



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 68

MALADIE DE BEHÇET cHEz L'EnfAnt : EtiopathogEniE Et manifestations cut aneo-muqueuses

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Aziza OUHADI
Née le 23 Mars 1993 à Errachidia

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Enfant; Maladie de Behçet; Etiopathogénie; Lésions cutanées

Membres du Jury :

Monsieur Abdelali BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

Madame Fatima JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Président

Rapporteur

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

صَلَّى
الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen	Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantes	Professeur Brahim LEKEHAL
Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Toufiq DAKKA
Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Younes RAHALI
Secrétaire Général	Mr. Mohamed KARRA

*** Enseignants Militaires**

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- [Doyen de FMPO](#)
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

** Enseignants Militaires*

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
 Pr. BEN RAIS Nozha
 Pr. CAOUI Malika
 Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 Pr. EL AMRANI Sabah
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiothérapie
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPPA](#)
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS](#)
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
 Pédiatrie
 Traumatologie – Orthopédie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Néphrologie
 Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

*** Enseignants Militaires**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp.Ar-razi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - Directeur Hôp.Cheikh Zaid
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*** Enseignants Militaires**

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLAH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir.-Adj. HMI Mohammed V](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

*** Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtiham
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*

Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie *(mise en disponibilité)*
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire. Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale

*** Enseignants Militaires**

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

*** Enseignants Militaires**

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice

*** Enseignants Militaires**

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOU MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSghir Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

*** Enseignants Militaires**

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

*** Enseignants Militaires**

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

*** Enseignants Militaires**

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie

Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :**JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine

Pr. EL ASRI Fouad*

Pr. ERRAMI Nouredine*

Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

O.R.L

O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*

Pr. ASFALOU Ilyasse*

Pr. BOUAYTI El Arbi*

Pr. BOUTAYEB Saber

Pr. EL GHISSASSI Ibrahim

Pr. HAFIDI Jawad

Pr. OURAINI Saloua*

Pr. RAZINE Rachid

Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie

Cardiologie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Oncologie Médicale

Oncologie Médicale

Anatomie

O.R.L

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina

Pr. SOULY Karim

Pr. TAHRI Rajae

Anatomie

Microbiologie

Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *

Pr. ACHBOUK Abdelhafid *

Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *

Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *

Pr. BASSIR RIDA ALLAH

Pr. BOUATTAR TARIK

Pr. BOUFETTAL MONSEF

Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *

Pr. BOUZELMAT Hicham *

Pr. BOUKHRIS Jalal *

Néphrologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Radiothérapie

Gynécologie-obstétrique

Anatomie

Néphrologie

Anatomie

Chirurgie Générale

Cardiologie

Traumatologie-orthopédie

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHAFRY Bouchaib *
 Pr. CHAHDI Hafsa *
 Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
 Pr. DAMIRI Amal *
 Pr. DOGHMI Nawfal *
 Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
 Pr. EL ANNAZ Hicham *
 Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
 Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
 Pr. EL KAOUI Hakim *
 Pr. EL WALI Abderrahman *
 Pr. EN-NAFAA Issam *
 Pr. HAMAMA Jalal *
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
 Pr. HJIRA Naoufal *
 Pr. JIRA Mohamed *
 Pr. JNIE NE Asmaa
 Pr. LARAQUI Hicham *
 Pr. MAHFOUD Tarik *
 Pr. MEZIANE Mohammed *
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
 Pr. MOUZARI Yassine *
 Pr. NAOUI Hafida *
 Pr. OBTEL Majdouline
 Pr. OURRAI Abdelhakim *
 Pr. SAOUAB Rachida *
 Pr. SBITTI Yassir *
 Pr. ZADDOUG Omar *
 Pr. ZIDOUH Saad *

Traumatologie-orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-réanimation
 Pharmacie Galénique
 Virologie
 Gynécologie-obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine Interne
 Physiologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-réanimation
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie Orthopédie
 Anesthésie-réanimation

*** Enseignants Militaires**

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

***Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR***

*** Enseignants Militaires**



DEDICACES



A mon cher père Lahcen Ouhadi, ma chère mère Latifa Abahaddou

Je vous dédie ce modeste travail, pour l'amour que vous m'avez toujours donné, vos encouragements et toute aide que vous m'avez apporté durant mes études.

Aucun mot, aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération, et mon amour pour les sacrifices que vous m'avez consentis pour mon éducation et mon bien-être.

Ce modeste travail est le fruit de tant de dévouements et de sacrifices ainsi que l'expression de ma gratitude et de mon profond amour.

À mes chers frères, Soufiane et Mohamed Omar

Nulle dédicace ne pourrait exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude pour tous les encouragements et soutiens que vous m'avez apporté.

Je vous souhaite du succès et du bonheur dans toute votre vie. je vous aime énormément.

A la mémoire de mes grands-parents paternels

J'aurais bien voulu que vous soyez parmi nous en ce jour mémorable.

Que la miséricorde du Dieu apaise vos âmes.

A mes grands-parents maternels

Merci pour votre soutien tout au long de mon parcours universitaire.

A toute la famille

A mes amis

*Rim Zahir, Mohammed Haddou Lamzourhi, Imane El Alami, Sara Drissi
El Bouzaidi, Ikram El Moubarik, Oumayma Ouhabda , Sara Elghali ,Sara
Boudebza, Sarah Ouazar.....*

À tous ceux que j'ai oublié de citer leurs noms.



REMERCIEMENTS



A Notre maître, Président de thèse,

Monsieur le Professeur BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie. A l'hôpital d'enfant de Rabat.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant d'être président de notre jury de thèse. Vos connaissances, votre compétence et vos qualités humaines font de vous un exemple à suivre pour tout prochain médecin. Vous trouverez ici, cher maître, l'expression de notre vive reconnaissance, notre profonde estime, et notre considération.

A notre maître et rapporteur de thèse

Madame FATIMA JABOUIRIK

Professeur de pédiatrie

Vous nous avez fait un grand honneur en nous confiant ce travail. Nous vous remercions pour votre gentillesse, votre disponibilité, votre patience, vos encouragements et vos précieux conseils. Votre rigueur, votre compétence et votre dynamisme ont suscité une grande admiration et un profond respect. Veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de nos sincères remerciements et de notre haute considération.

À notre maitre et juge de thèse

Madame SAIDA TELLAL

Professeur de biochimie

*Vous nous faites un immense honneur en acceptant de juger cette thèse.
Veuillez trouver ici, cher maitre, l'expression de notre grand respect et notre
profonde reconnaissance.*



LISTE DES ABREVIATIONS



Liste des abréviations

ADN	: Acide désoxyribonucléique
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
ARN	: Acide ribonucléique
AZA	: Azathioprine
CCR	: Le récepteur de chimiokine C-C
CD	: Cellules dendritiques
CEBPB	: CCAAT/enhancer-binding protein beta
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CMV	: Cytomégalo virus
CNTN5	: Contactin-5
CPVL	: Carboxypeptidase Vitellogenic Like
CRP	: C Reactive Protein
CVS	: Sinus veineux cérébral
EBV	: Epstein-Barr
ERAP1	: Endoplasmic reticulum aminopeptidase 1
EULAR	: European League Against Rheumatism
FUT2	: Fucosyltransferase 2
GIMAP	: GTPase of immunity-associated protein
HLA	: Human Leukocyte Antigen
HSP	: Heat Shock Proteins
HSV	: Virus de l'immunodéficience humaine
ICBD	: International Criteria for Behçet's Disease
IL	: Interleukine
INF	: Interferon
IRF8	: Interferon Regulatory Factor-8
IRM	: Imagerie par résonance Magnétique
ISG	: International Study Group
JRKL	: Jerky protein homolog-like

KLRC4	: Killer cell lectin-like receptor C4
LT	: Lymphocyte T
MB	: Maladie de Behçet
MBP	: Maladie de Behçet pédiatrique
MEFV	: Gène de la fièvre méditerranéenne familiale
MICA	: MHC Class I Polypeptide-Related Sequence A
MVK	: Mévalonate Kinase
NB	: Neuro-Behçet
NB	: Neuro-Behçet
NGS	: le séquençage de nouvelle génération
NK	: Natural Killer
NO	: Oxyde Nitrique
NOD2	: binding oligomerization domain-containing protein 2
PEDBD	: Pediatric Behçet's disease
PFAPA	: Fièvre périodique - stomatite aphteuse - pharyngite – adénopathie
PNN	: Polynucléaire neutrophile
PSTPIP1	: Proline/serine/threonine phosphatase-interacting protein 1
PTPN1	: Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 1
SNC	: Système nerveux central
STAT4	: Signal transducer and activator of transcription 4
Th	: T helper
TLR4	: Toll-Like Receptors
TNF	: Tumor necrosis factor
Treg	: Lymphocytes T régulateur
UBAC2	: Ubiquitin-associated domain-containing protein 2
UBASH3B	: Ubiquitin-associated and SH3 domain-containing protein B
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VS	: Vitesse de sédimentation
VZV	: Virus varicelle-zona
5-ASA	: Acide 5-aminosalicylique



LISTE DES ILLUSTRATIONS



Liste des figures

Figure 1: Embryologie du derme	6
Figure 2: Structure de la peau	7
Figure 3: Les différentes couches de l'épiderme	8
Figure 4: Les cellules de l'épiderme :1- kératinocytes, 2-mélanocytes, 3-cellules de Langerhans, 4-cellules de Merkel	11
Figure 5: Coupe transversale de l'épiderme, du derme et de l'hypoderme. Microscopie optique.	13
Figure 6: Poil et glande sébacée, glande sudorale eccrine	15
Figure 7: Innervation de la peau	16
Figure 8: Vascularisation de la peau	17
Figure 9: Description originale de la maladie par Hippocrate (texte en grec, "Epidimion" livre III, cas 7)	21
Figure 10: Hulusi Behçet (1889-1948)	23
Figure 11: Distribution globale du HLA-B51 en fonction des mouvements démographiques	27
Figure 12: Le rôle des cellules T auto-immunes et des cytokines dans la pathogenèse de la MB	41
Figure 13 : Critères de classification de la maladie de Behçet ; proposés par le groupe d'étude international	47
Figure 14: Caractéristiques cliniques lors de la première visite chez les garçons et les filles	53
Figure 15: Aphte buccal	58
Figure 16 : a et b : Aphtes majeurs sur la langue et les lèvres chez un jeune patient	59
Figure 17: Aphte majeur sur la langue	60
Figure 18: Aphte de la gencive	61
Figure 19: Aphte de la lèvre inférieure	62

Figure 20: Aphte majeur de la lèvre inférieure	63
Figure 21: Aphtose milliaire	64
Figure 22: Ulcération génitale de pénis et de prépuce.....	66
Figure 23: Aphtose génital	67
Figure 24: Aphte génital majeur	68
Figure 25: Ulcérations peu profondes sur le scrotum, le prépuce et le gland du pénis avec des lésions papulopustuleuses associées sur les cuisses et les fesses médiales	69
Figure 26: ulcérations vulvaires	70
Figure 27: Fille avec de gros ulcères génitaux affectant les grandes lèvres et les petites lèvres	71
Figure 28: Garçon âgé de 12 ans présentant des ulcérations périanales et des cicatrices de lésions antérieures	72
Figure 29: Ulcération génitale (flèche) et cicatrice (tête de flèche)	73
Figure 30: Lésions papulopustuleuses	76
Figure 31 : Folliculite nécrotique	77
Figure 32: Lésions papulopustuleuses	78
Figure 33 : Pseudo folliculite sur la jambe	79
Figure 34: Lésion pustuleuse	80
Figure 35: Erythème noueux	82
Figure 36: Erythème noueux	83
Figure 37: test de pathergie.....	86
Figure 38: Réaction pathergique positive typique	87
Figure 39: Réaction pathergique positive	88
Figure 40: Uvéite avec synéchie postérieure et hypopion	91
Figure 41: Thrombose veineuse profonde de la jambe droite chez un jeune garçon	94

Liste des tableaux

Tableau I: Critères de classification internationale pour la maladie de Behçet selon le Groupe d'étude international (ISG) pour la maladie de Behçet en 2014	48
Tableau II: critère de classification de la maladie de Behçet pédiatrique	49
Tableau III : Manifestations cutané-muqueuses en pédiatrie	56
Tableau IV : Recommandations thérapeutiques pour les manifestations cliniques majeurs de la maladie Behçet	105



SOMMAIRE



Introduction	2
I. Rappel embryologique et histologique de la peau	4
1. EMBRYOLOGIE	4
a) Epiderme	4
b) Le derme	6
c) L'hypoderme	7
2. Histologie	7
2.1. Histologie de la peau.....	7
2.1.1. L'épiderme.....	8
a- Les couches de l'épiderme	8
b- Les cellules de l'épiderme	10
2.1.2. La jonction dermo-épidermique	12
2.1.3. Le derme	12
2.1.4. L'hypoderme	13
2.1.5. Les annexes	14
a- Les glandes sudoripares	14
b- Les glandes sébacées	14
c- Les ongles	14
d- Les poils	15
2.1.6. L'innervation cutanée et récepteurs à la sensibilité de la peau et de ses annexes	16
2.1.7. La vascularisation cutanée	17
2.1.8. Les muscles	18
2.1.9. Les fonctions de la peau	18
II. -Historique	20
III. -Etiopathogénie	25
A. Terrain génétique	25
1) MB et HLA B51	26
2) Autres gènes du CMH	28
3) Association entre les molécules du CMH et la manifestation clinique de la MB	28

4) Gènes proches de HLA B	28
5) Région non HLA	29
5-1) Loci de risque confirmé	29
5-2) Loci de risque suggéré	32
B. Facteurs environnementaux infectieux	33
1) Théorie virale	33
2) Infections bactériennes	34
C. Facteurs environnementaux non infectieux	36
1) La carence en vitamine D	36
2) Sélénium	36
3) Tabac	36
4) Fatigue et stress	36
5) Les aliments	37
6) Traumatisme mécanique	37
D. Anomalies de la réponse inflammatoire	37
1) Rôle des protéines du choc thermique	37
2) Rôle de l'oxyde nitrique (NO)	38
E. Immunopathologie	38
1) Le rôle des cellules immunitaires innées dans la pathogénèse de la maladie de Behçet	38
2) Le rôle des cellules T auto-immunes et des cytokines dans la pathogénèse de la MB	41
3) Le rôle des autres cytokines dans la MB	43
F. La pathogénèse du phénomène pathergique	44
IV. -Classification	46
V. -Epidémiologie	52
1. La fréquence	52
2. Age et mode d'apparition	52
3. Le sexe	53
4. Les antécédents familiaux	54
VI. Manifestations cliniques	56
1-Manifestations cutanéomuqueuses	56
1-1-Aphtes buccaux	56

1-2 Aphtes génitaux	65
1-3 Atteinte cutanée	74
a. Pseudo-folliculite ; pustule ; lésions acnéiformes	74
b. Erythème noueux	81
c- La thrombophlébite superficielle.....	84
d- Autres	84
e- Le phénomène pathergique cutané	84
2. Autres manifestations	89
a) Atteinte musculo-squelettique	89
b) Atteinte oculaire	89
c) Atteintes neurologiques	92
d) Atteinte vasculaire	92
e) Atteinte gastro-intestinale	95
f) Manifestations diverses	95
VII. Données paracliniques	98
VIII. Diagnostic différentiel	101
a) Ulcérations orales récurrentes	101
b) Ulcérations génitales	101
c) Atteinte gastro-intestinale	101
d) Atteinte neurologique	101
e) Atteinte oculaire	102
f) Atteinte vasculaire	102
IX. Traitement	104
A. Mesures hygiéno-diététiques	104
B. Traitement de première intention	106
1) Corticostéroïdes topiques	106
2) D'autres traitements topiques	106
3) Corticostéroïdes systémiques	106
4) La colchicine	107
5) Antibiotiques	107
C. Traitement de la deuxième intention.....	108

1) Azathioprine	108
2) Agents anti-facteur de nécrose tumorale (Anti-TNF) (Etanercept, Infliximab et adalimumab).....	108
3) Interféron- α	109
D. Autres options de traitement.....	110
1) Aprémilast	110
2) Tocilizumab.....	110
3) Secukinumab	110
4) Ustekinumab	111
5) Mycophénolate mofétil	111
6) Thalidomide	111
7) Cyclosporine A.....	112
8) Méthotrexate	112
E. Traitement des autres manifestations	113
1) Traitements des manifestations oculaires	113
2) Traitement des manifestations neurologiques.....	114
3) Traitement des manifestations gastro-intestinales.....	114
4) Traitement des manifestations articulaires.....	115
5) Traitement des manifestations vasculaires.....	115
X. Evolution et pronostic	118
XI. Conclusion	120
Résumés	122
Références bibliographiques	126



Introduction



Introduction :

La maladie de Behçet est une vascularite systémique rare chez l'enfant, Sa définition est difficile et repose principalement sur des caractéristiques cliniques [10]. Décrite en 1937 par un dermatologue "Hulusi Behçet", comme une triade caractéristique : aphtes buccaux, aphtes génitaux et uvéite. En plus d'une atteinte cutanéomuqueuse la maladie a également une affinité pour les vaisseaux de tailles variées tels que les grosses artères et les veines. Par conséquent, Elle est donc connue comme une vascularite largement répandue qui touche les systèmes nerveux central, gastro-intestinal et urogénital [1].

