 ans, s'étendant entre Janvier 2008 et Décembre 2017. Tous les patients répondaient aux critères de l'ISG, et/ou de l'ISG modifiés sur la MB (de 1990 et/ou 2013). Les patients souffrant de céphalées isolées avec un examen neurologique, une étude du liquide céphalo-rachidien et une imagerie normaux ont été exclus de l'étude.

### **Résultats :**

La fréquence de l'atteinte neurologique dans notre étude est de 22%. Il s'agissait de 43 hommes (60%) et 29 femmes (40%) avec un sex-ratio H/F=1,48. L'âge moyen de diagnostic de l'atteinte neurologique était de 30,93 ans. Le facteur saisonnier était marqué par un pic pendant le printemps (51%), une chute pendant l'Automne (5%), et une recrudescence Hivernale avec (21%) des cas. Le début était progressif dans 72% des cas, et brutal dans 28% des cas. Le motif d'hospitalisation le plus fréquent est le déficit moteur retrouvé 47, 22% des cas. Dans notre série l'atteinte parenchymateuse isolée représente l'atteinte la plus fréquente avec 54,16%. L'atteinte vasculaire isolée vient en 2<sup>ème</sup> position avec 26,38% dominée par les thromboses

intracérébrales. Un cas d'atteinte médullaire isolée était observé. On a noté des associations entre les différentes formes : 6 cas (8,33%) présentaient une association entre le Behçet parenchymateux et l'atteinte vasculaire ; et 7 cas (9,72%) avaient une association entre le Behçet parenchymateux et la myélite. Les syndromes neurologiques en cas du Neuro-Behçet sont dominés par le syndrome pyramidal dans 58,33%, suivie par le syndrome du tronc cérébral et le syndrome cérébelleux. Des présentations particulières ont été observées : quatre malades présentaient un tableau pseudotumoral. Les manifestations extra-neurologiques étaient présentes chez tous nos patients, avec une forte présence de l'aphtose buccale (97,22%), contre une faible fréquence de l'atteinte ophtalmologique dans notre série (16,66%). Sur le plan paraclinique l'étude du LCR a mis en évidence une hypercytose à prédominance lymphocytaire aseptique chez 27 patients. Le scanner cérébral était normal dans 19 cas (63,33%) et pathologique dans 11 cas (36,66%) a montré des lésions hypodenses dans 5 cas; hyperdenses dans 2 cas; une atrophie intéressant le TC et la région cortico-sous-corticale dans 3 cas ; et un seul cas d'œdème péri-lésionnel. L'IRM cérébrale pratiquée chez 72 patients, a été pathologique dans tous les cas : elle a mis en évidence des lésions de démyélinisation chez 42 patients (59,72%) ; une atrophie intéressant différents compartiments du SNC chez 7 cas (9,73%) ; et des lésions évocatrices de thrombose veineuse cérébrale chez 23 cas (31,94%). Dans notre série, on a principalement utilisé les bolus de Méthylprednisolone dans le traitement de la phase aiguë du Neuro-Behçet, relayés par la Corticothérapie orale qui a été administrés chez tous nos malades. L'administration des Immunosuppresseurs a été réalisée chez 50 malades (69,44%) dont 47,22% des cas ont reçu le Cyclophosphamide. 2 patients dans notre série ont bénéficié d'un traitement à base de Biothérapie avec : 1 cas qui a été traité par Infliximab, et l'autre cas par Tocilizumab. Une évolution défavorable liée une atteinte méningoparenchymateuse était observée chez 20 patients (28%).

**Conclusion :**

Les manifestations neurologiques de la maladie de Behçet sont très diverses et graves notamment en cas d'atteinte méningoparenchymateuse.

## Summary

### **Introduction:**

The neurological manifestations of Behçet's disease are highly polymorphic and are among the most severe locations of the disease because they are life-threatening and functional.

### **Purpose:**

The aim of our study is to describe the epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic and evolutionary aspects of neurological involvement in Behçet's disease.

### **Patients and methods:**

Our work is a retrospective descriptive study, which concerns 72 patients with neurological impairment in a series of 322 patients followed for Behçet's disease, the Internal Medicine and Neurology departments of the Mohammed VI University Hospital of Marrakech over a period of 10 years, extending between January 2008 and December 2017. All patients met the ISG, and / or ISG modified criteria on the MB (from 1990 and / or 2013). Patients with headache isolated and with normal findings (neurological examination, cerebrospinal fluid, and normal imaging) were excluded from the study.

### **Results:**

The frequency of neurological impairment in our study is 22%. There were 43 men (60%) and 29 women (40%) with a sex ratio H / F = 1.48. The average age of diagnosis of neurological involvement was 30.93 years. The seasonal factor was marked by a peak during the Spring (51%), a fall during the Autumn (5%), and a Winter recrudescence with (21%) of cases.

The beginning was progressive in 72% of cases, and brutal in 28% of cases. The most common reason for hospitalization is motor deficit 47, 22% of cases. In our series isolated parenchymal involvement represents the most frequent attack with 54.16%. Isolated vascular involvement comes in 2nd position with 26.38% dominated by intracerebral thromboses. A case

of isolated medullar involvement was observed. There were associations between the different forms: 6 cases (8.33%) had an association between parenchymal Behçet and vascular involvement; and 7 cases (9.72%) had an association between parenchymal Behçet and myelitis. Neurological syndromes in case of Neuro-Behçet are dominated by pyramidal syndrome in 58.33%, followed by brainstem syndrome and cerebellar syndrome. Special presentations were observed: four patients had a pseudotumoral picture. The extra-neurological manifestations were present in all our patients, with a strong presence of oral aphtosis (97.22%), against a low incidence of ophthalmological involvement in our series (16.66%). Paraclinically, the CSF study revealed aseptic predominantly lymphocytic hypercytosis in 27 patients. The brain scan was normal in 19 cases (63.33%) and pathological in 11 cases (36.66%) showed hypodense lesions in 5 cases; hyperdense in 2 cases; atrophy of the CT and the cortico-subcortical region in 3 cases; and only one case of peri-lesional edema. Cerebral MRI performed in 72 patients was pathological in all cases: it showed demyelization lesions in 42 patients (59.72%); atrophy of various CNS compartments in 7 cases (9.73%); and lesions suggestive of cerebral venous thrombosis in 23 cases (31.94%). In our series, Methylprednisolone boluses were mainly used in the treatment of the acute phase of the Neuro-Behçet, relayed by oral corticotherapy, which was administered to all our patients. The administration of Immunosuppressants was carried out in 50 patients (69.44%) of which 47.22% of the cases received Cyclophosphamide. 2 patients in our series received a treatment with Biotherapy with: 1 case that was treated with Infliximab, and the other case with Tocilizumab. An adverse evolution related to meningoparenchymal involvement was observed in 20 patients (28%).

**Conclusion:**

The neurological manifestations of Behçet's disease are very diverse and serious, particularly in cases of meningoparenchymal involvement.

## ملخص

### مقدمة :

المظاهر العصبية لمرض بهجت هي متعددة الأشكال للغاية، وهي من بين أكثر التظاهرات خطورة للمرض لأنها تهدد الحياة والوظائف الحركية.

### الهدف من الدراسة:

وصف الجوانب الوبائية والسريرية والاسرية والعلاجية والتطورية للتدخل العصبي في مرض بهجت.

### المواد والطرق:

إن عملنا عبارة عن دراسة وصفية استعادية ، تتعلق بـ 72 مريضاً يعانون من ضعف عصبي في سلسلة من 322 مريض متابع لمرض بهجت ، وأقسام الطب الباطني والأعصاب في مستشفى محمد السادس الجامعي في مراكش على مدى 10 سنوات. يمتد من يناير 2008 إلى ديسمبر 2017. استوفى جميع المرضى معايير ISG و / أو ISG المعدلة على MB (من عام 1990 و / أو 2013). تم استبعاد المرضى الذين يعانون من الصداع المعزول أو الذين كانت لهم نتيجة في فحص الجهاز العصبي، أو دراسة السائل النخاعي، أو تصوير إشعاعي عادي.

### النتائج :

وتيرة الاختلال العصبي في دراستنا هي 22٪. كان هناك 43 رجلاً (60 ٪) و 29 من النساء (40 ٪) مع نسبة الجنسين  $H / F = 1.48$ . تميز العامل الموسمي بذروة خلال فصل الربيع (51 ٪) ، هبوط خلال فصل الخريف (5 ٪) ، وتصاعد في فصل الشتاء (21 ٪).

بلغ متوسط عمر تشخيص الإصابة العصبية 30.93 سنة. كانت البداية تقدمية في 72٪ من الحالات ، وحشية في 28٪ من الحالات. السبب الأكثر شيوعاً لدخول المستشفى هو عجز

الحركة في 47.22 ٪ من الحالات. في دراستنا تمثل متلازمة معزولة متني الأكثر هجوما مع 54.16 ٪. تدخل الأوعية الدموية المعزولة يأتي في المرتبة الثانية مع 26.38 ٪ يهيمن عليها انسداد داخل الدماغ. لوحظت حالة من التدخل النخاعي المعزول. كانت هناك ارتباطات بين الأشكال المختلفة: 6 حالات (8.33 ٪) كان لها ارتباط بين متلازمة بهجت ومشاركة الأوعية الدموية. و 7 حالات (9.72 ٪) لديها علاقة بين متخنت بهجت والتهاب النخاعي. تهيمن المتلازمات العصبية في حالة بهجت العصبي بنسبة 58.33 ٪ ، تليها متلازمة الدماغ ومتلازمة المخيخ. شوهدت عروض خاصة: كان لدى أربعة مرضى صورة أورام كاذبة. كانت المظاهر خارج العصبية موجودة في جميع مرضانا، مع وجود قوي من التهاب الفم (97.22 ٪) ، ضد انخفاض معدل مشاركة الأعراض البصرية في سلسلتنا (16.66 ٪). في ما يخص الجانب الكشفي، كشفت دراسة CSF عن كثرة التطفل اللمفاوي الغليظ في 27 مريضاً. كان الفحص الدماغي طبيعياً في 19 حالة (63.33 ٪) وأظهر المرض في 11 حالة (36.66 ٪) آفات القصور في 5 حالات ؛ فرط كثافة في 2 حالة ؛ ضمور CT والجزء القشري تحت القشرية في 3 حالات ؛ وحالة واحدة فقط من وذمة شبه ذيلية. كان إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي الدماغي في 72 مريضاً مرضياً في جميع الحالات: أظهر آفات إزالة الميالين في 42 مريضاً (59.72 ٪) ؛ ضمور مختلف مقصورات الجهاز العصبي المركزي في 7 حالات (9.73 ٪) ؛ والآفات موحية للخثار الوريدي الدماغي في 23 حالة (31.94 ٪). في سلسلتنا، تم استخدام دواءميتيلبريدنيزولون بشكل رئيسي في علاج المرحلة الحادة من بهجت العصبي ، التي تم نقلها عن طريق العلاج القشري الفموي ، والتي كانت تدار لجميع مرضانا. تم تنفيذ إدارة المثبتين في 50 مريضاً (69.44 ٪) منها 47.22 ٪ من الحالات التي تلقت سيكلوفوسفاميد. تلقى 2 المرضى في سلسلتنا العلاج الحيوي مع: 1 حالة تم علاجها مع أنفليكسيماب ، والحالة الأخرى مع توسيليزيماب. ولوحظت نتيجة تطويرية غير جيدة ذات صلة بإصابات سحائية في 20 مريضاً (28 ٪).



## *BIBLIOGRAPHIE*



1. **International Study Group for Behçet's Disease.**  
Criteria for diagnosis of Behçet's disease.  
*Lancet 1990; 335:1078-80.*
2. **Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M, et al.**  
The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria.  
*J Eur Acad Dermatol Venereol 2013, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.12107> [Epubahead of print].*
3. **Kural-Seyahi E et al.**  
The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center.  
*Medicine (Baltimore) 2003, 82: 60-76.*
4. **Zouboulis CC, Keitel W.**  
A historical review of early descriptions of Adamantiades -Behcet's disease.  
*J Invest Dermatol 2002, 119: 201- 205.*
5. **Adamantiades B.**  
Sur un cas d'iritis à hypopion récidivant.  
*Ann. Ocul.1931;168:271-8*
6. **Abdou NI, Schumacher HR, Colman RW et al.**  
Behçet disease: possible role of secretory component deficiency, synovial inclusions and fibrinolytic abnormality in the various manifestations of the disease.  
*JLab Clin Med 1978; 91: 409-422*
7. **Behcet H, Matteson EL.**  
On relapsing, aphthous ulcers of the mouth, eye and genitalia caused by a virus.  
*Clin Exp Rheumatol 2010; 4: 2-5.*
8. **Behçet H,**  
Über rezidivierende, aphtöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund.  
*Am Auge und den Genitalien Dermatol Wochenschr.1937; 105:1152-7.*

9. **Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR,**  
Behçet's disease from Hippocrates to the third millennium.  
*Brit J Ophtalmol.2003; 87(9):1175-83.*
10. **Feigenbaum A,**  
Description of Behçet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases.  
*Brit J Ophtalmol.1956; 40:355-7.*
11. **Dilsen N.**  
History and development of Behçet's disease.  
*Rev Rhum 1996; 63: 512-9.*
12. **Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR.**  
Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives.  
*Tissue Antigens 1999; 54:213-220.*
13. **Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M.**  
Close association of HLA-BW 51 with Behçet's disease.  
*Arch Ophtalmol 1982; 100:1455-8.*
14. **Benouna-Biaz F, Ait ourhrouil M, Senouci K, Hassam B, Heid E, Lazrek B.**  
Maladie de Behçet : profil épidémiologique.  
*Médecine du Maghreb 1995; 52:21-4.*
15. **Filali-Ansary N.**  
La maladie de Behçet : A propos de 162 cas.  
*Thèse N : 39; 1997. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.*
16. **Demirhindi O, Yazici H, Binyildiz P, Dayioglu N, Tuzun Y, Altac M, et al.**  
The prevalence of Behçet's disease in Fener village (Silivri, Istanbul) and its surroundings.  
*Cerrahpasa Tip Fak Derg 1981; 12:509-14 [in Turkish].*
17. **Yurdakul S, Gunaydin I, Tuzun Y, Tankurt N, Pazarli H, Ozyazgan Y, et al.**  
The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey.  
*J Rheumatol1988; 15:820-2.*

18. **Al-Rawi ZS, Neda AH.**  
Prevalence of Behçet's disease among Iraqis.  
*Adv Exp Med Biol* 2003; 528:37-41.
19. **Al-Dalaan A, Al-Ballaa S, Al Sukati M, Mousa M, Bahabri S, Biyari T.**  
The prevalence of Behçet's disease in Al Qassim region of Saudi Arabia.  
*Pub Adhoua; 1997. p. 170-2. Turkey: Havsa study. Rheumatol Int* 2012; 32:895-908.
20. **Crespo J, Ribeiro J, Jesus E, Moura A, Reis C, Porto A.**  
Behçet's disease particular features at the central zone of Portugal. In: Wechsler B, Godeau P, editors.  
International Congress Series, 1037.  
*Amsterdam: Excerpta Medica; 1993. P.207-10.*
21. **Sanchez-Burson J, Grandal Y, Mendoza M, Montero R, Rejon E, Marengo J.**  
Clinical characteristics, HLA antigen and mortality in Behçet's syndrome in Spain. In: Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, editors. 8th International Congress on Behçet's disease: program and abstracts.  
*Reggio Emilia, Italy. Milan: Prex; 1998. p.102.*
22. **Chamberlain MA.**  
Behçet's syndrome in 32 patients in Yorkshire.  
*Ann RheumDis* 1977; 36:491-9.
23. **Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, et al.**  
Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe.  
*Yonsei Med J* 1997; 38:411-22.
24. **Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM.**  
Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: A population-based study.  
*Arthritis Rheum* 2009; 61:600-4.
25. **Deligny C, Antonio L, Garnery B, Merle H, Numeric P, Signate A, et al.**  
Épidémiologie et description à base de population de la maladie de Behçet en Martinique.  
*Rev Med Interne* 2012; 33(Suppl. 1):S90.

26. **Liozon E, Roussin C, Puechal X, Garou A, Valadier P, Perinet I, et al.**  
Behçet's disease in East African patients may not be unusual and is an HLA-B51 negative condition: a case series from Mayotte (Comoros).  
*Joint Bone Spine* 2011; 78:166-70.
  
27. **Poon W, Verity DH, Larkin GL, Graham EM, Stanford MR.**  
Behçet's disease in patients of West African and Afro-Caribbean origin.  
*Br J Ophthalmol* 2003; 87:876-8.
  
28. **Mahr A, Belarbi L, Wechsler B, Jeanneret D, Dhote R, Fain O, et al.**  
Population-based prevalence study of Behçet's disease: differences by ethnic origin and low variation by age at immigration.  
*Arthritis Rheum* 2008; 58:3951-9.
  
29. **Barra C, Belfort Junior R, Abreu MT, Kim MK, Martins MC, Petrilli AM.**  
Behçet's disease in Brazil: a review of 49 cases with emphasis on ophthalmic manifestations.  
*Jpn J Ophthalmol* 1991;35:339-46.
  
30. **S. B'chir Hamzaoui, A. Harmel, K. Bouslama, M. Abdallah, M. Ennafaa, S. M'rad, M Ben Dridi et le groupe tunisien d'étude sur la maladie de Behçet**  
Epidemiologie de la Maladie de BEHCET.  
*Rev med interne* 2012 ; 41 ; 28-34
  
31. **Bennouna-Biaz F, Alj Ourhouic M, Senouci K, Hassen B, Heid E, Lazrek B.**  
Maladie de Behçet, profil épidémiologique.  
*Maghreb Médical* 1995;290 :30-2.
  
32. **Mahr.A, Maldini.C**  
Épidémiologie de la maladie de Behcet  
*La Revue de médecine interne* 35 (2014) 81-89.
  
33. **Salvarani C, Pipitone N, Catanoso MG, Cimino L, Tumiatì B, Macchioni P, et al.**  
Epidemiology and clinical course of Behçet's disease in the Reggio Emilia area of Northern Italy: a seventeen-year population-based study.  
*Arthritis Rheum* 2007; 57:171-8.

34. **Mohammad A, Mandl T, Sturfelt G, Segelmark M.**  
Incidence, prevalence and clinical characteristics of Behçet's disease in southern Sweden.  
*Rheumatology (Oxford) 2013; 52:304-10.*
35. **Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM.**  
Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: A population-based study.  
*Arthritis Rheum 2009; 61:600-4.*
36. **Deligny C, Antonio L, Garnery B, Merle H, Numeric P, Signate A, et al.**  
Épidémiologie et description à base de population de la maladie de Behçet en Martinique.  
*Rev Med Interne 2012; 33 (Suppl. 1):S90.*
37. **Ambresin A, Tran T, Spertini F, Herbort C.**  
Behçet's disease in Western Switzerland: epidemiology and analysis of ocular involvement.  
*Ocul Immunol Inflamm 2002; 10:53-63.*
38. **Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Branas F, Lopez-Lazaro L, Olivieri I.**  
Epidemiologic and clinical aspects of Behçet's disease in a defined area of Northwestern Spain, 1988-1997.  
*J Rheumatol 2000; 27:703-7.*
39. **Nakae K, Masaki F, Hashimoto T, Inaba G, Mochizuki M, Sakane T.**  
Recent epidemiological features of Behçet's disease in Japan. In: Wechsler B, Godeau P, editors.  
*International Congress Series 1037. Amsterdam: Excerpta Medica; 1993. p. 145-51.*
40. **Kone-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, Shafae N, Ozen S, Ozdogan H, et al.**  
Clinical features of Behçet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases.  
*J Pediatr 1998; 132:721-5.*
41. **Fujikawa S, Suemitsu T.**  
Behçet disease in children: a nation wide retrospective survey in Japan.  
*Acta Pediatr Jpn 1997; 39:285-9.*