Plusieurs facteurs génétiques et environnementaux semblent être impliqués dans la maladie de Behçet.

L'incidence de la maladie de Behçet chez l'enfant n'est pas connue mais ces cas représenteraient selon les sources entre 4 à 26% de l'ensemble des cas de la maladie de Behçet [9].

Les manifestations cutanéomuqueuses sont plus fréquentes et surviennent pendant la phase initiale de la maladie.

En l'absence de marqueur biologique pathognomonique, le diagnostic repose sur les critères de classification de la maladie de Behçet pédiatrique.

Il n'existe pas actuellement de lignes directrices spécifiques pour le traitement de la maladie de Behçet pédiatrique. Le traitement est basé sur la mise à jour de 2018 de la recommandation EULAR [4].

Le but de ce travail est de mieux comprendre la maladie de Behçet chez l'enfant en décrivant son étiopathogénie, son épidémiologie, ses manifestations cliniques et sa prise en charge thérapeutique.



Rappel embryologique et histologique de la peau



I. Rappel embryologique et histologique de la peau :

1. EMBRYOLOGIE :

La peau se compose de trois couches : l'hypoderme, le derme et l'épiderme, elle a une double origine embryologique :

- L'épiderme se développe à partir de l'ectoblaste superficiel.
- Le derme est dérivé du mésoblaste sous-jacent [122,123].

a) Epiderme :

L'épiderme commence à se développer à partir de l'ectoderme de surface à la fin de la quatrième semaine de vie, lorsque le tube neural se sépare de l'ectoderme sus-jacent pour marquer l'achèvement de la neurulation. Bien qu'après les premières semaines de l'embryogenèse, l'épiderme soit composé de cinq de couches, pendant les premières semaines, il est uniquement composé d'une couche basale de cellules cuboïdes situées au sommet du mésenchyme ou du futur derme. À la cinquième semaine, une couche secondaire de cellules squameuses, non kératinisantes, cuboïdes, appelées périderme ou épitrichium, se développe au sommet de la couche basale. En passant par les phases de kératinisation et de desquamation, le périderme génère une substance blanche et cireuse appelée vernix caseosa (vernis au fromage), qui sert à protéger le fœtus du liquide amniotique et, à sa sortie ultérieure du canal de naissance, des agressions bactériennes et environnementales.

La couche basale se développe en stratum germinativum, qui prolifère pour former une zone intermédiaire multicouche à la 11ème semaine. À la 20e semaine, Le stratum germinativum commence à proliférer et à se différencier pour former quatre autres couches superficielles de l'épiderme : spinosum (épineuse), granulosum, lucidum (claire, cinquième couche supplémentaire visible uniquement dans la peau des paumes et la plante des pieds) et corneum (cornée). La prolifération entre les semaines

12 à 14 forme des crêtes épidermiques qui font saillie sous forme de creux dans le derme en développement en dessous. Au plus profond de l'épiderme, les cellules mésenchymateuses dérivées de la plaque latérale prolifèrent pour former un derme, qui remplit l'espace entre les crêtes épidermiques avec des papilles dermiques. Entre la neuvième et la douzième semaine, une partie du stratum germinativum se différencie également dans la première apparition des follicules pileux. À la douzième semaine, le lanugo (poil fin, doux et non pigmenté) est visible sur les sourcils, la lèvre supérieure et le menton. À la dix-septième semaine, le lanugo est substantiel et facilite l'adhérence du vernix caseosa à la peau. Comme les mélanocytes migrent en plus grand nombre dans l'épiderme, ils fournissent également du pigment aux bulbes pileux. La lumière ultraviolette rencontrée pour la première fois à la naissance entraîne une augmentation de la production de mélanine [124].

Des structures annexes se développent également à partir de l'épiderme :

- Les glandes sébacées se forment à partir d'un bourgeon de la gaine épithéliale externe du follicule pileux [125].
- Glandes et canaux sudoripares eccrines ; ceux-ci se développent à partir de bourgeons de stratum germinativum qui migrent dans le derme, Ils produisent de la sueur qui est libérée à la surface de la peau, refroidissant ainsi la peau et régulant ainsi la température corporelle [124,125].
- Les glandes sudoripares apocrines, qui se développent à partir des excroissances des bulbes pileux.
- Les muscles arrecteurs du poil, qui se développent à partir du mésenchyme entourant les follicules pileux, et se fixent à leurs gaines radiculaires dermiques respectives [124].

Les ongles commencent à se développer dans les dix semaines, lorsque l'épiderme à l'extrémité des doigts s'épaissit d'abord, migre dorsalement. Les cellules de la zone adjacente, de chaque côté et à la base, se multiplient et se kératinisent en se répartissant sur le champ de l'ongle, formant l'ongle et le limbe de l'ongle [124,125].

Ce processus est terminé à la 32e semaine dans les doigts et à la 36e semaine dans les orteils [124].

b) Le derme :

Le derme a à la fois une origine mésoblastique et ectoblastique. En effet, il provient de la somatopleure de la lame latérale et du dermatome des somites. Cependant, au niveau de la tête, le derme provient des cellules des crêtes neurales. La vascularisation du derme commence dans la quatrième semaine de développement. Les vaisseaux sanguins atteignent leur position finale à la huitième semaine de développement. Le collagène et les fibres élastiques de ce tissu conjonctif apparaissent vers la onzième semaine de développement. Au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse et après la naissance, Le derme continue à se différencier. Les papilles dermiques commencent à se développer avec les crêtes épidermiques au cours du troisième mois de développement. La formation du derme est influencée par l'environnement (tube neural, ectoderme et mésoderme) [125].

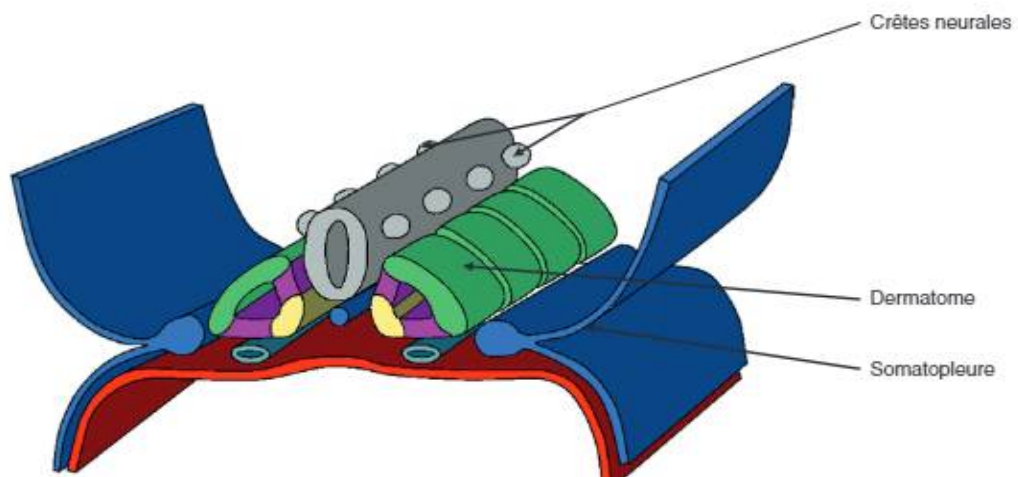


Figure 1: Embryologie du derme [125].

c) L'hypoderme : [125].

L'hypoderme se forme à partir du 2ème trimestre de développement et continue de se développer après la naissance. Il se différencie à partir des éléments mésenchymateux provenant du mésoblaste.

2. Histologie :

2.1. Histologie de la peau

Barrière entre l'environnement externe et interne de notre corps, la peau est un organe complexe dont la fonction a deux objectifs : La première est d'assurer la communication entre notre propre organisme et l'environnement ; et la deuxième de protéger notre organisme des agressions extérieures [134].

La peau est constituée de quatre régions qui sont, de la surface vers la profondeur, l'épiderme, la jonction dermo-épidermique, le derme et l'hypoderme [133].

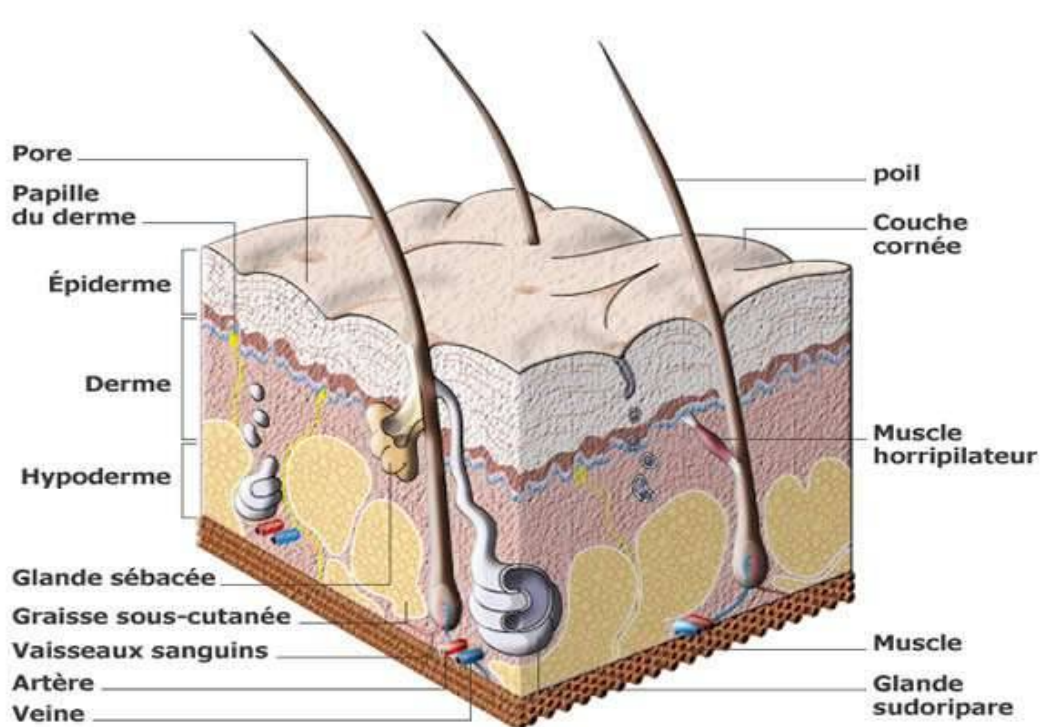


Figure 2: Structure de la peau [135].

2.1.1. L'épiderme

La première couche de la peau, la plus externe, est l'épiderme. L'épiderme est un épithélium pavimenteux stratifié qui contient quatre à cinq couches selon son emplacement [127].

a- Les couches de l'épiderme :

Les couches de l'épiderme comprennent la couche basale (la partie la plus profonde de l'épiderme), la couche épineuse, la couche granuleuse, la couche claire et la couche cornée (la partie la plus superficielle de l'épiderme).

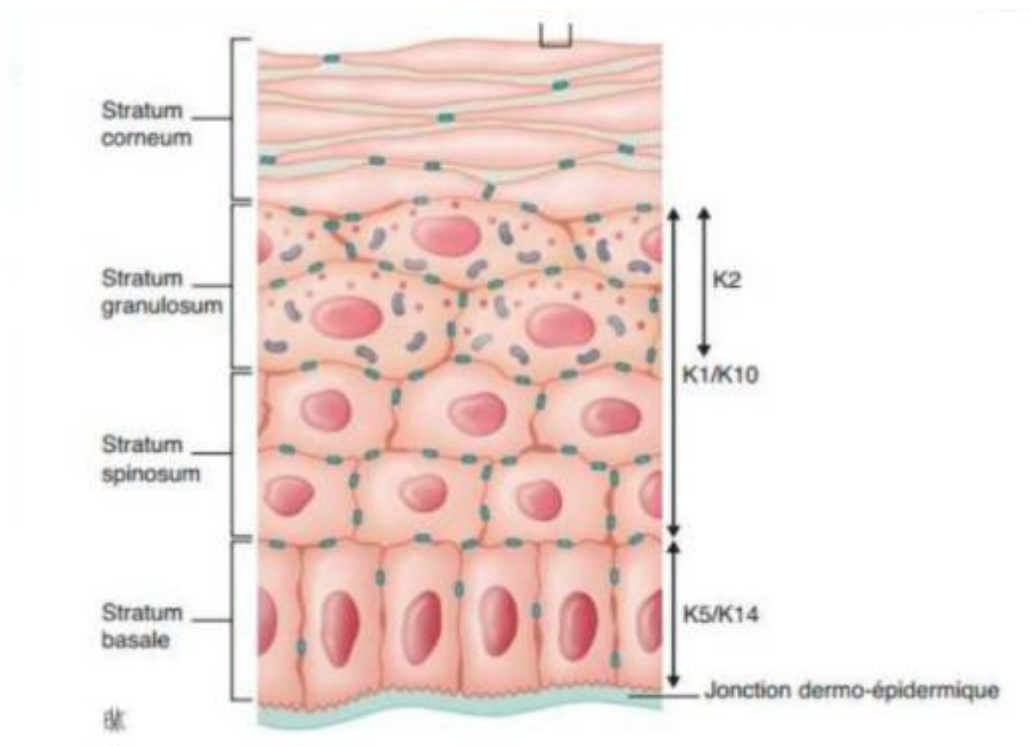


Figure 3: Les différentes couches de l'épiderme [136].