42. **Bang DS, Oh SH, Lee KH, Lee ES, Lee SN.**  
Influence of sex on patients with Behçet's disease in Korea.  
*J Korean Med Sci* 2003;18:231-5.
43. **Tursen U, Gurler A, Boyvat A.**  
Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease.  
*Int J Dermatol* 2003; 42:346-51.
44. **Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al.**  
The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade out-come survey of 387 patients followed at a dedicated center.  
*Medicine* 2003;82:60-76.
45. **Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K, Le Thi Huong D, Amoura Z, Resche-RigonM, et al.**  
Mortality in Behçet's disease.  
*Arthritis Rheum* 2010; 62:2806-12.
46. **Zouboulis.C**  
Epidemiology of Adamantiades Behçet's disease.  
*Ann.Med.interne, 1999;vol 150, n°6:488-498*
47. **Sharquie K, Al-Araji A, Al Rawi Z, Al-Yaqubi O, Hatem A**  
Behçet's disease in Iraqui patients. A prospective study from a newly established multidiscipline Behçet's disease clinic.  
*Yonsei Med J* 2000; 41 [suppl 3]:10.
48. **AL-Dalaan A, AL Balaa SR, El Ramahi K, Al Kawi Z, Bohlega S, Bahabri S,et al**  
Behçet's disease in Saudi Arabia.  
*J Rheumatol* 1994;21:658-61.
49. **Hamza M, Meddeb S.**  
Behçet's disease in Tunisia.  
*Rev Rhum [Engl Ed]* 1996;63:538

50. **Nakae K, Masaki F, Hashimoto T, Inaba G, Mochizuki M, Sakane T.**  
Recent epidemiological features of Behçet's disease in Japan. In: Wechsler B, Godeau P, editors. Behçet's disease. International Congress Series 1037.  
*Amsterdam: Excerpta Medica; 1993. p. 145-51.*
51. **Gülşen akman-demir, nilüfer yeşilol, piraye serdaro ğlu**  
Neurological Involvement in Behçet's Disease: Clinical Characteristics, Diagnosis and Treatment.  
*Journal of Neurological Sciences [Turkish] 23:[1] 2;3-7, 2006*
52. **Gürler a, boyvat a, türsen u**  
Clinical manifestations of Behçet's disease: Analysis of 2147 patients.  
*Yonsei Med J 1997;38:423-7.*
53. **bousser.m.g**  
Les manifestations neurologiques de la maladie de Behçet.  
*La revue de médecine ,21 octobre 1974 ; n°35 :2317-2321*
54. **Aksel siva, ayse altintas and sabahattin saip**  
Behçet's syndrome and the nervous system.  
*Curr Opin Neurol 17:347-357 2004*
55. **bohlega s, alkawi mz, omer s, mc lean d, stigsby b, al-dalaan a, et al.**  
Neuro-Behçet's disease: clinical syndrome and prognosis. In: Wechsler B, Godeau P, editors. Behçet's disease International Congress Series 1037.  
*Amsterdam: Excerpta Medica; 1993. p. 145-51.*
56. **Silfverskiöld BP.**  
Recurrent Uveitis (Behçet's syndrome) and encephalomyelo meningitis.  
*Acta Psychiatr Neurol Scand 1951;26:443- 453 .*
57. **Lucek CJ, Pires M, McCartney AC, et al.**  
Ocular and neurological Behçet's disease without orogenital ulceration.  
*J Neurol Neuro surg Psychiatry. 1993;56:505-508.*

58. **Arai T, Mizukami K, Sasaki M, et al.**  
Clinicopathological study on a case of neuro- Behçet's disease: in special reference to MRI, SPECT and neuropathological findings.  
*Jpn J Psychiatry Neurol. 1994;48:77-84*
59. **Nishimura M, Satoh K, Suga M, et al.**  
Cerebral angio- and neuro- Behçet's syndrome: neuroradiological and pathological study of one case.  
*J Neurol Sci. 1991;106:19-24.*
60. **Mc Menemey WH, Lawrence BJ.**  
Encephalomyelopathy in Behçet's disease: report of necropsy findings in two cases.  
*Lancet. 1957;2:353-358.*
61. **Koga M, Suetsugu M, Umeda Y.**  
An autopsy case of chronic nodular encephalomyelitis simulating neuro- Behçet syndrome .  
*Jpn J Psychia- try Neurol. 1986;40:669-676.*
62. **Hadfield MG, Aydin F, Lippman HR, et al.**  
Neuro- Behçet's disease .  
*Clin Neuropathol. 1996;15:249 - 255.*
63. **International Study Group for Behçet's disease.**  
Criteria for diagnosis of Behçet's disease.  
*Lacet 1990;335:1078-80.*
64. **Zouboulis.**  
9ème conférence Internationale sur la maladie de Behçet.  
*Seoul, Mai 2000* .
65. **Z. Amoura , M. Guillaume, S. Caillat-Zucman, B. Wechsler and J.-C. Piette.**  
Physiopathologie de la maladie de behçet. Paris, France .Reçu le 9 janvier 2006; accepté le 22 fevrier 2006.  
*Available online 6 June 2006.*

66. **S. Ohno, M. Ohguchi, S. Hirose, H. Matsuda, A. Wakisaka and M. Aizawa.**  
Close association of HLA-Bw51 with Behcet's disease.  
*Arch. Ophthalmol.* 100 (1982), pp. 1455-1458.
67. **T. Sakane, M. Takeno, N. Suzuki and G. Inaba.**  
Behçet's disease.  
*N. Engl. J. Med.* 341 (1999), pp. 1284-1291.
68. **D.H. Verity, J.E. Marr, S. Ohno, G.R. Wallace and M.R.**  
Stanford, Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives.  
*Tissue Antigens* 54 (1999), pp. 213-220.
69. **S. Bahram, M. Bresnahan, D.E. Geraghty and T. Spies.**  
A second lineage of mammalian major histocompatibility complex class I genes.  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91 (1994), pp. 6259-6263.
70. **T. Ahmad, G.R. Wallace, T. James, M. Neville, M. Bunce and K. Mulcahy-Hawes et al.**  
Mapping the HLA association in Behçet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms.  
*Arthritis Rheum.* 48 (2003), pp. 807-813.
71. **F. Choukri, A. Chakib, H. Himmich, L. Marih and S. Caillat-Zucman.**  
HLA-B51 phenotype modifies the course of Behcet's disease in Moroccan patients.  
*Tissue Antigens* 61 (2003), pp. 92-96.
72. **A. Gul, F.A. Uyar, M. Inanc, L. Ocal, J.H. Barrett and O. Aral et al.**  
A weak association of HLA-B51 with Behcet's disease.  
*Genes Immun.* 3 (2002), pp. 368-372.
73. **E.H. Hughes, R.W. Collins, E. Kondeatis, G.R. Wallace, E.M. Graham and R.W. Vaughan et al.**  
Associations of major histocompatibility complex class I chain-related molecule polymorphisms with Behcet's disease in Caucasian patients.  
*Tissue Antigens* 66 (2005), pp. 195-199.

74. **H. Yasuoka, Y. Okazaki, Y. Kawakami, M. Hirakata, H. Inoko and Y. Ikeda et al.**  
Autoreactive CD8+ cytotoxic T lymphocytes to major histocompatibility complex class I chain-related gene A in patients with Behcet's disease.  
*Arthritis Rheum. 50 (2004), pp. 3658-3662.*
75. **B. Turan, H. Gallati, H. Erdi, A. Gurler, B.A. Michel and P.M.**  
Villiger, Systemic levels of the T cell 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.*
76. **Gul A.**  
Behcet's disease as an autoinflammatory disorder.  
*Curr DrugTargets Inflamm Allergy 2005;4:813.*
77. **Imirzalioglu N, Dursun A, Tastan B, Soysal Y, Yakicier MC.**  
MEFV 1 gene is a probable susceptibility gene for Behcet's disease.  
*Scand J 2. Rheumatol 2005; 34:56-8.*
78. **Atagunduz P, Ergun T, Direskeneli H.**  
MEFV mutations are increased in Behcet's disease (BD) and are associated with vascular involvement.  
*Clin Exp Rheumatol 2003;21:S35-7.*
79. **Amoura Z, Dode C, Hue S, Caillat-Zucman S, Bahram S, Delpech M, et al.**  
Association of the R92Q TNFRSF1A mutation and extracranial deep vein thrombosis in patients with Behcet's disease.  
*Arthritis Rheum 2005;52:608-11.*
80. **Hamzaoui K, Hamza M, Ayed K.**  
Production of TNF-alpha and IL-1 in active Behcet's disease.  
*J Rheumatol 1990;17:1428-9*
81. **Kim EH, Mok JW, Bang DS, Lee ES, Lee SN, Park KS.**  
Intercellular adhesion molecule-1 polymorphisms in Korean patients with Behcet s disease.  
*J Korean Med Sci 2003;18:415-8.*

82. Verity DH, Vaughan RW, Kondeatis E, Madnat W, Zureikat H, Fayyad F, et al. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behcet's disease. *Eur J Immunogenet* 2000;27:73-6.
83. Boiardi L, Salvarani C, Casali B, Olivieri I, Ciancio G, Cantini F, et al. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behcet's Disease. *J Rheumatol* 2001;28:1283-7.
84. Uchio E, Matsumoto T, Tanaka SI, Ohno S. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM 1), CD4, CD8 and interleukin-2 receptor in patients with Behcet's disease and Vogt-Koyanagi-Harada's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:179-84.
85. Lee S, Bang D, Cho YH, Lee ES, Sohn S. Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behcet's disease. *Arch Dermatol Res* 1996;288:179-83.
86. Tojo M, Zheng X, Yanagihori H, Oyama N, Takahashi K, Nakamura K, et al. Detection of herpes virus genomes in skin lesions from patients with Behcet's disease and other related inflammatory diseases. *Acta Derm Venereol* 2003;83:124-7.
87. Sun A, Chang JG, Kao CL, Liu BY, Wang JT, Chu CT, et al. Human cytomegalovirus as a potential etiologic agent in recurrent aphthous ulcers and Behcet's disease. *J Oral Pathol Med* 1996;25:212-8.
88. Sun A, Chang JG, Chu CT, Liu BY, Yuan JH, Chiang CP. Preliminary evidence for an association of Epstein-Barr virus with pre-ulcerative oral lesions in patients with recurrent aphthous ulcers or Behcet's disease. *J Oral Pathol Med* 1998;27:168-75.
89. Akdeniz S, Harman M, Atmaca S, Akpolat N. The sero prevalence of varicella zoster antibodies in Behcet's and other skin diseases. *Eur J Epidemiol* 2003;18:91-3.

90. **Mizushima Y, Matsuda T, Hoshi K, Ohno S.**  
Induction of Behçet's disease symptoms after dental treatment and streptococcal antigen skin test.  
*J Rheumatol 1988;15:1029-30.*
91. **Calguneri M, Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Karaarslan Y, Celik I.**  
The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behçet's disease: a randomized clinical trial.  
*Arthritis Rheum 1996;39:2062-5.*
92. **Wechsler B.**  
Que va-t-il se passer demain dans le domaine de la maladie de Behçet.  
*Ann.Medecine interne ,1996,147,n°2,pp.99-101.*
93. **Ergun T, Ince U, Eksioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Gurbuz O, Gurses L, et al.**  
HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet's disease.  
*J Am Acad Dermatol 2001;45:904-9.*
94. **Direskeneli H, Eksioğlu-Demiralp E, Yavuz S, Ergun T, Shinnick T, Lehner T, et al.**  
T cell responses to 60/65 kDa heat shock protein derived peptides in Turkish patients with Behçet's disease.  
*J Rheumatol 2000;27:708-13.*
95. **Saruhan-Direskeneli G, Celet B, Eksioğlu-Demiralp E, Direskeneli H.**  
Human HSP 60 peptide responsive T cell lines are similarly present in both Behçet's disease patients and healthy controls.  
*Immunol Lett 2001; 79:203-8.*
96. **Lehner T, Lavery E, Smith R, van der Zee R, Mizushima Y, Shinnick T.**  
Association between the 65-kilodalton-heat shock protein, Streptococcus sanguis, and the corresponding antibodies in Behçet's syndrome.  
*Infect Immun 1991;59:1434-41.*
97. **Uchio E, Stanford M, Hasan A, Satoh S, Ohno S, Shinnick T, et al.**  
HSP derived peptides inducing uveitis and IgG and IgA antibodies.  
*Exp Eye Res 1998;67:719-27.*

98. **Hu W, Hasan A, Wilson A, Stanford MR, Li-Yang Y, Todryk S, et al.**  
Experimental mucosal induction of uveitis with the 60-kDa heat shock proteinderived peptide 336–351.  
*Eur J Immunol 1998;28:2444–55.*
99. **Stanford M, Whittall T, Bergmeier LA, Lindblad M, Lundin S, Shinnick T, et al.**  
Oral tolerization with peptide 336–351 linked to cholera toxin B subunit in preventing relapses of uveitis in Behcet’s disease.  
*Clin Exp Immunol 2004;137:201–8.*
100. **Tanaka T, Yamakawa N, Yamaguchi H, Okada AA, Konoeda Y, Ogawa T, et al.**  
Common antigenicity between Yersinia enterocolitica-derived heat shock protein and the retina, and its role in uveitis.  
*Ophthalmic Res 1996;28:284–8.*
101. **Direskeneli H, Saruhan–Direskeneli G.**  
The role of heat shock proteins in Behcet’s disease.  
*Clin Exp Rheumatol 2003;21:544–8.*
102. **Imamura Y, Kurokawa MS, Yoshikawa H, Nara K, Takada E, Masuda C, et al.**  
Involvement of Th1 cells and heat–shock protein 60 in the pathogenesis of intestinal Behcet’s disease.  
*Clin Exp Immunol 2005; 139:371–8.*
103. **Groh V, Bahram S, Bauer S, Herman A, Beauchamp M, Spies T.**  
Cell stress–regulated human major histocompatibility complex class I gene expressed in gastrointestinal epithelium.  
*Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:12445–50.*
104. **Celet B, Akman–Demir G, Serdaroglu P, Yentur SP, Tasci B, van Noort JM, et al.**  
Anti- $\alpha\beta$ -crystallin immunoreactivity in inflammatory nervous system diseases.  
*J Neurol 2000; 247:935–9.*
105. **Parks DJ, Cheung MK, Chan CC, Roberge FG.**  
The role of nitric oxide in uveitis.  
*Arch Ophthalmol 1994; 112:544–6.*

106. **Evereklioglu C, Turkoz Y, Er H, Inaloz HS, Ozbek E, Cekmen M.**  
Increased nitric oxide production in patients with Behçet's disease: is it a new activity marker.  
*J Am Acad Dermatol 2002; 46:50-4.*
107. **Evereklioglu C, Cekmen M, Ozkiris A, Karabas L, Calis M.**  
The pathophysiological significance of red blood cell nitric oxide concentrations in inflammatory Behçet's disease.  
*Mediators Inflamm 2003; 12:255-6.*
108. **Duygulu F, Evereklioglu C, Calis M, Borlu M, Cekmen M, Ascioğlu O.**  
Synovial nitric oxide concentrations are increased and correlated with serum levels in patients with active Behçet's disease: a pilot study.  
*Clin Rheumatol 2005;24:324-30.*
109. **Yilmaz G, Sizmaz S, Yilmaz ED, Duman S, Aydin P.**  
Aqueous humor nitric oxide levels in patients with Behçet disease.  
*Retina 2002;22:330-5.*
110. **Sahin S, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazici H, Akoglu T.**  
Monocyte activity in Behçet's disease.  
*Br J Rheumatol 1996;35:424-9.*
111. **Sahin S, Akoglu T, Direskeneli H, Sen LS, Lawrence R.**  
Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behçet's disease.  
*Ann Rheum Dis 1996;55:128-33.*
112. **Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H, Kibaroglu A, Yavuz S, Ergun T, Akoglu T.**  
Neutrophil activation in Behçet's disease.  
*Clin Exp Rheumatol 2001;19:519-24.*
113. **Keller M, Spanou Z, Schaerli P, Britschgi M, Yawalkar N, Seitz M, et al.**  
T cell-regulated neutrophilic inflammation in autoinflammatory diseases.  
*J Immunol 2005;175:7678-86.*

114. **Takeo M, Kariyone A, Yamashita N, Takiguchi M, Mizushima Y, Kaneoka H, et al.**  
Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behçet's disease and from HLA-B51 transgenic mice.  
*Arthritis Rheum 1995;38:426-33.*
115. **Atalay G, Eksioglu-Demiralp E, Akoglu T, Direskeneli H.**  
The effects of nitric oxide donors and inhibitors on neutrophil functions in Behçet's disease.  
*Clin Exp Rheumatol 2002;20:S17-20.*
116. **Hamza M.**  
Physiopathologie de la maladie de behçet.  
*Sem hop Paris, 1987, 63, n°15,1195-1200.*
117. **Wechsler B, DuHuong LT, Kieffer E.**  
Manifestations cardiovasculaires de la maladie de Behçet.  
*Ann Méd Interne 1999 ; 150 : 542-54.*
118. **Wechsler B, Du Boutin L.**  
Maladie de Behçet.  
*Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris) Appareil locomoteur 1998 ; 14-206-B-10 : 5 p.*
119. **Eksioglu-Demiralp E, Kibaroglu A, Direskeneli H, Yavuz S, Karsli F, Yurdakul S, et al.**  
Phenotypic characteristics of B cells in Behçet's disease: increased activity in B cell subsets.  
*J Rheumatol 1999;26:826-32.*
120. **Lee KH, Chung HS, Kim HS, Oh SH, Ha MK, Baik JH, et al.**  
Human alpha enolase from endothelial cells as a target antigen of anti-endothelial cell antibody in Behçet's disease.  
*Arthritis Rheum 2003;48:2025-35.*
121. **Mor F, Weinberger A, Cohen IR.**  
Identification of alpha-tropomyosin as a target self-antigen in Behçet's syndrome.  
*Eur J Immunol 2002; 32:356-65.*

122. **Mahesh SP, Li Z, Buggage R, Mor F, Cohen IR, Chew EY, et al.**  
Alpha tropomyosin as a self-antigen in patients with Behçet's disease.  
*Clin Exp Immunol* 2005; 140:368-75.
123. **Fahsi O.**  
Les complications arterielles de la maladie de behçet (a propos de 13cas).  
*Thèse medecine n°229, année 1994,Rabat.*
124. **Suh CH, Park YB, Song J, Lee CH, Lee SK.**  
Oligoclonal B lymphocyte expansion in the synovium of a patient with Behçet's disease.  
*Arthritis Rheum* 2001; 44:170712.
125. **Dinc A, Takafuta T, Jiang D, Melikoglu M, Saruhan-Direskeneli G, Shapiro SS.**  
Anti-endothelial cell antibodies in Behçet's disease.  
*Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S27-30.
126. **Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR.,**  
Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives.  
*Tissue Antigens.* 1999; 54(3):213-20.
127. **SHI-Min Yuan**  
Cardiovascular operations in Behçet's disease.  
*International journal of cardiology* 172 (2014) 28-29.
128. **Gurler A, Boyvat A, Tursen U.**  
Clinical manifeststions of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients.  
*Yonsei Med J* 1997;38:423-7.
129. **Knapp P. Beitrag Zur**  
Symptomatologie und therapie der rezidivierenden hypopyoniritis und der begleitenden aphtozen schleimhauterkrankungen .  
*Schweiz Med Wochenschr .* 1941;71:1288 -1290.
130. **Berlin C.**  
Behçet's syndrome with involvement of the central nervous system .  
*Arch Derm Syph .* 1944;49:227-232

131. **Cavara V, D'Ermo F.**  
A case of Behçet's syndrome .  
In: *The Concilium Ophthalmologicum XVII* .Vol.3.Toronto: University of Toronto Press;  
*1954:1489 -1505.*
132. **Pallis CA, Fudge BJ .**  
Neurological complications of Behcet's syndrome.  
*AMA Arch Neurol Psychiatry. 1956;75:1-14 .*
133. **Berlin C.**  
Behçet's syndrome with involvement of the central nervous system.  
*Arch Derm Syph. 1944;49:227-233.*
134. **F. G. Joseph and N. J. Scolding**  
Neuro-Behçet's disease in Caucasians: a study of 22 patients .  
*European Journal of Neurology, Volume 14, Issue 2, Page 174-180, Feb 2007*
135. **Akman Demir G, Serdaroglu P,Taşçib,**  
The Neuro-Behçet Study Group. Clinical Patterns of Neurological Involvement in Behçet's  
Disease: Evaluation of 200 patients.  
*Brain 1999; 122:2171-81.*
136. **Al-Fahad SA, Al-Araji Ah.**  
Neuro-Behçet's disease in Iraq : a study of 40 patients.  
*J. Neurol Sci 1999; 170:105-11.*
137. **Siva A, Kantarci Oh, Saip S, et al**  
Behcet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement.  
*J Neurol 2001; 248:95-103.*
138. **Houman Mh, Hamzaoui-B'chir S, Ben Ghorbel I, Lamloum M, Ben Ahmedm, Abdelhak S,  
Miled M.**  
Neurologic manifestations of Behcet's disease: analysis of a series of 27 patients.  
*Rev Med Interne. 2002 Jul;23[7]:592-606. French.*