-La couche basale :

La couche basale, également appelée sous le nom de stratum germinativum, est la couche la plus profonde, séparée du derme par la membrane basale (lame basale) et fixée à la membrane basale par des hémidesmosomes. Les cellules trouvées dans cette couche sont des cellules souches cuboïdes à cylindrique à activité mitotique qui produisent constamment des kératinocytes. Cette couche contient également des mélanocytes.

-Le stratum spinosum :

Le stratum spinosum, composé de 8 à 10 couches cellulaires, également appelé couche épineuse, contient des cellules polyédriques, irrégulières avec des processus cytoplasmiques, parfois appelés « épines », qui s'étendent vers l'extérieur et entrent en contact avec les cellules voisines par des desmosomes. Des cellules dendritiques peuvent être trouvées dans cette couche.

-Le stratum granulosum :

Le stratum granulosum, 3 à 5 couches cellulaires, contient des cellules en forme de diamant avec des granules de kératohyaline et des granules lamellaires. Les granules de kératohyaline contiennent des précurseurs de kératine qui finissent par s'agréger, se réticuler et former des faisceaux. Les granules lamellaires contiennent les glycolipides qui sont sécrétés à la surface des cellules et fonctionnent comme une colle, maintenant les cellules collées ensemble.

-Le stratum lucidum :

Le stratum lucidum, 2-3 couches cellulaires, présent dans la peau plus épaisse des paumes et de la plante des pieds, est une fine couche transparente constituée d'éléidine qui est un produit de transformation de la kératohyaline.

-Le stratum corneum :

Le stratum corneum, 20-30 couches cellulaires, est la couche supérieure, constituée de kératine et d'écailles cornées composées de kératinocytes morts, appelées cellules squameuses anucléées. C'est la couche qui varie le plus en épaisseur, notamment dans la peau calleuse. Au sein de cette couche, les kératinocytes morts sécrètent des défensines qui font partie de notre première défense immunitaire [126].

b- Les cellules de l'épiderme :

-Les kératinocytes :

Les kératinocytes sont le type de cellule prédominant de l'épiderme et proviennent de la couche basale. Ils produisent de la kératine et sont responsables de la formation de la barrière hydrique de l'épiderme en fabriquant et en sécrétant des lipides. Les kératinocytes régulent également l'absorption du calcium par l'activation des précurseurs du cholestérol par la lumière UVB pour former la vitamine D [126].

-Les mélanocytes :

Les mélanocytes sont dérivés des cellules de la crête neurale et produisent principalement de la mélanine, qui est responsable du pigment de la peau. Ils se trouvent entre les cellules de la couche basale et produisent de la mélanine. La lumière UVB stimule la sécrétion de mélanine qui protège contre les rayons UV, agissant comme un écran solaire intégré [126].

-Les cellules de Langerhans :

Les cellules de Langerhans représentent la troisième population cellulaire de l'épiderme, appartiennent au groupe des cellules dendritiques, qui présentent des antigènes aux lymphocytes T. Elles sont produites dans les organes hématopoïétiques et migrent vers l'épiderme où elles sont considérées comme des cellules dendritiques indifférenciées avec un marqueur spécifique qui est l'antigène CD1a [128].

-Les cellules de Merkel :

Les cellules de Merkel sont des cellules épidermiques modifiées de forme ovale que l'on trouve dans la couche basale, directement au-dessus de la membrane basale. Ces cellules ont une fonction sensorielle de mécanorécepteur du toucher léger et sont surtout présentes au bout des doigts, mais aussi dans la paume des mains, la plante des pieds, la muqueuse buccale et génitale. Elles sont liées aux kératinocytes adjacents par des desmosomes et contiennent des filaments de kératine intermédiaires et leurs membranes interagissent avec les terminaisons nerveuses libres de la peau [126].

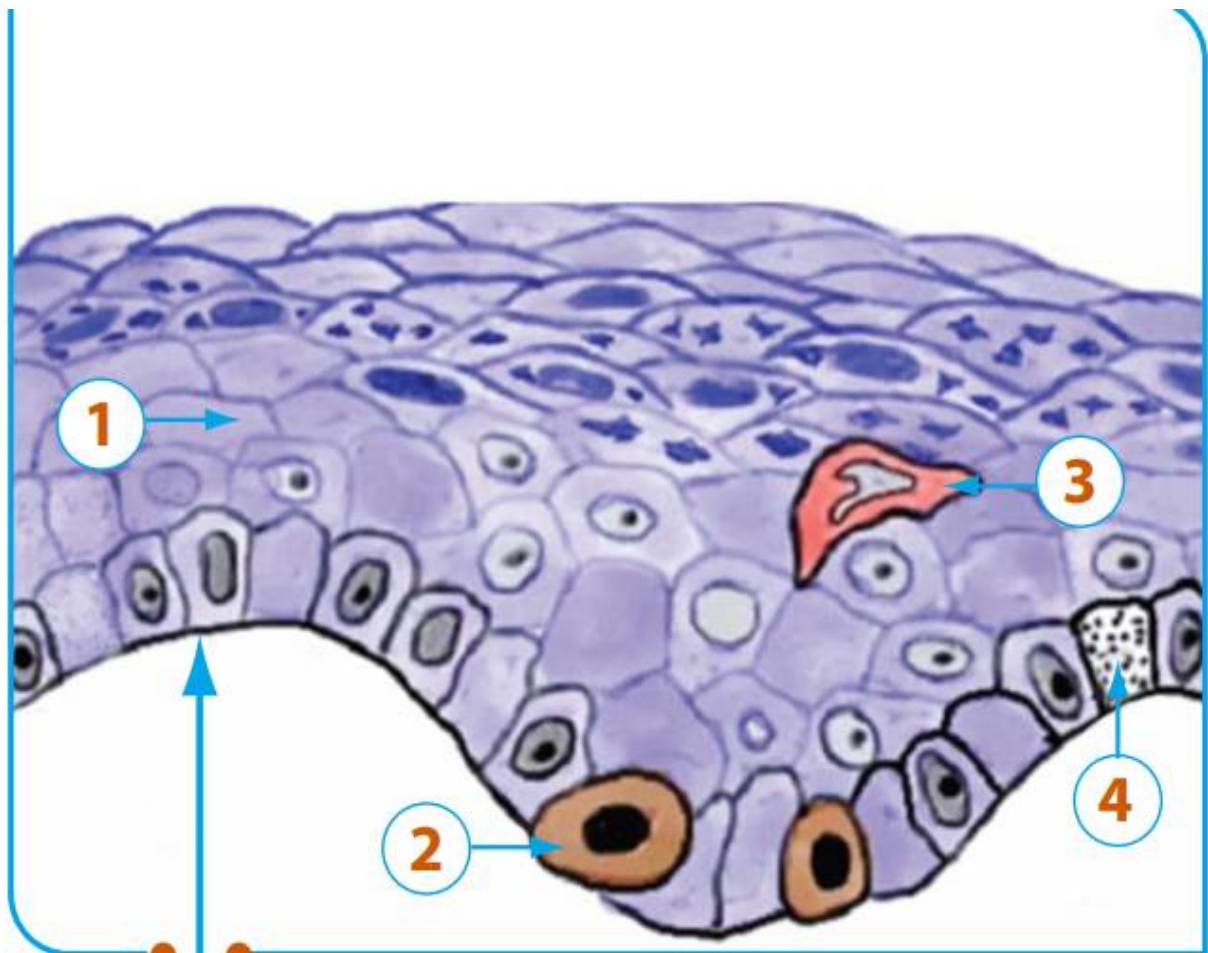


Figure 4: Les cellules de l'épiderme : 1- kératinocytes, 2-mélanocytes, 3-cellules de Langerhans, 4-cellules de Merkel [146].

2.1.2. La jonction dermo-épidermique :

Dans les coupes histologiques, la zone de jonction dermo-épidermique apparaît sous la forme d'une ligne ondulée. L'épiderme, en effet, est découpé en festons dans sa partie inférieure, formant les bourgeons épidermiques. La zone de jonction n'a pas de véritable membrane de séparation.

En microscopie optique, la membrane basale n'apparaît qu'avec des colorations spéciales qui révèlent un feutrage de fibres réticuliniques et un matériel polysaccharidique réalisant une bande rouge épaisse de 1 à 2 mm en coloration par le PAS. Elle est traversée par les annexes de l'épiderme.

La microscopie électronique permet de préciser qu'elle est composée de quatre éléments superposés qui sont, en allant vers la profondeur :

- La membrane plasmique de la cellule basale avec un hémidesmosome ;
- La lamina lucida, claire aux électrons ;
- Les fibrilles d'ancrage de structure collagène mélangées à des fibrilles élastiques.

Elle est élaborée conjointement par les fibroblastes et les kératinocytes [131].

2.1.3. Le derme :

Le derme est relié à l'épiderme au niveau de la membrane basale et se compose de deux couches de tissu conjonctif, les couches papillaire et réticulaire qui se rejoignent sans démarcation nette. La couche papillaire est la couche supérieure, plus fine, composée de tissu conjonctif lâche et entre en contact avec l'épiderme. La couche réticulaire est la couche la plus profonde, la plus épaisse, la moins cellulaire et se compose de tissu conjonctif dense / faisceaux de fibres de collagène. Le derme abrite les glandes sudoripares, les cheveux, les follicules pileux, les muscles, les neurones sensoriels et les vaisseaux sanguins [126].

2.1.4. L'hypoderme :

L'hypoderme, qui est le compartiment le plus profond, ancre la peau aux fascias des muscles et des os. C'est un tissu conjonctif lâche contenant des lobules adipocytaires mais aussi un réseau vasculaire très dense.

Sa fonction est de se protéger des chocs, mais il est également impliqué dans la thermorégulation et le métabolisme énergétique à travers le stockage des acides gras [129].

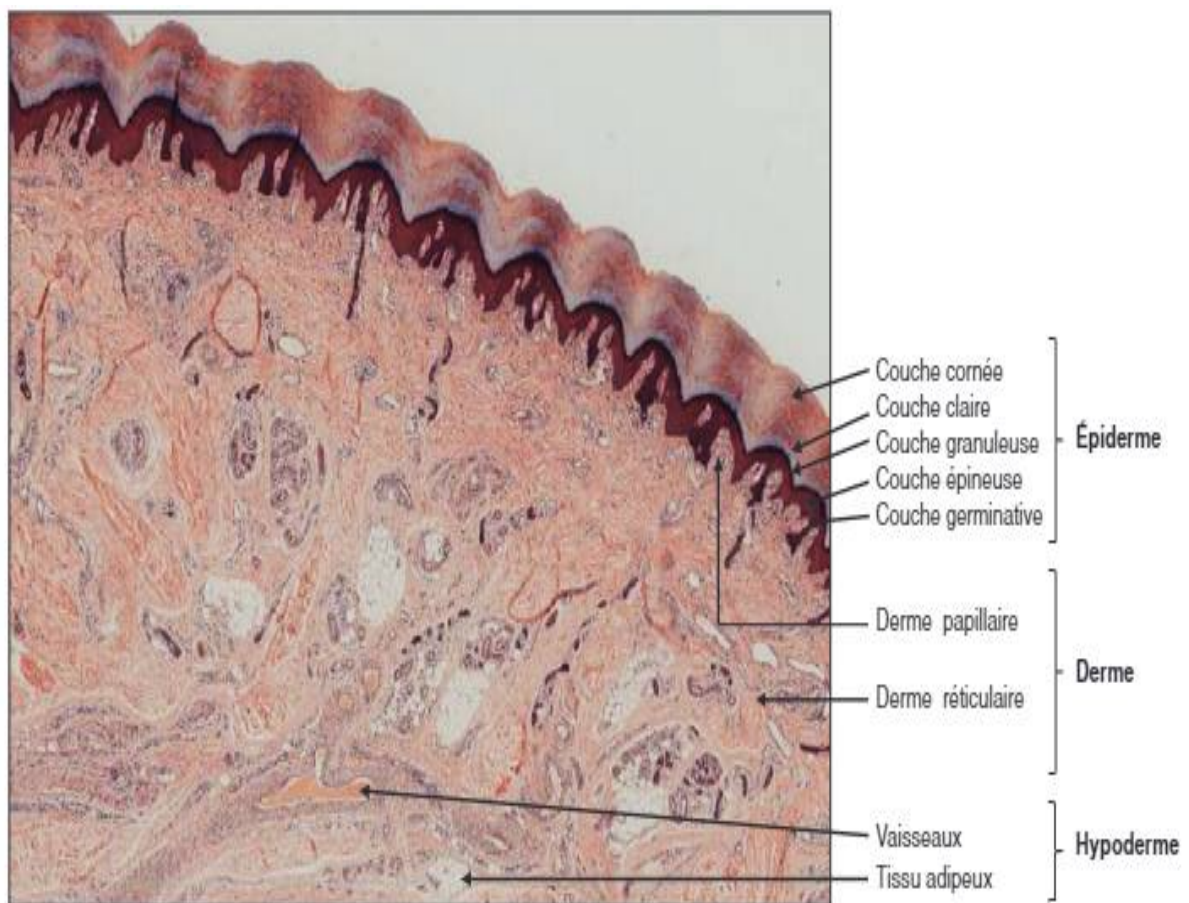


Figure 5: Coupe transversale de l'épiderme, du derme et de l'hypoderme. Microscopie optique [125].

2.1.5. Les annexes :

a- Les glandes sudoripares :

Les glandes sudoripares sont classées en deux catégories : les glandes eccrines et les glandes apocrines. L'eccrine est la plus commune des glandes sudoripares, réparties sur tout le corps à l'exception des lèvres et d'une partie des organes génitaux externes. Les glandes apocrines se limitent à l'aisselle, l'aréole, le mamelon, la peau autour de l'anus et les organes génitaux externes et ont une odeur. Ces glandes diffèrent par leur mode de sécrétion. Les glandes eccrines présentent une sécrétion mérocrine, ce qui signifie qu'il n'y a pas de perte de cytoplasme cellulaire pendant la sécrétion, et les glandes apocrines perdent une partie du sommet du cytoplasme cellulaire à chaque sécrétion apocrine [132].

b-Les glandes sébacées :

Les glandes sébacées font partie de l'unité pilo-sébacée, et il y a généralement plusieurs glandes sébacées par follicule pileux. Les glandes sébacées sont composées de lobules et de conduits et de véritables glandes exocrines que l'on trouve dans toutes les zones de la peau, à l'exception des paumes, de la plante des pieds, des lèvres et du dessus des pieds. Les lobules sont constitués de sébocytes qui produisent du sébum, une matière grasse qui lubrifie les cheveux et qui a des propriétés bactéricides et fongicides. Ces "glandes oléagineuses" sont également classées dans la catégorie des glandes exocrines holocrines, ce qui signifie que le sébocyte entier perd son cytoplasme et meurt au cours du processus en déchargeant son contenu pendant le processus d'excrétion vers le milieu de la glande dans sa lumière [132].

c-Les ongles :

L'ongle se compose d'une portion visible (corps ou limbe) et d'une zone cachée (racine). La racine, logée dans un repli épidermique profond, correspond à la matrice. Cette dernière s'étend sur la portion visible à travers la lunule. Le limbe corné en kératine dure repose sur le lit de l'ongle. Comme la matrice, il se compose d'un épithélium malpighien sans couche granulaire [131].

d-Les poils :

Les poils, implantés dans une cavité appelée follicule pileux ont une taille variable (duvet, poil, cheveu) et s'enfoncent dans le derme dans une direction assez oblique, et s'enfoncent même dans l'hypoderme lorsqu'ils sont volumineux. La partie profonde du follicule pileux se compose de deux parties : le collet inférieur (zone étroite de rétrécissement) ; le bulbe ou renflement léger correspondant à la zone de confluence la glande sébacée et du follicule [131].

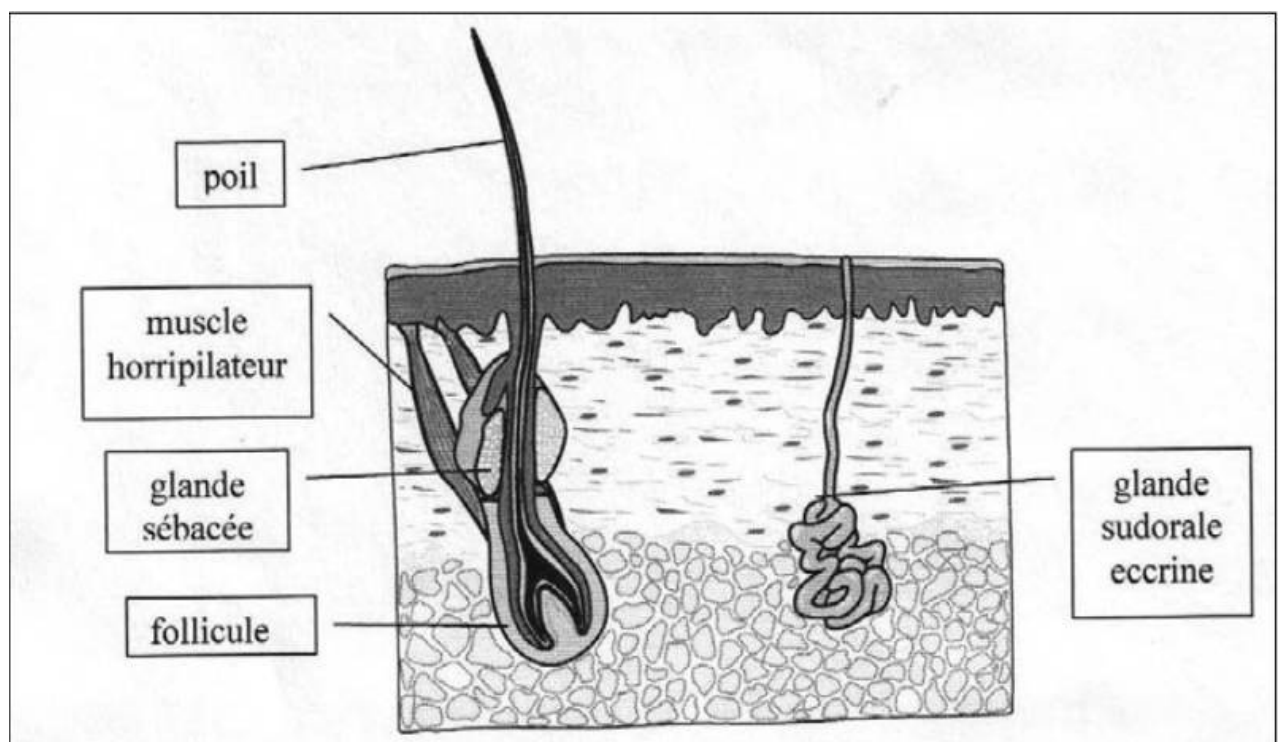


Figure 6: Poil et glande sébacée, glande sudorale eccrine [131].

2.1.6. L'innervation cutanée et récepteurs à la sensibilité de la peau et de ses annexes :

En plus des éléments constitutifs habituels des tissus conjonctifs, l'hypoderme et le derme contiennent un grand nombre de nerfs :

- les terminaisons nerveuses du système nerveux autonome, amyéliniques, destinées aux vaisseaux et aux annexes épidermiques
- les terminaisons nerveuses des voies de la sensibilité, myélinisées ou amyéliniques : les terminaisons nerveuses libres, les terminaisons nerveuses des complexes de Merkel, les terminaisons nerveuses des corpuscules de Meissner, de Vater-Pacini, de Krause et de Ruffini.

Ces fibres se rassemblent pour former des nerfs de calibre de plus en plus gros du derme papillaire vers l'hypoderme [130]

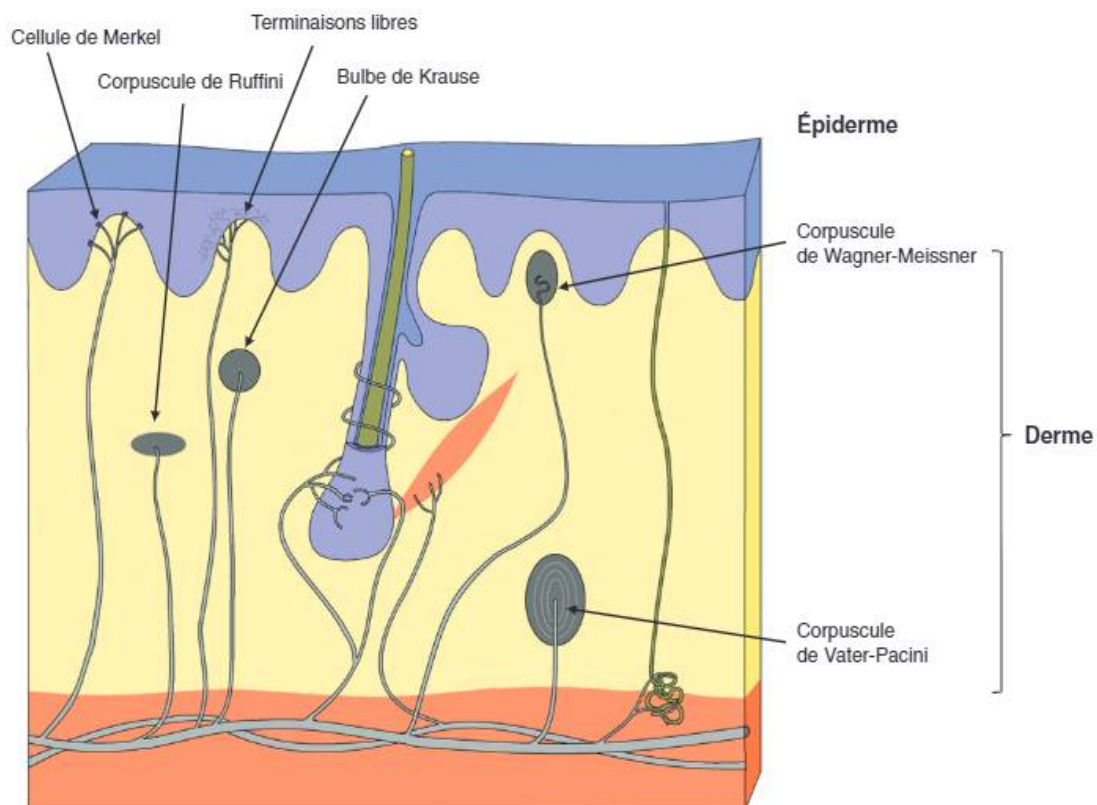


Figure 7: Innervation de la peau [125].

2.1.7. La vascularisation cutanée :

-L'épiderme n'est pas vascularisé ; il se nourrit à partir des réseaux capillaires des papilles dermiques.

-Le derme et l'hypoderme sont richement vascularisés par un réseau très systématisé d'artérioles de moyen, puis petit calibre, de capillaires et de veinules [130]

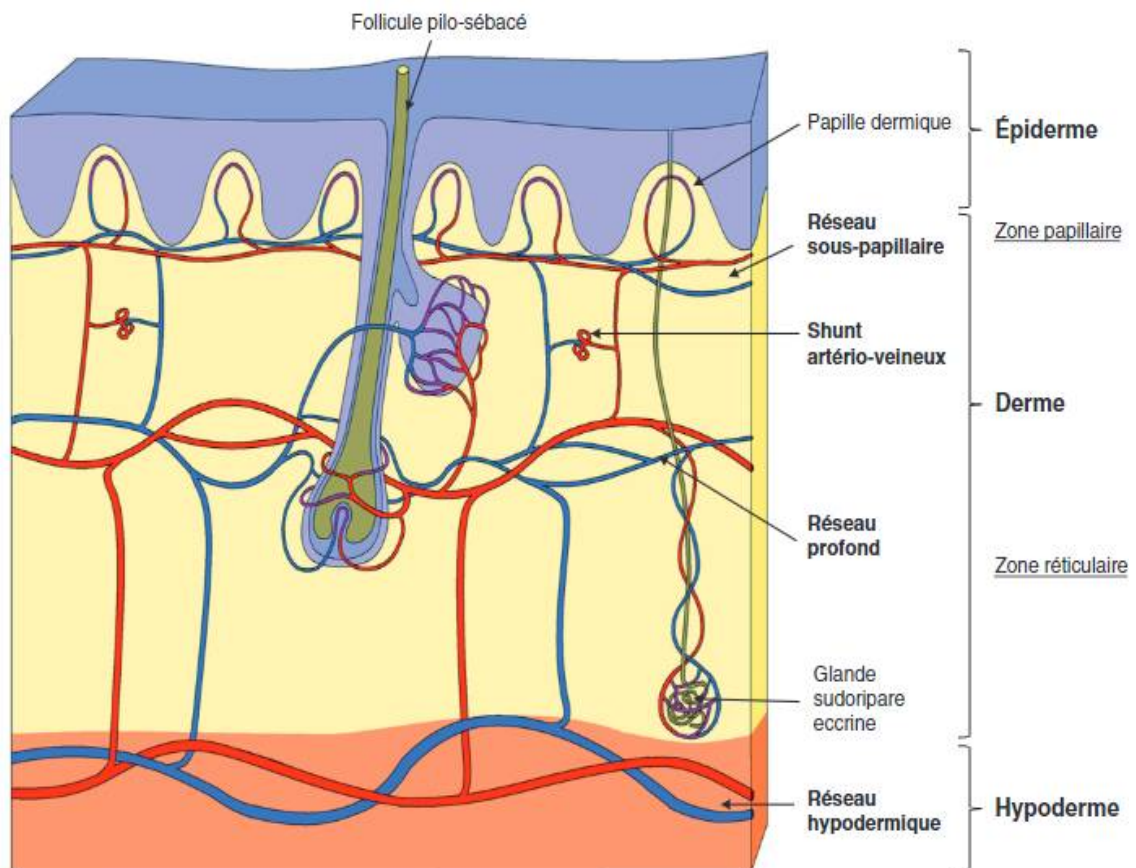


Figure 8: Vascularisation de la peau [125]

2.1.8. Les muscles :

Les muscles arrecteurs du poil sont des faisceaux de fibres musculaires lisses qui s'attachent à la gaine de tissu conjonctif des follicules pileux. Lorsque les muscles se contractent, ils tirent le follicule pileux vers l'extérieur, ce qui entraîne l'érection du poil, mais comprime également les glandes sébacées, ce qui entraîne la sécrétion de leur contenu. Les poils ne sortent pas perpendiculairement, mais plutôt en biais. Cette érection du poil donne également la chair de poule, aspect bosselé de la peau [126].

2.1.9. Les fonctions de la peau :

La peau a quatre fonctions principales : la sensation, la thermorégulation, la protection et le métabolisme

- La sensation : la peau contient de nombreux types de récepteurs différents qui détectent la douleur, la température, la pression et le toucher.
- La thermorégulation : les poils et les glandes sudoripares aident à la régulation de la température corporelle pour maintenir l'homéostasie.
- La protection : La peau sert de barrière entre l'intérieur et l'extérieur du corps contre les infections, le stress chimique, le stress thermique et les rayons UV.
- Le métabolisme : Le tissu adipeux de l'hypoderme est essentiel à la production de vitamine D et au stockage des lipides [127].



Historique



II. -Historique :

Décrite pour la première fois par ‘‘Hulusi Behçet’’ auprès de ses trois patients: Le premier patient étudié par de nombreux médecins à Istanbul et à Vienne sans aucun diagnostic; puis, s’est compliqué d’une cécité qui l’a obligé à consulter Behçet en 1924; La deuxième patiente était une femme avec des symptômes similaires faite de lésions récurrentes de la bouche, des yeux, et des régions génitales au moment de sa consultation chez Behçet en 1930 ; et le troisième patient a eu une fièvre et une douleur abdominale en plus des symptômes observés chez la deuxième patiente, observé par Behçet en 1936. Sur la base de ses expériences cliniques de ces patients, Behçet a attribué les signes et les symptômes, connus sous le nom de triade traditionnelle de Behçet, à une nouvelle maladie simple et spécifique, un résultat possible de l’infection virale. Puis, de nombreux auteurs des États-Unis, le Japon, Israël, et certains pays en Europe ont commencé à signaler des cas similaires après la publication de ses cas exotiques dans une revue internationale en 1937. En 1947, Alfred Guido Miescher (1887-1961), professeur et chef de la Clinique universitaire de dermatologie de Zurich, suggère que la maladie s’appelle maladie de Behçet au Congrès international de dermatologie de Genève, en Italie [5].

En vérité, Behçet n’a pas été le premier à décrire la maladie. Il a été mentionné dans les écrits des médecins hippocratiques au Vème siècle avant Jésus-Christ. : « *Il y avait d'autres formes de fièvre..., beaucoup avaient la bouche atteinte d'ulcérations aphteuses. Il y avait aussi de nombreuses défluxions au niveau des parties génitales, et des ulcérations, des furoncles (phymata), à l'extérieur et à l'intérieur de l'aîne. Ophtalmies aqueuses de caractère chronique, avec douleurs ; excréctions fongiques des paupières à l'extérieur et à l'intérieur, appelées fici, qui détruisaient la vue de nombreuses personnes.* » [6].

Ἦσαν δὲ καὶ ἄλλοι πυρετοί, περὶ τῶν γε-
 γρηύσεται. στόματα πολλοῖσι ὑφθώδεα, ἐλκώδεα.
 ῥεύματα περὶ αἰδοῖα πολλὰ, ἐλκώματα, φύματα
 ἔξωθεν, ἔσωθεν· τὰ περὶ βουβῶνας. ὀφθαλμίαι
 ὑγραί, μακροχρόνιοι μετὰ πόνων. ἐπιφύσεις βλεφά-
 ρων ἔξωθεν, ἔσωθεν, πολλῶν φθείροντα τὰς ὀψίας,
 αἱ σῦκα ἐπονομίζουσιν. ἐφύετο δὲ καὶ ἐπὶ τῶν
 ἄλλων ἐλκείων πολλὰ καὶ ἐν αἰδοίοισιν. ἄνθρακες
 πολλοὶ κατὰ θέρος καὶ ἄλλα, αἱ σήψ καλεῖται.
 ἐκθύματα μεγάλα. ἔρπητες πολλοῖσι μεγάλοι.