139. **Tohme A, Haddad F, Ghayad E**  
Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet. Seize observations dans une cohorte de 110 malades.  
*Ann Med Interne* 1997; 148:118-24.
140. **Saip S, Siva A, Altintas A, Kiyat A, Seyahi E, Hamuryudan V, Yazici H.**  
Headache in Behçet's syndrome.  
*Headache*. 2005 Jul-Aug; 45[7]:911-9.
141. **Kidd D.**  
The prevalence of headache in Behçet's syndrome.  
*Rheumatology [Oxford]*. 2006 May;45[5]:621-3.
142. **Radouane Niamane \*, Mohamed Karim Moudden, Mahamed Zyani, Ali Hda**  
Fièvre prolongée inexplicée révélant une maladie de Behçet. À propos d'une observation  
*Revue du Rhumatisme Volume 72, Issue 3, March 2005, Pages 250-251.*
143. **E.H. Hughes R.W.M. Collins E. Kondeatis G.R. Wallace E.M. Graham**  
Associations of major histocompatibility complex class I chain-related molecule polymorphisms with Behçet's disease in Caucasian patients.  
*Tissue Antigens* 2005; 66: 195-199.
144. **Mondéjar Marín B, García Montero R, López Ariztegui N, García Aparicio A.**  
Relapsing meningoencephalitis as onset of Behçet's disease .  
*Neurologia*. 2007 Jun; 22[5]:324-8
145. **O. Jalal, R. Niamane, M. Zyani, M.K. Moudden and A. Had**  
Polyneuropathie révélatrice d'une maladie de Behçet. À propos d'une observation  
*La Revue de Médecine Interne, Volume 26, Issue 1, January 2005, Pages 76-79*
146. **C. Budin A, B. Ranchin A, C. Glastre C, A. Fouilhoux A, I. Canterino B, L.david**  
Atteinte neurologique révélatrice d'une maladie de Behçet : deux observations pédiatriques.  
*Archives de Pédiatrie, Volume 9, Issue 11, November 2002, Pages 1160-1162.*

147. **Takechi U, Okada K, Uozumi T, Tsuji S.**  
Longitudinally extensive spinal cord lesion in a case of Neuro-Behçet disease.  
*Rinsho Shinkeigaku. 2008 Jan; 48[1]:48-51.*
148. **Kwang-Yang Tsai<sup>1</sup>, Jen-Tse Chen<sup>2,4,5</sup>, Wan-You Guo**  
Behçet's Disease with Pathologic Laughing and Crying: A Case Report and Literature Review.  
*Acta Neurologica Taiwanica Vol 10 No 4 December 2001.*
149. **Houman Mh, Ben Ghorbel I, Khiari-Ben Salah I, Lamloum M, Ben Ahmedm, Miled M.**  
Deep Vein Thrombosis in Behçet's disease.  
*Clin Exp Rheumatol 2001;19[Suppl24]:S48-50.*
150. **Bir Ls, Sabir N, Kilinçer A, Celiker A, Erdogan BS**  
Aseptic meningitis, venous sinus thrombosis, intracranial hypertension and callosal involvement contemporaneously in a young patient with Behçet's disease.  
*Swiss Med Wkly. 2005 Nov 19; 135[45-46]:684.*
151. **Ben Hamida H, Mrabet A, Slaoud S**  
Les manifestations neurologiques de la maladie de Behçet à propos de 27 observations.  
*Tunisie med 1982,2 ;112-115*
152. **Pradat.PF.Delattre.JY**  
Méningites chroniques.  
*EMC.[paris-France],Neurologie,17-160C-30,2002,13p.*
153. **Parisi L, Terracciano Me, Valente Go, Calandriello E, Accorinti M, Spadaro M.**  
Pre-symptomatic neurological involvement in Behçet's disease: the diagnostic role of magnetic transcranial stimulation. Electroencephalogr.  
*Clin Neurophysiol 1996; 101:42-7.*
154. **Anlar O, Akdeniz N, Tombul T, Calka O, Bilgili SG**  
Visual evoked potential findings in Behçet's disease without neurological manifestations  
*Int J Neurosci. 2006 Mar; 116[3]:281-7*

155. **Stigsby B, Bohlega S, Mclean Dr, Al-Kawi MZ.**  
Transcranial magnetic stimulation in Behçet's disease: a cross-sectional and longitudinal study with 44 patients comparing clinical, neuroradiological, somatosensory and brain-stem auditory evoked potential findings.  
*Clin Neurophysiol* 2000; 111:1320-9.
156. **Souza Rc, Lage L, Goldesntein-Schainberg C, Macedo Ar, Carrasco S, Gonçalves Cr.**  
Anti-endothelial cell antibodies and central nervous system involvement in Behçet's disease.  
*Clinics vol.62 no.6 São Paulo* 2007.
157. **Sang Hoon Lee, Pyeong Ho Yoon, Sang Joon Park, Dong Ik Kim.**  
MRI Findings in Neuro-Behçet's Disease.  
*Clinical Radiology [2001] 56: 485±494.*
158. **M. Darmoul, M. Habib Bouhaouala, H. Smida, M. Hedi Dougui**  
Neuro-Behçet pseudo tumoral.  
*Journal des maladies vasculaires vol. 27, no2, pp. 93-95 [22 ref.] 2002.*
159. **K Fujikawa, K Aratake, et al.**  
Successful treatment of refractory neuro-Behçet's disease with infliximab: a case report to show its efficacy by magnetic resonance imaging, transcranial magnetic stimulation and cytokine profile.  
*Ann Rheum Dis* 2007;66:136-137.
160. **N. Ashjazadeh,\* A. Borhani Haghighi,\* SH. Samangoole,T and H. Moosavi**  
Neuro-Behçet's Disease: A Masquerader of Multiple Sclerosis .  
*Experimental and Molecular Pathology* 74, 17-22 [2003].
161. **B. Wechsler, A. Sbaï, L. T. H. Du-Boutin, J.-CH. Piette**  
Neurological manifestations of Behçet's disease.  
*Schweizerarchiv für neurologie und psychiatrie* 154\_4/2003.
162. **Dorian O. Haskard**  
Behçet's disease.  
*Medicine Volume 34, Issue 11, November 2006, Pages 493-495.*

163. **Yamasaki T, Taniwaki T, Arakawa K, et al.**  
A case of neurobehçet's disease presenting as chronic progressive cerebellar ataxia.  
*Rinsho Shinkeigaku 2000; 40: 233-236.*
164. **Lee SH, Yoon PH, Park SJ, Kim DI.**  
MRI findings in neuro-behçet's disease.  
*Clin Radiol 2001; 56: 485-494.*
165. **Hirose M, Ikeuchi T, Hayashi S, et al.**  
A possible variant of neuro-Behçet disease presenting with chronic progressive ataxia without mucocutaneo-ocular symptoms.  
*Rheumatol Int 2006; 27: 61-65.*
166. **Litvan I, Roig C, Rovira A, et al.**  
Behcet's syndrome masquerading as tumor.  
*Neuroradiology .1987; 29:103.*
167. **Miwa Jin-No, Toru Fujii, et al.**  
Central Diabetes Insipidus with Behçet's Disease.  
*Internal Medicine Vol.38, No.12 [1999] pp.995-999.*
168. **Borson S.**  
Behcet's disease as a psychiatric disorder: a case report.  
*Am J Psychiatry 1982; 139: 1348-1349.*
169. **Oduffy JD, Goodstein NP.**  
Neurologic involvement in seven patients with Behcet's disease.  
*Am J Med 1976; 61:170-178.*
170. **Yamazaki A, Iizuka R, Kato I et al.**  
Six cases of Neuro-Behçet's syndrome.  
*Clin Neurol 1965; 5: 634-643.*
171. **Uhl V, Reus V, Fromm J.**  
Psychiatric symptoms in Behçet's syndrome.  
*Psychosomatics 1985; 26: 547-549.*

172. **Alevizos B, Anagnostara C, Christodoulou GN.**  
Resistant bipolar disorder precipitated by Behçet's syndrome.  
*Bipolar Disord* 2004; 6: 260–263. <sup>a</sup> Blackwell Munksgaard, 2004.
173. **Catherine A. Kernich, MSN, RN, C**  
Behçet's Disease.  
*The Neurologist* · Volume 12, Number 2, March 2006.
174. **B Wechsler et Lt Huong Du–Boutin.**  
Maladie de Behçet.  
*AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine*, 5–0360, 1998, 4 p.
175. **Nadia Filali–Ansary, Zoubida Tazi–Mezalek, Abdelhamid Mohattane et al.**  
La maladie de Behçet.  
*Ann. Med. Interne*, 1999 150, n° 3, pp. 178–188
176. **Sebai–El Fekih L\*, Hmaied W, Souissi K, Sakka S, Ghattas A**  
Oculomotor nerve palsy in Behçet's disease in 2 cases.  
*J Fr. Ophtalmol.*, 2002; 25, Supp. au n° 5.
177. **Mauricio Schreiner Miura, José Faibes Lubianca Neto, Rita Carolina Krumenauer, et al.**  
Behçet's disease: external ear involvement.  
*International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* [2004] 68, 817–821.
178. **M. D. Tarzi, S. Lightman<sup>1</sup>, H. J. Longhurst.**  
An exacerbation of Behçet's syndrome presenting with bilateral papillitis.  
*Rheumatology* 2005; 44:953–954
179. **Pamela S. Chavis<sup>1,3</sup> & Khalid F. Tabbara**  
Demyelination of retinal myelinated nerve fibers in Behçet's disease.  
*Documenta Ophthalmologica* 95: 157–164, 1998.
180. **Lew H, Lee JB, Han SH, Kim HS, Kim SK.**  
Neuro–Behçet's disease presenting with isolated unilateral lateral rectus muscle palsy.  
*Yonsei Med J.* 1999 Jun; 40[3]:294–6.