Figure 9: Description originale de la maladie par Hippocrate (texte en grec, "Epidimion" livre III, cas 7) [121].

En 1922, deux chercheurs, Planner et Remenovsky, ont rapporté un cas évocateur de la maladie de Behçet. En 1930, le Dr Benediktos Adamantiades, un ophtalmologue grec, a décrit un patient atteint d'iritis récidivant et d'hypopion, accompagné d'arthrite et de symptômes cutanéomuqueux. Cependant, comme beaucoup d'autres, il a échoué à attribuer les signes et les symptômes à un syndrome nouveau ou unique et il a raté la triade classique distinctive. Néanmoins, Behçet a crédité le travail du Dr Adamantiades dans sa publication originale et le syndrome de Behçet est parfois appelé le «syndrome d'Adamantiades-Behçet»[6].

En France, Touraine a décrit un cadre nosologique nouvel en 1941 appelé « l'aphtose ». Dans un article nommé « Aphtose. Données récentes et synthèse » publié en 1955, il a décrit quatre formes cliniques :

- l'aphtose pure des muqueuses, parfois unipolaire buccale ou génitale ; parfois bipolaire touchant les muqueuses buccales et génitales simultanément ou alternativement. Cette double localisation dans les muqueuses répond à l'aphtose de Neumann décrite en 1895.

- l'aphtose cutanéomuqueuse avec des lésions de pseudo folliculite nécrotique.
- l'aphtose cutanée pure caractérisée par les lésions de pseudo folliculite nécrotique.
- la grande aphtose ou « aphtose généralisée » associe une aphtose muqueuse ou cutanée à des manifestations systémiques.

Dans cette publication, quelques lignes sont dédiées à Behçet : « Les manifestations se combinent de la manière la plus variée ; la plus connue réunit une iritis récidivante à hypopion aux aphtoses buccogénitales, c'est 'le syndrome de Behçet' qui n'est qu'une forme clinique de l'aphtose ». En France, on a distingué pendant longtemps et jusqu'aux années 1970, la grande aphtose de Touraine et le syndrome de Behçet selon qu'il y avait ou pas d'uvéite [119].

Alors que les premières descriptions remontent loin, le nom de la maladie de Behçet est actuellement utilisé par la plupart des auteurs [120].



Figure 10: Hulusi Behçet (1889-1948) [121].



Etiopathogénie



III. -Étiopathogénie :

La MB a une étiopathogénie complexe et une prédisposition génétique spécifique détermine la réponse immunitaire aux facteurs environnementaux (principalement infectieux) [32].

A.Terrain génétique :

La MB n'est pas une maladie mendélienne, mais elle a une composante génétique importante documentée par une agrégation familiale [104]. Malgré l'apparition sporadique de la MB, une prévalence plus élevée chez les frères et sœurs.

La prévalence de l'agrégation familiale de la MB a été observée différemment parmi les populations [38]. Une agrégation familiale a été observée dans des familles d'origine turque (18% -20%), coréenne (15% -17%) et israélienne (10% -13%) [33], un faible niveau de ces cas est signalé dans les Iraniens (5,5%), les Chinois (2,6%), les Japonais (2,2%), et les Européens (0-4,5 %). Il a été observé que l'agrégation familiale est plus forte chez les patients atteints de la MB avec début précoce par rapport à ceux avec le début de la maladie à l'âge adulte [38].

Un taux élevé de récurrence des frères et sœurs (4,2 %) a été signalé dans la population turque, et on a estimé que le ratio de risque de récurrence des frères et sœurs était de 11,4-52,5. On pense que ce rapport de risque se situe entre le risque d'être affecté chez les frères et sœurs des patients et le risque observé dans la population générale et est souvent utilisé comme indicateur pour déterminer l'agrégation familiale [38].

Bien qu'il existe peu d'études sur la MB, le taux de concordance de la maladie était plus élevé chez les jumeaux monozygotes que chez les dizygotes [105].

D'un point de vue génétique, la MB est considérée comme une maladie complexe, dans laquelle de multiples gènes sont impliqués, chacun d'eux ayant un effet modeste dans la maladie, pouvant être lié à l'apparition ainsi qu'à la gravité et à la progression de celle-ci [40].

1) MB et HLA B51 :

Ohno et al. ont décrit pour la première fois, en 1973, que la MB était associée à la molécule HLA-B5, et il a été trouvé plus tard que le HLA-B51 était fortement associé à la MB dans des études détaillées au niveau des gènes en 1982[34].

L'antigène leucocytaire d'histocompatibilité (HLA) -B 51 représente à ce jour le facteur de risque génétique le plus important de la MB. Il a été initialement signalé au Japon et reproduit parmi plusieurs autres groupes ethniques. Une méta-analyse a rapporté un rapport des cotes global de 5,78 pour les porteurs de HLA-B51 qui développent une MB, indépendamment de l'origine ethnique. Des résultats similaires ont été confirmés dans deux études d'association pangénomique (GWAS) différentes chez les patients japonais et turcs atteints de la MB [37].

HLA-B51 est situé dans le complexe majeur d'histocompatibilité, sur le chromosome 6p [35].

Il joue un rôle dans l'activation des neutrophiles. L'hyperfonctionnement anormale des neutrophiles est donc important dans l'étiopathogénie et l'évolution clinique de la MB. Par conséquent, HLA-B51 a été signalé comme un marqueur qui détermine le pronostic ainsi que la sensibilité à la MB [34].

La prévalence de HLA-B51 chez les populations de MB est également différente. Bien que la fréquence de HLA-B51 soit d'environ 50 à 80 % tout au long de la route de la soie, elle est aussi faible que 15 % en Europe du Nord et en Amérique. En général, la positivité de HLA-B51 chez les patients atteints de MB varie de 30 à 80 % [34].

Une valeur pronostique possible a été attribuée au HLA-B51 : les porteurs de HLA-B51 présentent un risque plus élevé d'ulcères génitaux ainsi que d'atteinte oculaire ou cutanée. Les patients de sexe masculin sont plus susceptibles d'être positifs au HLA-B51[36].

Plusieurs sous-types de HLA-B51 ont été décrits, dont notamment B*51 :01, B*51 :02(01), B*51 :08, B*51 :09, et B*51 :22 semblent être associés au risque de MB [36]. Par exemple les patients turcs positifs au HLAB*51 :03 sont plus exposés à un risque d'atteinte neurologique, et le HLA-B*51 :09 peut réduire le risque de développer les lésions papulo-pustuleuses [138].

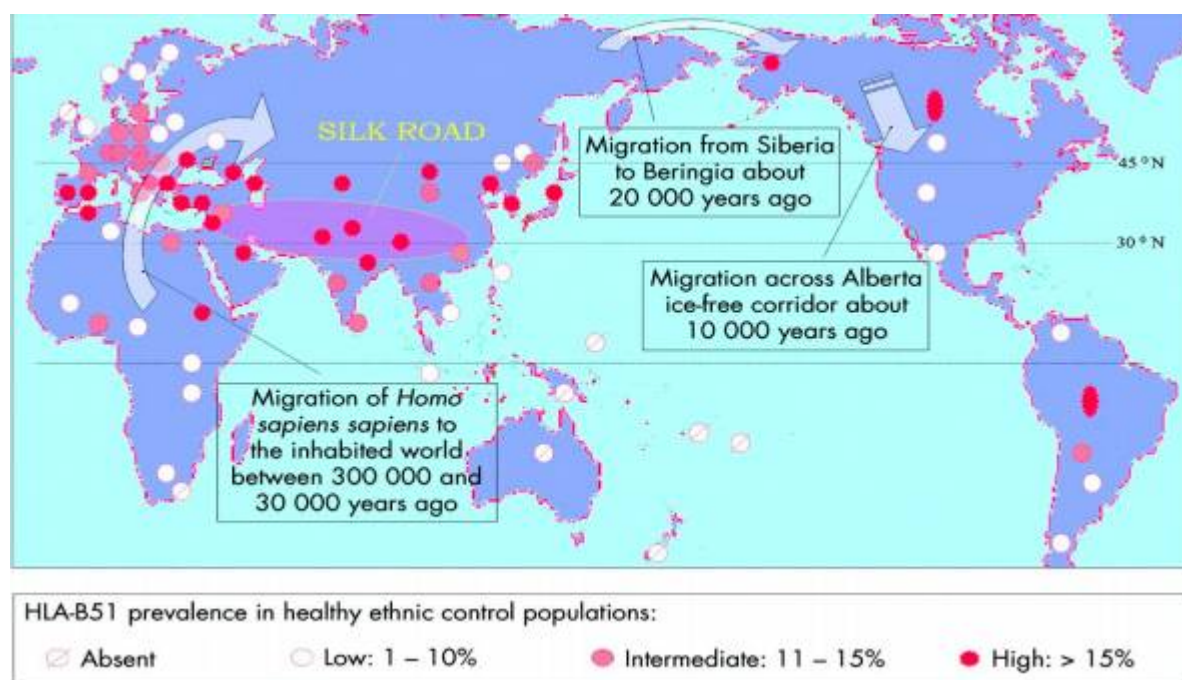


Figure 11: Distribution globale du HLA-B51 en fonction des mouvements démographiques [72]

2) Autres gènes du CMH :

Les données cumulatives ont identifié une association d'autres variantes dans la région du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) avec un risque de MB. Parmi ceux-ci, HLA-A 26, HLA-B 15, HLA-B 27 et HLA-B 57 ont été identifiés comme les allèles de risque génétique pour la MB.

Néanmoins, il existe des variantes protectrices du CMH de classe I pour MB comme HLA-A 03 et HLA-B 49. Il a été démontré que l'hérédité simultanée des allèles protecteurs HLA-B 49 et HLA-A 03 peut réduire l'impression pathogène de l'allèle de risque HLAB 51[38].

3) Association entre les molécules du CMH et la manifestation clinique de la MB :

En plus de la susceptibilité, HLA-A26 : 01 était également associé à un mauvais pronostic visuel chez les patients japonais atteints d'uvéïte, et à une prévalence élevée d'uvéïte postérieure chez les patients coréens. HLA-A26 : 01, HLA -A02 : 07et HLA-A30 : 04 étaient associés à des lésions cutanées et à l'arthrite, à l'uvéïte, aux lésions vasculaires, aux ulcères génitaux et à un test pathergique positif dans les populations coréenne et japonaise [46].

4) Gènes proches de HLA B :

➤ -Gènes du TNF :

Gènes du TNF_: Le TNF est la principale cytokine du MB. Le gène TNF est proche du locus HLA B, le polymorphisme du gène TNF peut affecter la production de TNF et son augmentation du processus MB [110].

➤ -Gènes MICA :

Gènes MICA : Certains allèles MICA, tels que MICA A-9 et MICA-A6 semblent être associés à un risque accru de développer la MB. Mais ceci serait la conséquence d'un déséquilibre de liaison entre les MICA-A6 et MICA-A9 et l'HLA-B 51 [41].

5) Région non HLA :

La contribution de la région HLA à la composante génétique de la MB a été estimée à environ 20% [43]. Ce qui indique que d'autres gènes en dehors de la région pourraient être impliqués dans cette pathologie. Pendant de nombreuses années, un grand nombre d'études de gènes candidats ont tenté de démêler l'architecture génétique complexe de la MB en dehors de la région HLA. Cependant, ces études ont donné des résultats contradictoires qui n'étaient généralement pas reproduits dans des populations indépendantes. L'identification des facteurs génétiques impliqués dans la susceptibilité aux maladies complexes représente un défi énorme, étant donné que l'effet de chaque gène dans le développement de ce type de maladies est relativement faible indépendamment. Pour détecter les gènes à effets faibles ou moyens, des échantillons de très grande taille sont nécessaires et, étant donné que la MB est une maladie rare, la plupart des études de gènes candidats réalisées n'avaient pas une puissance statistique suffisante. En outre, le manque de réplification entre les études pourrait également être lié à des associations de population spécifiques en raison d'architectures génétiques particulières. En raison de ce qui précède, peu d'associations cohérentes avec la MB ont été identifiées à ce jour [40].

5-1) Loci de risque confirmé :

➤ Récepteur de l'interleukine 23 (IL23-R) :

Récepteur de l'interleukine 23 (IL23-R). Ce gène représente le locus non HLA le plus souvent associé à la MB, car il a été identifié à plusieurs reprises comme un facteur de risque de cette maladie dans différentes populations et dans de nombreuses études indépendantes. Il est à noter que ce gène est un facteur de risque connu pour un grand nombre de maladies d'origine immunitaire. IL23R code une sous-unité du récepteur de l'IL-23 qui s'exprime à la surface des cellules Th17 et des macrophages et lie la sous-unité p19 de l'IL-23, une cytokine pro-inflammatoire composée de p19 et p40.

Le complexe IL-23/IL-23R favorise la polarisation des lymphocytes T jusqu'à Th17 et augmente les niveaux de cytokines inflammatoires telles qu'IL-1, IL-6, IL-17 et TNF α . Bien qu'il existe de solides preuves démontrant que les variants d'IL23R influencent la susceptibilité au MB par leurs effets sur l'IL-23R lui-même, un rôle supplémentaire de ces variants en tant que marqueurs d'autres gènes voisins, tels que l'IL12RB2, ne peut être écarté. Le gène IL12RB2 code le récepteur IL-12 bêta 2, et le complexe IL-12/IL12RB2 joue un rôle crucial dans la différenciation cellulaire Th1. Ainsi, bien que le mécanisme causal de l'association reste incertain, toutes ces preuves soutiennent un rôle important de la voie IL 23/IL-17 dans la physiopathologie des maladies à médiation immunitaire, y compris le MB [40].

➤ **Interleukine 10 (IL10)**

Interleukine 10 (IL10): Ce gène a été identifié avec IL23R comme facteur de susceptibilité à la MB, et cette association a été par la suite répliquée dans différentes populations [40]. Il est codé par un gène situé sur le chromosome 1[41]. L'IL-10 contrôle les processus inflammatoires en supprimant la production de cytokines pro-inflammatoires [42], et inhibe l'activation des macrophages ; par conséquent, il supprime l'activation des cellules Th1. Des déséquilibres dans la régulation de l'activation de Th1 pourraient entraîner des déviations vers un profil Th1, qui pourrait prédisposer à la maladie [40].

➤ **Interleukine 12A (IL12A) :**

Interleukine 12A (IL12A) : Ce gène code une sous-unité d'IL-12, une cytokine qui joue un rôle important dans la polarisation de la réponse immunitaire vers Th1 et également dans la production d'IFN γ par les lymphocytes T et les cellules NK, il est donc lié à la production de cytokines pro-inflammatoires. Plusieurs études ont rapporté l'association de ce gène avec MB, bien qu'une étude plus approfondie soit nécessaire pour clarifier la variante causale [40]

➤ **STAT4 :**

STAT4 : un transducteur de signaux et activateur de transcription, est activé par la voie de signalisation des cytokines pro-inflammatoires, telles que : IL-12 et IL-23, et est impliqué dans la différenciation des cellules T naïves en cellules Th1 et Th17[44].