181. **A Al-Araji, K Sharquie and Z Al-Rawi**  
Prevalence and patterns of neurological involvement in Behçet's disease: a prospective study from Iraq.  
*J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003; 74:608-613.
182. **Bogdanova D, Milanov I, Georgiev D**  
Parkinsonian syndrome as a neurological manifestation of Behçet's disease.  
*Can J Neurol Sci.* 1998 Feb; 25[1]:82-5.
183. **Gray GS.**  
The triple complex syndrome of Behçet.  
*Canadian Medical Association journal* 1950; 62: 597-599.
184. **Silverskjo" LD BP.**  
Recurrent uveitis [Behçet's syndrome] and encephalomeningitis.  
*Acta Psychiatrica Scandinavica* 1951; 26: 443.
185. **H. Harmouche, O. Mouti, M. El-Alaoui Faris\*, S. Aidi, M. Benabdeljalil, T. Chkili**  
Myélite isolée et maladie de Behçet : trois observations.  
*Rev Méd Interne* 2000 ; 21 : 1047-51.
186. **Vermersch P**  
Spinal cord disorders and systemic diseases.  
*La Revue de Médecine Interne, Volume 21, Issue 12, December 2000, Pages 1043-1044.*
187. **N. Yesilot, M. Mutlu, O. Gungor, B. Baykal, P. Serdaroglu and G. Akman-demir**  
Clinical characteristics and course of spinal cord involvement in Behçet's Disease.  
*European Journal of Neurology* 2007, 14: 729-737.
188. **Alison L Green and Peter J Mitchell**  
Spinal cord Neurobehçet's disease detected on magnetic resonance imaging .  
*Australasian Radiology, Volume 44, Issue 2, Page 201-203, May 2000.*

189. **Naci Koc ,Er, Civan Islak, Aksel Siva, Sabahattin Saip, Canan Akman,Orhun Kantarci, And Vedat Hamuryudan**  
CNS Involvement in Neuro–Behçet Syndrome: An MR Study.  
*AJNR Am J Neuroradiol 20:1015–1024, June/July 1999.*
190. **Harmouche H, Mouti O, El–Alou Faris M, et al.**  
Acute myelitis and Behcet’s disease: three case reports.  
*La Revue de Medecine Interne 2000; 21: 1047–1051.*
191. **Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P.**  
Neurological complications in Behcet’s syndrome.  
*Brain1999; 122: 2183–2194.*
192. **Benamour S, Naji T, Alaoui FZ, El–Kabli H, El–Aidouni S.**  
Neurological involvement in Behçet's disease. 154 cases from a cohort of 925 patients and review of the literature.  
*Rev Neurol [Paris]. 2006 Nov;162[11]:1084–90.*
193. **Shakir A, Sulaiman K, Kahn Ra, Rudwan M**  
Neurological presentation of neuro–Behcet’s syndrome: clinical categories.  
*European Neurology 1990; 30:249–253*
194. **Lakhanpal S, Tani K, Lie Jt, Katoh K, Ishigatsubo Y,Ohokubo T.**  
Pathologic features of Behcet’s syndrome: a review of Japanese autopsy registry data.  
*Human Pathology1985; 16: 790–795.*
195. **Transverse Myelitis Consortium Working Group**  
Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis  
*Neurology 59:499–505 [2002]*
196. **Al– Dalaan AN, Al– Balaa SR, El– Ramahi K, et al.**  
Behçet’s disease in Saudi Arabia.  
*J Rheumatol . 1994;21:658–661.*

197. **Yurtkuran M, Yurtkuran M, Alp A, et al.**  
Hand involvement in Behçet's disease.  
*Joint Bone Spine.* 2006 Dec;73[6]:679-83
198. **Darmoul M, Habib Bouhaouala M, Smida H, Hedi Dougui M.**  
Pseudo-tumoral neuro-Behçet's disease  
*Rev Neurol [Paris].* 2006 May;162[5]:643-7
199. **Andrea Lo Monaco Renato La Corte Luisa Caniatti Massimo Borrelli Francesco Trotta**  
Neurological involvement in North Italian patients with Behçet disease  
*Rheumatol Int [2006] 26:1113-1119*
200. **Namer IJ, Karabudak R, Zileli T, et al.**  
Peripheral nervous system involvement in Behçet's disease.  
*Eur Neurol.* 1987;26:235-240.
201. **Walker LJE, Swallow MW, Mirakhur M.**  
Behçet's disease presenting with mononeuritis multiplex.  
*Ulster Med J.* 1990;59:206-210.
202. **Wakayama Y, Takayanagi T, Iida M, et al .**  
A nerve biopsy study in two cases of neuro-Behçet's syndrome.  
*Clin Neurol (Tokyo).* 1975;14:519-525.
203. **Aksoyek S, Aytemir K, Ozer N, et al.**  
Assessment of autonomic nervous system function in patients with Behçet's disease by spectral analysis of heart rate variability .  
*J Auton Nerv Syst.* 1999;77:190-194.
204. **Yazici H, Tuzuner N, Tuzun Y, et al .**  
Localized myositis in Behçet's disease.  
*Arthritis Rheum .* 1981;24:636-637.
205. **Worthmann F, Bruns J, Turker T, et al.**  
Muscular involvement in Behçet's disease: case report and review of the literature.  
*Neuromusc Disord.* 1996; 6:247-253

206. **Yavuz S, Fresko I, Hamuryudan V, et al.**  
Fibromyalgia in Behçet's syndrome.  
*J Rheumatol . 1998;25:2219 -2220.*
207. **Frayha R.**  
Muscle involvement in Behçet's disease.  
*Arthritis Rheum.1981;24:636-663*
208. **Sbai A, Wechsler B, Duhaut P, et al.**  
Neuro-Behçet's disease [isolated cerebral thrombophlebitis excluded]. Clinical pattern, prognostic factors, treatment and long term follow-up.  
*Adv Exp Med Biol 2003; 528:371-376.*
209. **Wechsler B, Vidailhet M, Bousser MG, et al.**  
Cerebral venous sinus thrombosis in Behçet's disease: long term follow-up of 25 cases.  
*Neurology 1992; 42:614-618.*
210. **R.H. Swerdlow, MD, G.R. Hanna, MD**  
Behçet's Disease: Presentation With Sagittal Sinus Thrombosis Diagnosed Non invasively.  
*Headache 1996; 36:115-118*
211. **A Theodoridou and L Settas**  
Demyelination in rheumatic diseases.  
*Postgrad. Med. J. 2008;84;127-132*
212. **N. Celebisoy, Y. Secil, O. Akyurekli**  
Pseudotumor cerebri: etiological factors, presenting features and prognosis in the western part of Turkey.  
*Acta Neurol Scand 2002: 106: 367-370*
213. **S Farah, A Al-Shubaili, A Montaser, J M Hussein, et al.**  
Behçet's syndrome: a report of 41 patients with emphasis on neurological manifestations.  
*J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1998;64;382-384*

214. **Filali-Ansary.N, Tazi-Mezalek. Z, Mohattane.A, Adnaouim, Aounim, Maaouni A, et al.**  
La maladie de Behçet, 162 observations.  
*Ann Med Interne [Paris] 1999; 150:178-88.*
215. **Al Adlaan An, Al Balaa Sr, El Ramahi K, Al-Kawi Z, Bohlega S,Bahabri S, et al.**  
Behçet's disease in Saudi Arabia.  
*J Rheumatol 1994;21:658-61.*
216. **Valensini G, Pezzi PP, Catarinelli G, et al.**  
Clinical manifestations of Behçet's disease in Italy: study of 155 patients at Rome University. In: Desmond J, Duffy O, eds. *Behçet disease, basic and clinical aspects.*  
*New York: Marcel Dekker, 1989:279-89.*
217. **M Önder, MA Gürer**  
The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors.  
*JEADV [2001]15, 126-136*
218. **Hamza .Mayer Bouchou.K,Catherbas.P,Atoine.J.C,Favre.Jp ,Michel.D Rousset.H**  
Angio-Behçet avec anticoagulants circulents, thromboses veineuses multiples et fièvre prolongée.  
*Société d'édition de l'association médical des hôpitaux de Paris ;3-10 Février 1994 :147-150*
219. **Y. Krespi, g. Akman-demir, M. Poyraz, B. Tugcu, O. Coban, R. Tuncay, P.Serdaroglu and S. Bahar**  
Cerebral vasculitis and ischaemic stroke in Behçet's disease: report of one case and review of the literature *European. Journal of Neurology 2001, 8: 719±722*
220. **H. Lee H.A. Yi S.R. Lee S.I. Nam J. Lee**  
An unusual case of neuro-Behçet's disease presenting with reversible basilar artery occlusion.  
*Neurol Sci [2006] 27:70-73*
221. **S. Rosenstingl1, E. Dupuy1, O. Alves2, B. George2, G. Tobelem1**  
Maladie de Behçet révélée par un anévrisme intracrânien.  
*Rev Méd Interne 2001 ; 22 : 177-82*

222. **Bahar S, Coban O, Gue Rvit IH, Akman–Demir G, Gokyigit A**  
Spontaneous dissection of the extracranial vertebral artery with spinal subarachnoid haemorrhage in a patient with Behçet's disease.  
*Neuroradiology* 35:352±354. 1993
223. **Abdellatif Bouarhroum, Md, Nabil Sedki, Md, Zakaria Bouziane et al.**  
Extracranial carotid aneurysm in Behçet disease: Report of two new cases.  
*Journal of Vascular Surgery, Volume 43, Issue 3, March 2006, Pages 627–630*
224. **Pannone A, Lucchetti G, Stazi G, et al.**  
Internal carotid artery dissection in a patient with Behçet's syndrome.  
*Ann Vasc Surg.* 1998;12:463–467.
225. **Katoh K, Matsunaga K, Ishigatsubo Y, et al.**  
Pathologically defined neuro–vasculo–, entero–Behçet's disease.  
*J.Rheumatol.* 1985; 12:1186–1190.
226. **Zelenski JD, Capraro JA, Holden D, et al.**  
Central nervous system vasculitis in Behçet's syndrome: angiographic improvement after therapy with cytotoxic agents.  
*Arthritis Rheum.* 1986;32:217–220.
227. **Ghate JV, Jorizzo JL.**  
Behçet's disease and complex aphtosis.  
*J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 1–18.
228. **Camille F.**  
Manifestations cutanéó–muqueuses de la maladie de Behçet.  
*Ann Med Int* 1999; 7: 535–541.
229. **Gilhar A, Winterstein G, Turani H et al.**  
Skin hyperreactivity response (Pathergy) in Behçet's disease.  
*J. Am Acad Dermato* 1989; 21: 547–552.