➤ **Réticulum endoplasmique aminopeptidase-1 (ERAP1) :**

Le réticulum endoplasmique aminopeptidase-1 (ERAP1) est une métallopeptidase de zinc multifonctionnelle appartenant à la famille M1 des aminopeptidases, avec plusieurs fonctions immunologiquement importantes. Le gène ERAP1 est situé sur le chromosome 5q15 et a une longueur de 53 kpb9. ERAP1 charge des peptides endoplasmiques sur des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I pour qu'ils soient présentés au système immunitaire. Ces peptides sont produits à la fois à partir d'auto-protéines et de non auto-protéines, qui sont ensuite dégradées dans le cytoplasme par un complexe protéasomique. Par conséquent, il est très probable que différents polymorphismes du gène ERAP1 puissent conduire à différents types de charge peptidique et d'hyperactivation du système immunitaire.

ERAP1 a un rôle critique dans la modulation des processus inflammatoires en clivant et en éliminant le domaine extracellulaire des récepteurs de molécules pro-inflammatoires, provoquant leur inactivation. [45]

Il a été démontré que le ERAP1 a contribué au risque de maladie de Behçet chez les personnes positives au HLA-B51[47].

➤ **Les protéines CCR1 et CCR3 :**

Les protéines CCR1 et CCR3 sont deux membres de la famille des récepteurs de chimiokine à motif C-C (CCR), qui sont composés de structures 7-transmembranaires. Ils se couplent aux protéines G [46]. Ces récepteurs jouent un rôle important dans le

recrutement et l'activation des cellules inflammatoires et contribuent aux maladies auto-immunes et allergiques. Ils sont étroitement localisés dans le chromosome 3p21.3 et sont considérés comme provenant d'un gène ancestral commun, ce qui suggère que l'expression de ces gènes peut être régulée par des voies similaires [48].

➤ **KLRC4 :**

KLRC4 : Ce gène a été trouvé comme locus de susceptibilité dans deux études génétiques à grande échelle [40]. KLRC4 est localisé sur le chromosome 12p13.2-p12.3[44].

➤ **FUT2 :**

Le gène FUT2 code la fucosyltransférase 2, qui est impliquée dans la synthèse de l'antigène H, le précurseur de l'antigène du groupe ABO-histo-sanguin dans les fluides corporels et sur la muqueuse intestinale [46].

5-2) Loci de risque suggéré :

Le nombre de gènes identifiés dans les études génétiques à grande échelle est plus élevé que celui exposé dans la section précédente [40], et comprend des gènes tels que KIAA1529, CPVL, LOC100129342, UBASH3B et UBAC2 [49], GIMAP [141], JRKL-CNTN5[142] IL1A-IL1B, IRF8, CEBPB-PTPN1[143]. Cependant, l'association de ces loci avec la MB reste non confirmée. Dans certains cas, des études de réplique spécifiques ont été réalisées dans d'autres populations mais les résultats obtenus sont contradictoires [40]. Dans d'autres cas, l'association a récemment été décrite dans une seule population [40].

De nouvelles approches telles que le séquençage de nouvelle génération (NGS) ont été récemment mises en œuvre pour l'étude des polymorphismes rares. Dans une étude récente, 21 gènes candidats ont été évalués pour l'association de la MB par reséquençage exonique profond dans le but d'identifier des variantes non synonymes à basse fréquence. L'association de variantes rares dans quatre gènes (IL23R, NOD2,

TLR4 et MEFV) avec la MB est étayée par les résultats obtenus dans ce travail. Dans une étude ultérieure, sept gènes liés à des maladies à médiation immunitaire ont été analysés à l'aide de NGS. Les résultats de cette deuxième étude suggèrent l'influence de variantes rares d'au moins NOD2, PSTPIP1 et MVK dans la pathogenèse de la MB. Des études plus indépendantes réalisées dans d'autres populations et / ou avec d'autres approches sont nécessaires pour confirmer ou rejeter ces associations suggérées [40].

B.Facteurs environnementaux infectieux :

1) Théorie virale :

Les agents viraux tels que le virus de *l'herpès simplex (HSV)*, la *varicelle-zona*, le *cytomégalo virus humain*, *l'Epstein – Barr*, Les virus de *l'herpès humain 6 (HHV-6)* et *HHV-7* sont impliqués dans la pathogenèse de la maladie [50].

➤ L'herpès simplex (HSV) :

Le professeur Hulusi Behçet a été l'un des premiers médecins à affirmer le rôle d'un agent infectieux, le HSV1, dans le développement de la MB. En particulier, une association possible entre le HSV-1 et la MB a fait l'objet de plusieurs études. L'hybridation entre l'ADN du HSV-1 et l'ARN complémentaire dans les cellules mononucléées s'est avérée plus élevée chez les patients atteints de la MB que chez les patients témoins. Les résultats ont indiqué la présence d'au moins une partie du génome du HSV-1 dans les cellules mononucléées des patients atteints de la MB [51].

➤ le virus varicelle-zona :

L'utilisation d'agents antiviraux contre le virus varicelle-zona ne peut ni empêcher l'apparition de la maladie ni réduire les dommages causés par celle-ci[52].

Une étude a révélé la relation entre la réactivation de l'infection par le VZV et la récurrence des aphtes buccaux [54].

➤ Cytomégalovirus humain :

Une étude a montré que le CMV peut être la cause dans certains cas d'aphtes buccaux récurrents dans la MB [53].

➤ EBV :

Les données d'une étude à Taiwan ont fourni des preuves que le virus d'Epstein – Barr est associé à des lésions aphteuses buccales pré-ulcéreuses chez les patients atteints de la maladie de Behçet [55].

2) Infections bactériennes :

➤ La flore buccale

La flore microbienne orale est impliquée dans la pathogenèse de la MB [60].

Plusieurs bactéries (*Streptocoques*, les *mycobactéries*, *Borrelia burgdorferi*, *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma*) ont été étudiés.

Streptococcus Sanguis est la bactérie la plus fréquemment impliquée dans la MB[41].

La relation entre les infections streptococciques et la MB est démontrée par des observations cliniques selon lesquelles une mauvaise hygiène bucco-dentaire est souvent observée dans la cavité buccale des patients atteints de la MB, en particulier la parodontite, les caries dentaires et l'amygdalite chronique [56].

En fait, le taux d'infection par le *Streptococcus sanguis* et ses anticorps chez les patients atteints de la MB était significativement plus élevé que celui des témoins sains [57]

Une étude a rapporté une exacerbation des symptômes après les soins dentaires chez les patients ayant une MB stable [58].

Dans une autre étude, les résultats ont montré que, chez les patients atteints de la MB, les traitements dentaires et parodontaux peuvent être liés à une poussée d'ulcères buccaux à court terme, mais peuvent réduire le nombre d'ulcères buccaux au cours du suivi à long terme, ils conduisent également à une santé bucco-dentaire [57].

De plus, dans une autre étude, il a été démontré que l'amélioration de la santé bucco-dentaire des patients atteints de la MB peut affecter l'évolution de leur maladie ; ce qui mène à un meilleur pronostic [60].

➤ La barrière cutanée :

La peau est une autre partie importante, qui agit comme une barrière entre les micro-organismes et le corps humain. Auparavant, les lésions pustuleuses de la MB étaient considérées comme stériles. Cependant, une étude a montré le contraire. De plus, les micro-organismes cultivés sont complètement différents de ceux cultivés dans le cas de l'acné vulgaire commune. Chez des patients atteints de la MB, Le *Staphylococcus aureus* a été développé dans 58 % des pustules. Tandis que chez des patients atteints d'acné vulgaris ; il a été cultivé dans 29 % des pustules.

Une autre découverte intéressante de cette étude était la présence de *Prevotellasp*, une bactérie qui se développe sur les lésions cutanées infectées comme le psoriasis et l'eczéma plutôt que dans l'acné vulgaire. Elles ont été cultivées dans 17 des 70(24%) pustules de la MB, contre aucune des 37 lésions d'acné vulgaire pustuleuses. « Cependant, il n'est pas clair si les lésions pustuleuses que nous avons étudiées étaient secondaires à une infection ou si les bactéries que nous avons cultivées avaient une signification étiologique ». [61]

Dans une autre étude, il a été démontré que *Staphylococcus aureus* et *Prevotella spp* sont plus fréquents chez les pustules des patients atteints de la MB, et les staphylocoques à coagulase négative sont plus fréquents chez les pustules de patients acnéiques [69].

Les tests cutanés avec des antigènes streptococciques peuvent provoquer de fortes réactions locales et avec des poussées articulaires, cutanéomuqueuses, oculaires, et digestives [62].

C.Facteurs environnementaux non infectieux :

1) La carence en vitamine D ; :

Une étude suggère que les taux sériques de 25-hydroxyvitamine D sont diminués chez les patients atteints de la MB [63].

Une autre étude en 2017 indique qu'il n'y a aucune corrélation entre l'activité de la MB et le niveau de vitamine D [64].

2) Sélénium :

Une étude a démontré que le taux sérique de sélénium chez les patients atteints de la MB était inférieur à celui des témoins sains [65].

3) Tabac :

Une étude a montré que plusieurs manifestations de la MB peuvent être influencées par le tabagisme, et cet effet peut être augmenté chez les patients porteurs du polymorphisme du gène glutathion S-transférase (GST) [66].

4) Fatigue et stress :

Une étude a montré que la fatigue est fréquente chez les patients atteints de la MB cliniquement actifs et est généralement associée La dépression, l'anxiété et le dysfonctionnement physique [67]. Et affecte la qualité de vie [68].

Dans une étude, Le stress et la fatigue sont les facteurs d'ulcères buccaux les plus fréquemment rapportés chez les patients atteints de MB. Dans une autre étude similaire en France, 40% des patients pensent que le stress est l'événement déclencheur [71].

5) Les aliments :

Dans une étude, Les patients atteints de MB rapportent que les aliments tels que les aubergines, les noix et les melons sont des causes courantes de lésions cutanéo-muqueuses [70].

Certains aliments contenant des nutriments acides, salés, épicés et durs peuvent facilement irriter la muqueuse buccale pour former des ulcères buccaux [71].

6) Traumatisme mécanique

En MB, les blessures traumatiques dues à de mauvaises obturations dentaires, des restaurations prothétiques fixes ou amovibles ou des appareils orthodontiques peuvent prédisposer au développement d'ulcères buccaux chez les patients atteints de MB [50].

La réaction pathergique cutanée est liée au degré de traumatisme [50].

D. Anomalies de la réponse inflammatoire :

1) Rôle des protéines du choc thermique :

Les protéines de choc thermique (en anglais HeatShockProteins ou HSP), en particulier les protéines de 60 kDa et 65 kDa, sont des antigènes candidats potentiels, semblent être impliquées dans l'apparition ou les poussées de la MB [74].

Les protéines de choc thermique HSP sont un groupe de protéines intracellulaires qui transportent d'autres protéines intracellulaires dénaturées sous conditions de stress telles que traumatisme, hypoxie, infection et les drogues toxiques [93].

HSP-60 est surexprimé dans les lésions cutanées actives de la MB, telles que l'érythème noueux ou les papulopustules [94], et par les leucocytes des patients. La réponse des cellules T vis-à-vis des HSP bactériennes peut provoquer secondairement, par réactivité croisée, la prolifération de cellules T auto réactives vis-à-vis des HSP humaines [95].

L'hypothèse du rôle des HSP dans la physiopathologie de la MB pose un problème 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 n'affecte qu'un nombre limité de tissus. Cette sélectivité peut s'expliquer par des différences dans l'expression locale des protéines HSP, par exemple, préférentiellement exprimée dans la rétine ou la peau [74].

2) Rôle de l'oxyde nitrique (NO)

L'oxyde nitrique (NO), facteur relaxant dérivé de l'endothélium, est un radical oxygène libre qui est produit par les cellules endothéliales lors de la stimulation sous l'effet de des stimuli immunologiques, infectieux et inflammatoires, tels que les cytokines, l'INF- γ , les lipopolysaccharides et l'endotoxine. C'est un médiateur important dans l'inflammation de l'uvéa [96]

L'augmentation de l'oxyde nitrique a été rapportée au cours de la maladie de Behçet, dans le sérum[97], le liquide synovial [98] les érythrocytes [99]] et l'humeur aqueuse[100].

E.Immunopathologie :

1) Le rôle des cellules immunitaires innées dans la pathogénèse de la maladie de Behçet :

➤ Les polynucléaires neutrophiles (PNN) :

Les neutrophiles jouent un rôle essentiel dans la réponse immunitaire innée. Ce sont les leucocytes les plus abondants avec leur courte durée de vie et ils servent de première ligne de défense contre les agents infectieux [76].

L'hyperactivation des neutrophiles chez les patients atteints de MB est indiquée par une production élevée d'enzymes lysosomales, une chimiotaxie et une phagocytose accrues et une production de superoxyde. L'hyperactivité des neutrophiles dans la MB a été rapportée pour la première fois en 1975 en raison de leur forte chimiotaxie in vitro [73].

La réponse initiale de la réaction du test pathergique est médiée par les neutrophiles et les monocytes, et les neutrophiles s'accumulent rapidement au point de ponction de l'aiguille. Par la suite, après 48 heures, le derme était principalement infiltré par des cellules mononuclées (macrophages, LT et monocytes, Les neutrophiles représentent moins de 5% de l'infiltration cellulaire) [74].

Dans une étude, l'existence de l'infiltrat inflammatoire en périvasculaire a également été confirmée, principalement composée de lymphocyte T CD45R0+CD68+, de polynucléaires neutrophiles et de monocytes dans le derme [77].

Les neutrophiles des patients atteints de MB présentent une forte activation intrinsèque qui peut être associée à HLA-B*51 et sont généralement impliqués dans l'infiltration périvasculaire des lésions de MB [75].

Des niveaux élevés de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-8, le TNF- α , l'INF- γ , le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF) /G-CSF et la CXCL-8, peuvent être associés à l'état primaire des neutrophiles [75].

Yazici a décrit l'importance de l'activation des neutrophiles en tant que principale source de stress oxydatif par l'oxydation des protéines et a conclu que les produits protéiques d'oxydation avancée (AOPP) pourraient être utilisés comme marqueurs du statut de la MB. En outre, les neutrophiles hyperactivés sécrètent certaines cytokines qui sont à la fois autocrines et stimulent également les cellules Th1[79].

L'hyperproduction de NO (monoxyde d'azote) favorise aussi l'activation des polynucléaires neutrophiles. En présence d'inhibiteurs de la production de NO, cette hyperactivité est diminuée [78].

➤ **Les cellules naturelles tueuses (NK pour « Natural Killer ») :**

Les cellules tueuses naturelles (NK) sont l'un des composants les plus importants du système immunitaire inné, qui intervient dans les réponses non adaptatives contre

les parasites, les cellules infectées par le virus et les infections bactériennes. Bien que les cellules NK aient été classées dans la catégorie des lymphocytes innés cytotoxiques, les preuves suggèrent que les cellules NK exercent leur rôle fonctionnel en sécrétant des cytokines et chimiokines immunorégulatrices pour réguler les systèmes immunitaires innés et adaptatifs [80]. On distingue deux types de cellules NK, Les cellules NK de type 1 (NK1) produisent principalement IFN γ et IL-10, et expriment des niveaux élevés du récepteur IL-12 β 2 (IL-12R β 2) ; tandis que les cellules NK de type 2 (NK2) produisent de l'IL-5 et/ou de l'IL-13, et expriment de faibles niveaux d'IL-12R β 2 [81].