230. **Wechsler B, Le Thi huong Du, Kieffer E et al.**  
Manifestations cardiovasculaires de la maladie de Behçet.  
*Ann Med Int 1999; 7: 542-554.*
231. **Blétry O, Mohattane A, Wechsler B et al.**  
Atteinte cardiaque de la maladie de Behçet: 12 observations.  
*Presse Med 1988 ; 17 : 2388-2391.*
232. **Tursen U, Gurler A, Boyvat A.**  
Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease.  
*Int J Dermatol 2003;42:346-51*
233. **Al-Aboosi MM, Al Salem M, Saadeh A, et al.**  
Behçet's disease: clinical study of Jordanian patients.  
*Int J Dermatol 1996;35:623-5*
234. **Zineb Jaja,**  
Profils évolutifs de l'atteinte ophtalmologique de la maladie de behçet,  
*Thèse de Doctorat en Médecine, Faculté de Médecine et de pharmacie de Rabat, 2012.*
235. **Mason RM, Barnes CG .**  
Behçet's syndrome with arthritis.  
*Ann Rheum Dis 1969; 28: 95-103.*
236. **O'duffy JD, Carney JA, Deodhar S et al.**  
Behçet disease. Report of ten cases, three with new manifestations.  
*Ann Intern Med 1971; 75: 561-570.*
237. **Marzouki M, Aissa A, Zayani R et al.**  
Les localisations médiastinopulmonaires de la maladie de Behçet. A propos d'un cas.  
*Sem Hôp Paris 1986 ; 62 : 146-155.*
238. **Zaoui A, Maaouni A, Dabi F et al.**  
Manifestations pulmonaires au cours de la maladie de Behçet.  
*Sem Hôp Paris 1986; 62 : 3331-3334.*

239. **Hamza M, Ben Maiz H, Ben Ayed H.**  
Maladie de Behçet avec manifestation rénale. A propos d'un cas suivi pendant 6 ans.  
*Sem Hôp Paris ; 1980 ; 56 : 1081-1083.*
240. **Behcet H, Matteson EL.**  
On relapsing, aphthous ulcers of the mouth, eye and genitalia caused by a virus.  
*Clin Exp Rheumatol 2010; 4: 2-5.*
241. **Choug Y, Cho MG, Park K et al.**  
Audiovestibular disturbances in patients With Behcet's disease.  
*The Laryngoscope 2006; 116: 1987-90.*
242. **David B. Hellmann, MD**  
Behçet Disease.  
*Current Rheumatology Chapter 39. 2008*
243. **Haralampos M. Moutsopoulos**  
Behçet's Syndrome .  
*Harrison's Internal Medicine Chapter 320.2008.*
244. **Farhad Shahram,‡ Md; Abdolhadi Nadji,\* Md; Ahmad-Rezajamshidi,MD; et al.**  
Behcet's disease in Iran, analysis of 5,059 cases.  
*Arch Iranian Med .7[1]: 9 - 14; 2004.*
245. **Mizuki N, Inoko H, Ohno S.**  
Molecular genetics [HLA] of Behcet's disease. Yonsei Med J 1997; 38:333-349.  
246.SAKANE T.  
New perspectives in Behçet's disease.  
*Int Rev Immunol1997;14:89-96*
246. **David B. Hellmann, MD**  
Behçet Disease.  
*Current Rheumatology Chapter 39. 2008*

247. **Mizuki N, Meguro A, Tohnai I, Gül A, Ohno S, Mizuki N.**  
Association of Major Histocompatibility Complex Class I Chain-Related Gene A and HLA-B Alleles with Behçet's Disease in Turkey.  
*Jpn J Ophthalmol.* 2007 Nov-Dec;51[6]:431-6.
248. **Bohlega S, Alkawi Mz, Omer S, Mc Lean D, Stigsby B, Al-Dalaan A, et al.**  
Neuro-Behçet's disease : clinical syndrome and prognosis. In: Wechsler B, Godeau P, editors. Behçet's disease. International Congress Series 1037.  
*Amsterdam: Excerpta Medica; 1993. p. 145-51.*
249. **Hisanaga K.**  
Neuro-neutrophilic disease: neuro-Behçet disease and neuro-Sweet disease.  
*Intern Med.* 2007;46[4]:153-4
250. **Mizuki N, Ota M, Kimura M, Ohno S, Ando H, Katsuyama Y, et al.**  
Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene : a strong association of six GCT repetitions with Behçet's disease.  
*Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1298-303.
251. **Yabuki K, Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Palimeris G, Stavropoulos C, et al.**  
Association of MICA gene and HLAB 5101 with Behçet's disease in Greece.  
*Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1921-6
252. **Jeong-Ho Park, Myung-Keun Jung, Cha-Ok Bang, Hyung-Kook Park, Ki-Bum Sung, Moo-Young Ahn, Won-Kyeong Bae, JE G. Chi**  
Neuro-Behçet's Disease Mimicking a Cerebral Tumor.  
*J Korean Med Sci* 2002; 17: 718-22.
253. **Jongen Pjh, Daelmans Hem, Bruneel B, et al.**  
Humoral and cellular immunologic study of cerebrospinal fluid in a patient with Behçet encephalitis.  
*Arch Neurol.* 1992;49:1075-1078.

254. **Kawai M, Hirohata SH.**  
Cerebrospinal fluid beta-2 microglobulin in Neuro-Behçet's syndrome.  
*J Neurol Sci.* 2000;179:132-139.
255. **Nathalie Cassoux, Christine Fardeau, Phuc Lehoang**  
Manifestations oculaires de la maladie de Behçet.  
*Ann. Med. Interne, 150, n° 7, pp. 529-534 1999.*
256. **Matsumoto K. Cite Par**  
Correlation between EEG and clinico pathological change in neuro-Behçet's syndrome.  
*Folia Psychiatr Neurol Jpn 1984;38:65-79.*
257. **Pourmand R, Markand ON, Cook JA.**  
Periodic lateralized EEG abnormality in a case of neuro-Behçet syndrome.  
*Clin Electroencephalogr 1984;15:122-4.*
258. **Aktekin B, Doğan EA, Oğuz Y, Karaali K.**  
Epilepsia partialis continua in a patient with Behçet's disease.  
*Clin Neurol Neurosurg.* 2006 Jun;108[4]:392-5.
259. **Khaled Bouden. A Cherif. O, Boussama. F, Rokbani. I, Daghfous. M.H**  
Apport de l'imagerie au diagnostic du Neuro-Behçet a propos de 5 cas.  
*La Tunisie médicale, 1999 ; volume 77, N°11 :562-571.*
260. **Mrabet. A, Saidi. H, Touibi. S, Kchouk. M, Laouiti. H**  
Apport de la tomodensitométrie cérébrale au cours du Neuro-Behçet [à propos de 50 cas]  
*La Tunisie médicale, 11 Novembre 1993 ; vol 71 n°11 :523-528*
261. **Ben Haouda. m, Bergaoui. N, Bouhaouala. H, Touzi. M, Ladeb. M.f, Gannzouni. A, Hamza. R**  
Imagerie du Neuro-Behçet.  
*Feuillets de radiologie, 1993 ; vol 33, n°3 :205-210.*
262. **Chiras. J, Pierot. L, Martin. N**  
Thromboses veineuses cérébrales.  
*EMC.[Paris-France], Neurologie, 17-046-R-10, 2003, 12 p.*

263. **Vidaillet.M, Dormont.D**  
Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet.  
*Arteres et veines, Mai et Juin 1994 ; vol XIII,n°3 165-170*
264. **Weschler.B, Gerber.S, Vidaillet.M, Dormont.D**  
Les manifestations neurologiques de la maladie de Behçet.  
*Ann.Med.interne,1999 ; vol 150,n°7 : 555-561*
265. **Houman.M.H ,Liman.R,Taghourti.N,Terras.L,Kchir.N,Hamza.M,Miled.M**  
Les manifestations neurologiques de la maladie de Behçet- A propos de 4 observations  
*La Tunisie médicale 3 Mars 1991 ;vol 69 n°3 :153-159*
266. **Marc-Vergnes**  
Principaux aspects techniques et pratiques de la SPECT cérébrale.Résultats et indications.  
*Encyclopédie médico-chirurgicale, Neurologie, 17-035-A-40, 2000, 17 p.*
267. **N. Mnif, H. Rajhi, N. Mlika, S. Kechaou, B. Abdallah Nejmeddine, R. Hamza.**  
Aspect en IRM du Neuro- Behçet.  
*J. Neuroradiol. 2006, 33, 250- 254*
268. **Jean- Louis Diestemann.**  
Neuro- imagerie diagnostic .imagerie médicale précis.  
*Masson 2007: 497- 499.*
269. **Claude Marsault, François le bras, André gaston,**  
l'imagerie du système nerveux .  
*L'encéphale- Médecine- science Flammarion. 1986 P: 478- 479.*
270. **Tohme.A El-Khoury.E, Ghayed.E**  
La maladie de Behçet : facteurs génétiques, aspect immunologiques et nouveautés thérapeutiques.  
*La presse médicale, 5 juin 1999 ; vol 28,n°20 :1080-1084*
271. **Wechsler.B**  
Maladie de Behçet.  
*Médecine thérapeutique,Décembre 1999 ; vol 5,n°10 :762-776*

272. **Le Thi Huong D, Cassoux N, Lebrun-Vignes B, Wechsler B,**  
Traitement des uvéites chroniques non infectieuses.  
*Rev Med Interne 2007;28 :232-41.*
273. **Otmani F.,**  
Maladie de Behçet : les nouvelles thérapeutiques.  
*Rev Med Interne 2009;30 (4 Supp): 243-52.*
274. **Mudun BA, Ergen A, IPC ,loglu SU, et al**  
Short-term chlorambucil for refractory uveitis in Behcet's disease.  
*Ocul Immunol Inflamm 9:219-29, 2001*
275. **Nussenblatt RB**  
Uveitis in Behcet's disease.  
*Int Rev Immunol 14:67-79, 1997*
276. **Katzung,**  
Pharmacologie fondamentale et clinique, 7ème Ed.  
*PICCIN 2000, p:945 -58.*
277. **Le Thi Huong D, Cassoux N, Lebrun-Vignes B, Wechsler B,**  
Traitement des uvéites chroniques non infectieuses.  
*Rev Med Interne 2007;28 :232-41.*
278. **Touitou V, Sene D, Fardeau C, Boutin TH, et al.**  
Interferon-alpha2a and Vogt-Koyanagi-Harada disease: a double-edged sword.  
*Int Ophthalmol. 2007*
279. **INA Kotter, Ilhan Gunaydin, Manfred Zierhut, and Nicole Stubiger**  
The Use of Interferon in Behcet Disease: Review of the Literature  
*Seminars in Arthritis and Rheumatism, Vol 33, No 5 [April], 2004: pp 320-335*
280. **Feurer .E, Bielefeld. P,SaadounD,Seve P**  
Uveites et biothérapies.  
*Revue de medecine interne xxx(2014)*