Les cellules NK ont été identifiées dans les lésions de MB, où elles semblent jouer un rôle dans la conduite de la réponse CD4⁺ Th1, qui est la principale caractéristique des lésions de MB. Cependant, plusieurs études ont souligné une augmentation des cellules NK dans le sang périphérique, en particulier pendant les phases actives de la maladie. [21].

➤ **Les lymphocytes T gamma-delta (LT $\gamma\delta$) :**

Les lymphocytes T $\gamma\delta$ jouent un rôle majeur dans l'immunité muqueuse en tant que première ligne de défense de l'hôte. Une augmentation de la proportion de cellules T $\gamma\delta$ activés est observée dans la MB et semble jouer un rôle important dans la pathogenèse de la maladie. Il a été démontré que les cellules T $\gamma\delta$ sont de puissants inducteurs Th1 et Th17 dans des modèles expérimentaux [82] et les pourcentages de cellules Th17 et d'IL 17 se sont avérés être augmentés dans MB. Les cellules T $\gamma\delta$ répondent à une grande variété d'antigènes se liant à plusieurs non peptides. Il est possible que les cellules T $\gamma\delta$ subissent une activation entraînant une prolifération en réponse aux produits des micro-organismes présents dans les ulcères de la muqueuse buccale des patients atteints de MB [83].

2) Le rôle des cellules T auto-immunes et des cytokines dans la pathogenèse de la MB :

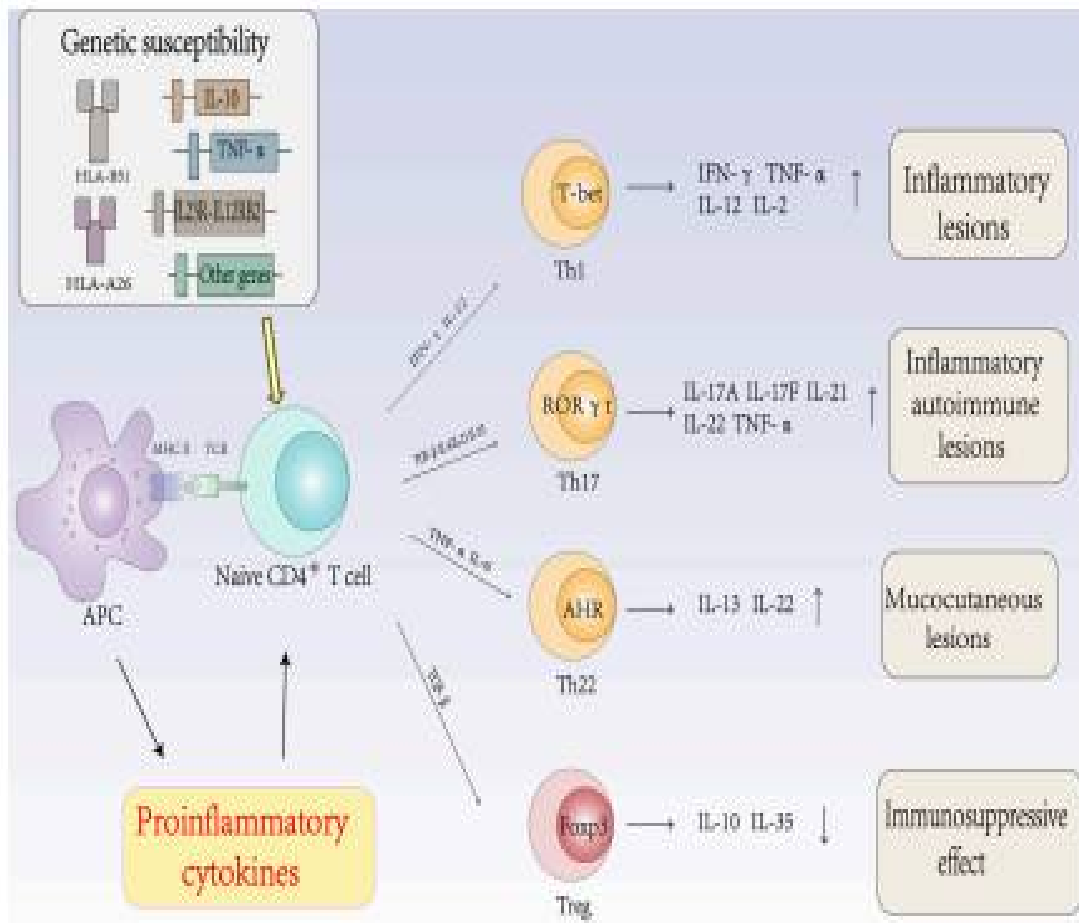


Figure 12: Le rôle des cellules T auto-immunes et des cytokines dans la pathogenèse de la MB [75].

➤ Cellules Th1 et cytokines dans la MB :

L'augmentation des populations lymphocytaires Th1 dans le sang périphérique est liée à l'activité de la maladie en étant responsable d'une augmentation de la production de cytokines telles que les interleukines IL2, IL6, IL8, IL12, IL18, le TNF α et l'interféron γ [84].

➤ Cellules Th17 et cytokines dans la MB

Les cellules Th17 produisent des cytokines telles que l'IL-17A, l'IL-17F, l'IL-21, l'IL-22 et l'IL-23 pour réguler l'inflammation et l'auto-immunité. Les niveaux d'expression des cellules Th17 et des cytokines apparentées sont associés à l'activité de la MB [75]. la prévalence de la réponse immunitaire Th17, a été observé chez les patients atteints d'atteinte cutanée (folliculite) et d'uvéïte [9].

➤ Cellules Th22 et cytokines dans la MB :

Les cellules Th22 participent à la pathogenèse de la MB par la production de TNF- α et d'IL-22 [9].

La fréquence des ulcères buccaux récurrents chez les patients atteints de la maladie de Behçet était corrélée à une augmentation des cellules Th22. IL-22 en tant que cytokine principale de Th22 est associée à l'activité de la maladie de Behçet et à la présence d'une inflammation des petits vaisseaux, ce qui suggère que l'IL-22 pourrait être impliquée dans sa pathogénie [85].

Dans une étude, les cellules Th22 productrices d'IL-22 et de TNF- α pourraient jouer un rôle important dans la réponse immunitaire oculaire dans la maladie de behçet [85].

➤ Les lymphocytes T régulateurs (Tregs) :

Les lymphocytes T régulateurs (Tregs), définis par l'expression des CD4, CD25 et du facteur de transcription FOXP3 (forkhead box P3), jouent un rôle central dans la protection d'un individu contre l'auto-immunité et ont été largement étudiés dans différents troubles auto-immuns. Les données sur la population de Treg chez les patients atteints de MB sont rares et contradictoires [82]. Ces cellules se sont avérées être augmentées dans le sang périphérique et le liquide céphalo-rachidien provenant de patients atteints de MB active [86]

Les cellules Tregs peuvent exprimer des cytokines immunosuppressives telles que l'IL-10, l'IL-35 et le TGF- β [75].

3) Le rôle des autres cytokines dans la MB

➤ Cytokines pro-inflammatoires dans la MB

L'IL-1, l'IL-6 et le TNF- α sont des cytokines pro-inflammatoires majeures chez les patients atteints de MB [75]

Le niveau d'IL6 est associé à l'activité de la maladie selon plusieurs études. De plus, il semble que l'IL6 joue un rôle unique dans la MB avec atteinte du système nerveux central [87].

Le TNF- α est impliqué dans la pathogenèse du MB, Le rôle de l'anti-TNF- α dans le traitement de la MB conforte particulièrement cette théorie [88].

Dans MB, plusieurs études ont montré que le niveau d'IL-1 est significativement augmenté [89,90].

➤ Cytokines anti-inflammatoires dans la MB :

L'IL-37 a été décrite comme une cytokine anti-inflammatoire dans plusieurs maladies auto-immunes/inflammatoires. L'IL-37 peut être induite dans divers types de cellules telles que les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC), les cellules épithéliales, les cellules dendritiques (CD), les monocytes et les kératinocytes [91].

Des études récentes ont montré une expression anormale de l'IL-37 dans les maladies auto-immunes, y compris la MB, et l'analyse fonctionnelle a montré que l'expression de l'IL-37 est négativement corrélée avec le développement et la pathogenèse de la MB [75].

L'IL-27, une cytokine hétérodimérique composée de deux sous-unités : p28 (IL-27p28) et le gène 3 induit par le virus d'Epstein-Barr (EBI3), est produite principalement par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) activées. Le récepteur

IL-27 est largement exprimé sur les cellules T naïves, les cellules tueuses naturelles, les mastocytes, les monocytes, les kératinocytes, l'endothélium vasculaire, les cellules B activées, les CD et les cellules de Langerhans. Des chercheurs dans des études antérieures ont montré que l'IL-27 est une cytokine pro-inflammatoire qui peut induire une différenciation Th1 [92].

L'expression de l'IL-27 chez les patients présentant une MB actif a été signalée comme étant inférieure à celle des témoins normaux. De plus, l'IL-27 recombinante a inhibé la différenciation des cellules Th17 chez les patients atteints de MB et chez les témoins sains par la voie du facteur de régulation de l'interféron 8 (IRF8). La diminution de l'expression de l'IL-27 a été associée à une inflammation intraoculaire dans la MB, suggérant que l'IL-27 était impliquée dans l'apparition et le développement de la MB [75].

F. La pathogenèse du phénomène pathergique :

La pathogenèse du phénomène de test de pathergie est mal comprise. Les tests de micropuncture cutanée sont connus pour provoquer des réactions même chez l'individu sain en tant que réflexe axonal vasculaire cutané. Ces réactions favorisent la libération de médiateurs inflammatoires par les cellules traumatisées, ainsi qu'une série d'événements qui entrent en compétition pour le processus de cicatrisation des plaies.

Chez les patients atteints de MB avec des réactions pathergiques, ces événements sont anormaux et augmentés, ce qui se produit dans un scénario d'inflammation stérile et non microbienne. Les lésions causées par l'aiguille sont suspectées de déclencher une réaction inflammatoire cutanée marquée avec libération de cytokine par les kératinocytes et d'autres cellules de l'épiderme et du derme, entraînant un infiltrat vasculaire observé lors des biopsies cutanées [118].



Classification



IV. -Classification :

Le diagnostic de MB repose essentiellement sur les caractéristiques cliniques, mais aucun symptôme ou signe spécifique n'est décrit.

Le spectre du diagnostic différentiel est extrêmement large, y compris les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires. Chez les enfants, le diagnostic est encore plus difficile en raison du long intervalle de temps entre l'apparition de la maladie et le développement d'un tableau clinique compatible avec les critères de diagnostic de la MB. Par conséquent, le temps du diagnostic est généralement plus long chez les enfants (entre 2 et 5 ans) que chez les adultes[9].

L'absence de biomarqueurs spécifiques pour la MB a conduit au développement de plusieurs critères diagnostiques pour la MB [4].

Auparavant, des groupes d'étude internationaux ont élaboré des classifications et des critères de diagnostic. En 1969, Mason et Barnes ont défini les ulcères buccaux, les ulcères génitaux, les lésions oculaires et cutanées comme critères majeurs, et l'atteinte des systèmes gastro-intestinal, cardiovasculaire et nerveux central ou la thrombophlébite, l'arthrite et les antécédents familiaux comme critères mineurs. Ils ont déclaré que la présence de trois critères majeurs ou deux critères majeurs et deux critères mineurs suggérerait une MB. Le critère le plus couramment utilisé est celui de 1990, défini par le Groupe d'étude international (ISG) avec la collaboration de la France, de l'Iran, du Japon, de la Tunisie, de la Turquie, du Royaume-Uni et des États-Unis. Selon ces critères, l'apparition d'un ou plusieurs ulcères buccaux comme critère majeur et deux des signes cutanés et oculaires établiraient le diagnostic avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 96%. Cependant, la sensibilité est faible, en particulier chez les enfants ; alors que la présence d'un ulcère buccal est essentielle pour le diagnostic, l'absence de toute mention concernant les atteintes vasculaires et neurologiques peut entraîner une confusion dans le diagnostic.

- **Aphthose buccale récidivante**
 - 3 types : majeur, mineur, herpétiforme
 - ≥ 3 poussées/an
 - observée par un médecin ou le patient
- + *au moins deux des critères suivants :*
- **Ulcérations génitales récidivantes ou lésions cicatricielles**
 - observées par un médecin ou le patient
- **Lésions oculaires**
 - uvéite antérieure, uvéite postérieure, hyalite à la lampe à fente ou vasculite rétinienne observées par un ophtalmologue
- **Lésions cutanées**
 - érythème noueux, pseudofolliculite, lésions papulo-pustuleuses ou nodules acnéiformes observés par un médecin en dehors de l'adolescence ou d'un traitement corticoïde
- **Test pathergique cutané positif**
 - lu par un médecin après 24-48 heures

Figure 13 : Critères de classification de la maladie de Behçet ; proposés par le groupe d'étude international [24].

En 2014, l'équipe internationale pour la révision des critères internationaux pour la MB (ICBD), avec des contributions de 27 pays, a développé un système de notation et proposé de nouveaux critères plus sensibles. Les principales différences entre ces critères sont que tous les critères ne sont pas évalués avec des points égaux et que l'aphthose buccale n'est pas un critère obligatoire. Un autre changement important est l'ajout des manifestations vasculaires et des signes neurologiques aux critères. Parmi

ces critères, l'aphtose buccale et l'ulcération génitale ont été notés à 2 points ; tous les autres critères ont été notés à 1 point. Un score total de 4 et plus a été signalé pour le diagnostic. La sensibilité et la spécificité de ces critères chez les patients adultes atteints de la MB ont été rapportées à 96,1% et 88,7%, respectivement. Le point commun de tous ces critères est qu'ils étaient tous définis pour des patients adultes et qu'il n'y avait pas de validation pour la MBP.

Tableau I: Critères de classification internationale pour la maladie de Behçet selon le Groupe d'étude international (ISG) pour la maladie de Behçet en 2014 [145].

Manifestations cliniques	Description	Value/Item
Aphtose buccale		2
Ulcération génitale		2
Signes oculaires	Uvéite antérieure, uvéite postérieure, vascularite rétinienne	2
Lésions cutanées	Pseudo folliculite, aphtose cutanée, érythème noueux	1
Manifestation neurologique		1
Signes vasculaires	Thrombose artérielle, thrombose veineuse large, phlébite ou phlébite superficielle	1
Test pathergique positif	(Critères supplémentaires)	1

L'étude PEDBD de 2015 visait à définir les critères pour les enfants en utilisant la plus grande cohorte. Les objectifs comprenaient la détermination des sous-types pour les cas pédiatriques, la définition des types de symptômes et de la chronologie, la

comparaison des critères pour ce groupe d'âge, et finalement la présentation des critères de PEDBD. Un test de pathergie positif n'a pas été inclus dans ces critères ; Contrairement aux critères de l'ISG, l'ulcère buccal a été jugé inutile. Chaque critère a reçu le même poids et la présence de trois ou plus des six critères était requise. Les critères internationaux PEDBD, par rapport aux critères ISG les plus couramment utilisés, ont une plus grande sensibilité (91,7%) et une spécificité plus faible (42,9%). Ceci a été confirmé par diverses études épidémiologiques. Dans une étude évaluant la performance de différents critères de classification de la maladie, la sensibilité et la spécificité des critères PEDBD / ISG étaient respectivement de 73,5% / 52,9% et 97,7% / 100%. Des études approfondies, formulées en utilisant un nombre adéquat de groupes témoins et de grandes cohortes, soutenant ces critères sont impérativement nécessaires [1].