- 281. De Smet MD,**  
Actualités sur les modalités thérapeutiques des uvéites.  
*J Fr Ophtalmol 2005;28(5):556-61.*
- 282. Sfrikakis PP,**  
Behçet's disease: a new target for anti-tumour necrosis factor treatment.  
*Ann Rheum Dis.2002;61(suppl 2):II51-II53*
- 283. Yurdakul S, Mat C, TU"ZU" N Y, et al**  
A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome.  
*Arthritis Rheum 44: 2686-92, 2001*
- 284. Hamza.M**  
Maladie de Behçet  
*Revue Marocaine de Rhumatologie, 1994 ;n°2 :082-089*
- 285. Wechsler.B**  
Traitement de la maladie de Behçet.  
*Abstract dermato hebdo, 1990 ;N°71, semaine du 19 mars :17-26*
- 286. Siva A, Fresko I.**  
Behcet's disease. Curr Treatment Options  
*Neurol 2000;2:435-447.*
- 287. Kantarci O, Siva A.**  
Behcet's disease: diagnosis and management.  
Neurological therapeutics: principles and practice, Chapter 95.  
*London: Martin Dunitz Publishers; 2003. pp. 1084-1093*
- 288. Kotake S, Higashi K, Yoshikawa K, Sasamoto Y, Okamoto T, Matsuda H.**  
Central nervous system symptoms in patients with Behcet disease receiving cyclosporine therapy.  
*Ophthalmology 1999;106:586- 9*

289. **Swartz RB, Bravo SM, Klufas RA, et al.**  
Cylosporin neurotoxicity and its relation to hypertensive neuropathy: CT and MR findings in 16 cases.  
*Am J Roentgenol* 1995; 165:627-631.
290. **Sfikakis PP**  
Behçet's disease: a new target for anti-tumour necrosis factor treatment.  
*Ann Rheum Dis* 2002; 61 [Suppl. 2]:ii51-ii53.
291. **Nichols JC, Ince A, Akduman L, Mann ES.**  
Interferon-alpha 2a treatment of neuro-Behçet disease.  
*J Neuroophthalmol* 2001; 21:109-111
292. **Akman-Demir G, Bahar S, Baykan-Kurt B, et al.**  
Intracranial hypertension in Behçet's disease.  
*Eur J Neurol* 1996; 3:66-70
293. **Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al.**  
The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center.  
*Medicine [Baltimore]* 2003; 82:60.
294. **Siva A, Kantarci OH, Saip S, et al.**  
Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement.  
*J Neurol* 2001; 248:95-103
295. **Pande I, Uppal SS, Kailash S, Kumara, Malaviyaan.**  
Behçet's disease in India: A clinical, immunological, immunogenetic and outcome study.  
*Br J Rheumatol* 1995;34:825-30.
296. **Davatchi F, Shahrani F, Akbarin M, Gharbdoost F, Nadjii A, ChaimC, et al.**  
Behçet's disease: analysis of 3443 cases.  
*APLAR J Rheumatol* 1997;1:2-5.

- 297. Madanat W, Fayyad F, Zureikat H, et al.**  
Analysis of 150 cases of Behçet's disease Jordan. In: Oliveri I, Salvarani C, Cantini F, editors.  
8<sup>th</sup> International Congress on Behçet's disease.  
*Program and Abstracts. Milano: Prex; 1998. p.255.*
- 298. Krause I, Uziel Y, Guedj D.**  
Mode of presentation and multi-system involvement in Behçet's disease: The influence of sex and age of disease onset.  
*J Rheumatol 1998;25:1566-9.*
- 299. Assaad-Khalil SH, Kamel FA, Ismaïl EA.**  
Starting a regional registry for patients with Behçet's disease in North West Nile Delta region in Egypt. In: Hamza M, editor. Behçet's disease.  
*Tunis: Pub Adhoua; 1997. p.173-6.*
- 300. Tohme´ A, Koussa S, Haddad-Ze´ bouni S, El-Rassi B, Ghayad E.**  
Étude de 22 observations de neuro Behçet dans une série de 170 maladies de Behçet.  
*Presse Med 2009;38:701-9.*
- 301. Houman MH, Hamzaoui-B'Chir S, Ben Ghorbel I, Lamoum M, Ben Ahmed M, Abdelhak S, et al.**  
Les Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet : analyse d'une série de 27 patients.  
*Rev Med Interne 2002;23:592-606.*
- 302. Wechsler B, Gerber S, Vidailhet M, Dormont D.**  
Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet.  
*Ann Med Intern 1999; 150:555-61.*
- 303. Filali-Ansary N, Tazi-Mezalek Z, Mohattane A, Adnaoui M, Aouni M, Maaouni A, et al.**  
La maladie de Behçet : 162 observations.  
*Ann Med Interne 1999;150:178-88.*

304. **Benamour S, Naji T, Alaoui FZ, El Kabli H, El Aidouni S.**  
Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet.  
*Rev Neurol (Paris) 2006;162:1084-90.*
305. **Al-ArajiA, SharquieK, Al-RawZ.**  
Prevalence and patterns of neurological involvement in Behçet's disease: a prospective study from Iraq.  
*J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:608-13.*
306. **Akman-DemirG,SerdarogluP,Tasc ,iB.**  
Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease :  
Evaluation of 200 patients.  
*Brain 1999;122:2171-81.*
307. **Benamour S.,Chaoui S.,Bettal S.,Amraoui A**  
Maladie de behçet; étude de 673 patients.  
*Revue de med interne 1999; 20 suppl1*
308. **Zierhut M, Saal J , Pleyer U. et coll.**  
behçet's disease,epidemiology and eye manifestations in german and mediterranean patients.  
*German J Ophtalmol (1995) 4:246-251.*
309. **S. B'chir Hamzaoui, A. Harmel, K. Bouzlama, M. Abdallah, M. Ennafaa, S.M'rad,**  
M. Ben Dridi and le groupe tunisien d'étude sur la maladie de Behçet ; Reçu le 2 mai  
2006; accepté le 21 juillet 2006.  
*Available online 18 August 2006.*
310. **Zouboulis C.**  
Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease.  
*Ann Med Interne (Paris) 1999;150:488-98.*

311. **N. Ashjazadeh,\* A. Borhani haghghi,\* SH. Samangoole, T and H. Moosavi**  
Neuro–Behçet's Disease: AM as querader of Multiple Sclerosis.  
*Experimental and Molecular Pathology 74, 17–22 [2003].*
312. **Akpolat T, KocY,Yeniay I, Akpek G, Gullu I, Kansu E, et al.**  
Familial Behçet's disease.  
*Eur J Med 1992; 1:391\_5.*
313. **Dundar SY, GencalpV, Simsek H.**  
Familial cases of Behçet'sdisease.  
*Eur J Med 1985;113:319\_21.*
314. **Hue–Lemoine S, Amoura Z, Wechsler B, Piette J, Caillat–ZucmanS.**  
Aspects récents de la génétique de la maladie de Behçet.  
*Ann Med Intern (Paris) 1999;150:499\_503.*
315. **Khammar Z.,**  
La maladie de Behçet (A propos de 127 cas). Thèse de doctorat en médecine. Fès, 2008.  
*Faculté de médecine et de pharmacie de FES,258p.*
316. **Sivaa,Kantarcioh, Saips,et al.**  
Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement.  
*J Neurol 2001; 248:95–103*
317. **Daoudi S et al.**  
Neuro–Behçet dans sa forme parenchymateuse. Caractéristiques cliniques et paracliniques (40 cas),  
*Presse Med (2014).doi :10.1016/j.lpm.2013.07.034.*
318. **Jalal O, Niamane R, Zyani M, et al.**  
Polyneuropathie révélatrice d'une maladie de Behçet: à propos d'une observation.  
*Rev Med Interne 2005;26:76–9.*

319. **Tohme A, Haddad F, Ghayad E.**  
Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet. Seize observations dans une cohorte de 110 malades.  
*Ann Med Interne* 1997; 148:118-24.
320. **Borsons**  
Behcet's disease as a psychiatric disorder: a case report.  
*Am J Psychiatry* 1982; 139:1348-1349.
321. **Oduffy JD, Goodstein np.**  
Neurologic involvement in seven patients with Behcet's disease.  
*Am J Med* 1976; 61:170-178.
322. **Andaloussi I, & Bouchra Alami et al.**  
Les manifestations ophtalmologiques de la maladie de Behçet, à propos de 33 cas.  
*Pan African Medical Journal*. 2012. 13;83.
323. **Essaadouni, L., & Kissani, N.**  
(2010).  
Les manifestations neurologiques de la maladie de Behçet : étude de 67 patients.  
*Revue Neurologique*, 166(8-9), 727-733. doi:10.1016/j.neurol.2010.03.004

## قسم الطبيب

أُقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أُرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ

بِإِدْلَةٍ وَسُعي فِي إِنْقَادِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، مَسْخَرَةً كُلِّ رِعَايَتِي الطَّبِيبَةِ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،  
لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَتَأَبَّرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ الْمُسَخَّرِ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ .. لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أُوَقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصَغُرُنِي، وَأَكُونَ أَخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ

فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبَةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي،

نَفِيَّةً مِمَّا يَشِينُهَا تُجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ.

## إصابات الجهاز العصبي في سياق مرض بهجت

### الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/10/16

من طرف

الآنسة نورة جرادي

المزداة في 28 أبريل 1991 بأسفي

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

### الكلمات الأساسية :

مرض بهجت - بهجت العصبي - إصابة نسيجية دماغية  
إلتهاب الوريد الخثاري في الدماغ - كورتيكويد - أدوية مثبطة للمناعة - أدوية حيوية

### اللجنة

الرئيس

المشرفة

الحكام



السيد	ن. الكساني
السيدة	أستاذ في طب الأمراض العصبية ل. السعدوني
السيد	أستاذة في الطب الباطني م. زياني
السيد	أستاذ في الطب الباطني م. الشرع
	أستاذ مبرز في طب الأمراض العصبية