Tableau II: critère de classification de la maladie de Behçet pédiatrique .[8]

Item	Description	Value/Item
Aptose orale récidivante	Au moins 3 épisodes/an	1
Ulcération ou aptose génitale	Typique avec cicatrice	1
Atteinte cutanée	Folliculite nécrotique Lésions acnéiformes Erythème noueux	1
Atteinte oculaire	Uvéite antérieure Uvéite postérieure Vascularite rétinienne	1
Signes neurologiques	A l'exception des céphalées isolées	1
Signes vasculaires	Thromboses veineuses Thromboses artérielles Anévrysmes artériels	1

Il faut 3 signes sur six pour classer le patient comme atteint de MBP.

S'agissant de critères de classification uniquement, un patient ne répondant pas à ces critères ne peut être exclu comme ayant une MBP.

Une étude récente en 2017 montre que sur 68 patients atteints de MBP vs 90 témoins, ces critères pédiatriques sont plus sensibles (74 % vs 23 %) et aussi plus spécifiques que les critères de l'ISG pour faire le diagnostic de la MBP[8].



Epidémiologie



V. -Epidémiologie :

Les données sur l'épidémiologie sont très limitées chez les enfants [7].

1. La fréquence :

L'incidence de la MB chez l'enfant n'est pas connue mais ces cas représenteraient selon les sources entre 4 et 26 % de l'ensemble des cas de la MB [9].

La prévalence de la MB chez les enfants âgés de moins de 15 ans en France était de 1/600 000 [102]. Cependant, les registres pédiatriques rapportent des taux de prévalence plus élevés entre 2% et 5% parmi l'ensemble de la population de MB [3].

Dans une cohorte récente de PEDBD, des fréquences plus élevées de signes articulaires, d'atteinte gastro-intestinale et de symptômes neurologiques ont été rapportées chez des patients européens. En plus, une folliculite nécrotique, des lésions acnéiformes et une pseudo folliculite ont été fréquemment détectées chez des patients non européens [101].

2. Age et mode d'apparition :

L'âge moyen de début de la maladie varie de 4,9 à 12,3 ans, dans différentes régions géographiques [4]. L'étude internationale de cohorte PEDBD de 156 patients a montré un âge moyen d'apparition (au premier symptôme) de 7,83 ($\pm 4,39$) ans [101].

Dans une étude au Maroc, L'âge moyen d'apparition des symptômes était de 12,4 ans [109].

Le symptôme initial est généralement un ulcère buccal récurrent (87-98%), suivi par un ulcère génital (20-30%), une lésion cutanée (5-15%) et une maladie oculaire (5%). La période entre la première manifestation et l'évolution de la maladie peut être assez longue, allant de 2 à 8 ans [3].

Une étude a montré que le délai de diagnostic entre les enfants et adultes n'était pas différent [103].

L'âge moyen d'apparition des manifestations cutanéomuqueuses : 7,4 ans pour les aphtes buccaux [8], 10-12 ans pour les aphtes génitaux [13], et 13 ans pour l'atteinte cutanée [3].

3. Le sexe :

Dans la plupart des séries, les garçons et les filles sont touchés avec une fréquence égale, et le sexe ratio se situe entre 0,6 et 2,1[4].

La MBP se manifeste de la même manière chez les deux sexes, mais la fréquence des manifestations cliniques varie selon le sexe. L'uvéïte et les maladies vasculaires graves sont plus fréquentes chez les garçons, tandis que les aphtes génitaux et l'érythème noueux sont plus fréquents chez les filles [1].

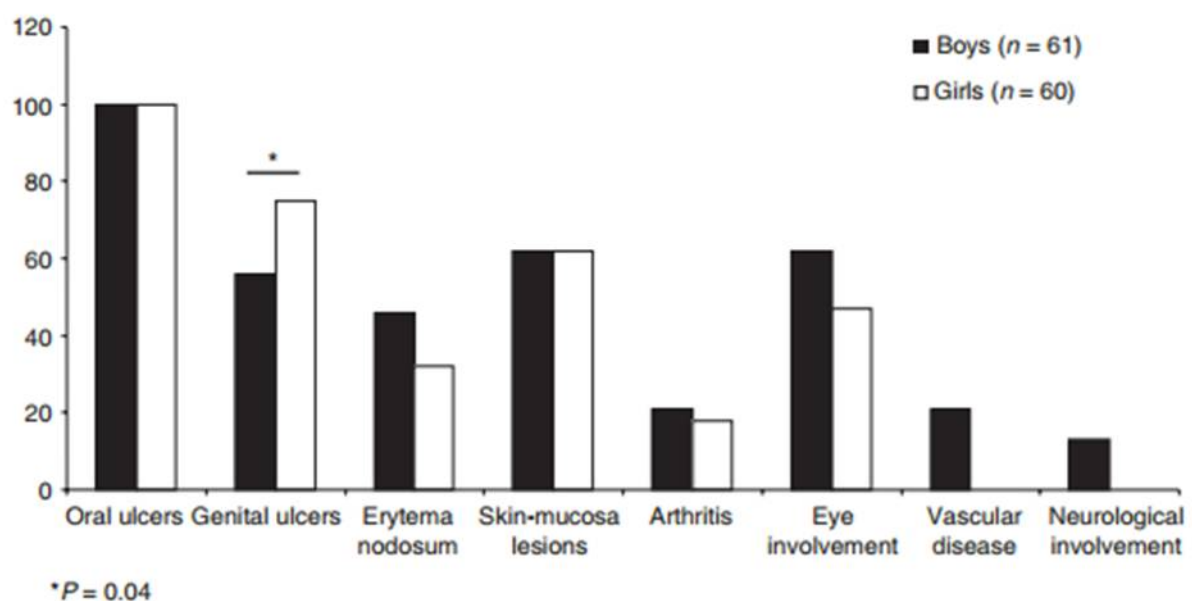


Figure 14: Caractéristiques cliniques lors de la première visite chez les garçons et les filles [3].

4. Les antécédents familiaux :

Les antécédents familiaux de la MB semblent être un critère important dans la MBP, Parce qu'il est retrouvé dans 9% à 30% des cas, et est encore retrouvé à 42% dans une étude en Turquie, cette fréquence a augmenté de 2% à 10% chez l'adulte [2,106]. Il est retrouvé dans 12,3% des cas par Atmaca, 15 % des cas par Koné-Paut [107], 21% des cas par Benamour, 30,7% des cas par Laghmari et 66% des cas dans la série de Mili-Boussen [108].

Dans une étude au Maroc de la MBP, 33,3% des cas avaient des antécédents familiaux de la MB [109].

L'analyse des familles de patients pédiatrique atteints de la maladie de Behçet a suggéré un mode de transmission autosomique récessif par analyse de ségrégation. Toutefois, l'analyse de la MB, y compris tous les âges d'apparition, n'a révélé aucun modèle d'hérédité mendélienne particulier [44]. Une incidence plus élevée d'agrégation familiale a été fréquemment signalée chez les enfants (9-47%) [3].



Manifestations cliniques



VI. Manifestations cliniques :

1-Manifestations cutanéomuqueuses :

Tableau III : Manifestations cutanéomuqueuses en pédiatrie .

Reference	Atmaca [9]	Karingcaoglu [9]	Gallizzi [9]	Koné- Paut [9]	Makmur [9]	Krause [9]	Laghmari et al [108]
Nombre de patients	110	83	110	65	46	19	13
Aphtes buccaux (%)	100	86	94.5	96	97.8	100	100
Aphtes génitaux (%)	82.7	81.9	33.6	70	73.9	31.6	76
Lésions cutanées (%)	37.3	51.8	39.6	76	21.7	89.5	1 cas
Pathergy test (%)	45.5	37.3	14.5	NA	NA	41.2	53,8

1-1-Aphtes buccaux :

Chez l'enfant, les aphtes buccaux sont la première manifestation de la MBP dans 80% des cas. Au moins 3 récurrences par an sont un élément clé du diagnostic et les lésions doivent être objectivées par un médecin. Dans la cohorte internationale PEDBD, en moyenne, les enfants avaient 12 épisodes d'aphtes buccaux par an. les enfants ont en moyenne 12 épisodes d'aphtes buccaux chaque année[8].

Ce sont des ulcères discrets, ronds ou ovales avec une base pseudomembraneuse jaune-grise et un halo érythémateux ; Toutes les variations sont possibles : simple, multiple, herpétiforme et nécrotique, de mineur à majeur[10].

Les aphtes mineurs ont un diamètre <10 mm, sont superficiels, Les aphtes majeurs sont morphologiquement similaires mais plus gros (> 10 mm), plus profonds, plus douloureux et dans l'ulcération herpétiforme, de nombreuses (jusqu'à 100), petites lésions (1–2 mm), jaunâtres, papuleuses deviennent confluentes et forment des plaques plus grandes [11].

Des ulcérations mineures ont été détectées dans la majorité des cas. Ils siègent sur la muqueuse buccale, la gencive, l'intérieur des lèvres et la langue. Bien qu'une ulcération majeure ne fût observée que chez quelques patients, l'ulcération buccale de type herpétiforme n'a pas été détectée du tout [3].

Une gêne à l'alimentation ; l'élocution ou à la déglutition[10].

Les ulcères durent généralement de 3 à 10 jours sans cicatrisation après guérison, mais lésions importantes peut évoluer au fil des semaines [4].

La sténose pharyngée a été rapporté comme une complication rare de la guérison, ulcères rétro-pharyngiens récurrents [3].

Ils devront être objectivés par un médecin pour éliminer les nombreuses autres causes d'ulcérations buccales récidivantes (ulcérations traumatiques, érythème polymorphe, etc.). Les aphtes buccaux récidivants sont aspécifiques et peuvent être rencontrés dans de nombreuses pathologies (maladies inflammatoires du tube digestif, maladies auto-inflammatoires. . .) ou être idiopathiques. C'est l'association aux autres symptômes ou le contexte familial qui devra faire évoquer la MB[2].



Figure 15: Aphte buccal [12] .



Figure 16 : a et b : Aphtes majeurs sur la langue et les lèvres chez un jeune patient[13].



Figure 17: Aphte majeur sur la langue [14]



Figure 18: Aphte de la gencive [111].



Figure 19: Aphte de la lèvre inférieure [111].



Figure 20: Aphte majeur de la lèvre inférieure [112].



Figure 21: Aphtose milliaire [111].

1-2 Aphtes génitaux :

Les aphtes génitaux sont rares avant la puberté et ils touchent plus fréquemment les jeunes filles (96 %). Leurs récurrences sont en moyenne de 4 par an. Les ulcérations périanales sont plus fréquentes chez l'enfant (7 % des cas) que chez l'adulte et posent le problème du diagnostic différentiel avec les maladies inflammatoires du tube digestif[8], peuvent être considérées comme une caractéristique spécifique de la MBP [115].

Ils sont le deuxième signe le plus fréquent dans la plupart des études ; Siègent sur le scrotum et le pubis chez les garçons et les grandes lèvres chez les filles. Des cicatrices d'ulcères antérieurs peuvent être observées dans environ un tiers des patients [3].

Ils ressemblent aux aphtes buccaux , mais sont plus grands et plus profonds et guérissent avec des cicatrices [13], Avec un bord érythémateux rond et pointu ; recouvert d'une base pseudo-membraneuse blanche grise ou fibrineuse jaunâtre centrale.

Le diagnostic différentiel comprend l'infection par le virus herpès simplex virus(HSV) ; infection, érythème polymorphe, éruption médicamenteuse fixe, maladie sexuellement transmissible maladie (syphilis et infection par le VIH)[9].



Figure 22: Ulcération génitale de pénis et de prépuce[15].



Figure 23: Aphtose génital [12].



Figure 24: Aphte génital majeur [14].



Figure 25: Ulcérations peu profondes sur le scrotum, le prépuce et le gland du pénis avec des lésions papulopustuleuses associées sur les cuisses et les fesses médiales [15].



Figure 26: ulcérations vulvaires [15].



Figure 27: Fille avec de gros ulcères génitaux affectant les grandes lèvres et les petites lèvres [144].



Figure 28: Garçon âgé de 12 ans présentant des ulcérations périanales et des cicatrices de lésions antérieures [144].



Figure 29: Ulcération génitale (flèche) et cicatrice (tête de flèche) [17].

1-3 Atteinte cutanée :

Une atteinte cutanée est observée chez 38 % à 99 % des patients. Les lésions cutanées peuvent se présenter sous forme d'érythème noueux, des lésions papulopustuleuses, de folliculite, de thrombophlébite superficielle et de lésions vasculaires cutanées. Histologiquement, les lésions cutanées sont caractérisées par une vascularite et une thrombose. Les phases précoces montrent une vascularite leucocytoclastique, et les phases tardives montrent une prédominance des lymphocytes [1].

Les atteintes cutanées débutent souvent vers la puberté et sont dominées par les lésions pustuleuses (40-60 %) et l'érythème noueux (40 %) [3].

a. Pseudo-folliculite ; pustule ; lésions acnéiformes :

Les lésions papulopustuleuses sont des lésions induites par des neutrophiles, également appelés pseudo folliculite [12].

La pseudo-folliculite est principalement situé sur le dos, le visage, les membres inférieurs et les fesses. La Touraine a très bien décrit la pseudo-folliculite nécrotique : « lésions non centrées par un poil qui débutent par une lésion légèrement papuleuse de quelques millimètres de diamètre ; cette papule se recouvre en 2 à 3 jours d'une vésicule qui devient une pustule puis d'une croûte qui se détache et laisse apparaître une petite ulcération qui cicatrice sans laisser de trace. Le contenu de ces lésions papulo-vésiculo-pustuleuses est stérile. On peut voir des lésions pustuleuses de grande taille réalisant une véritable pustulose. Les lésions papulo-vésiculo-pustuleuses peuvent siéger sur les bourses et ne doivent pas être alors confondues avec une aphtose scrotale [113].

Parfois, les lésions cutanées ont un aspect acnéiforme papulo-nodulaire sans se transformer en pustule ou ulcération. Elles sont plus larges que les lésions de pseudo-folliculite, de couleur rouge vif et siégeant sur le dos des mains, les jambes, les faces latérales des doigts et les avant-bras [114].

Les lésions sont cliniquement non spécifiques et ressemblent à des lésions acnéiques ordinaires, il devient difficile de faire un diagnostic différentiel, en particulier chez les jeunes patients [27].

L'étude histologique de ces lésions cutanées montre une pustule sous-cornée remplie d'éosinophiles et polynucléaires neutrophiles, suivie d'une nécrose de l'épiderme entraînant une ulcération cutanée. Le derme est généralement dense et fibreux avec parfois une dégénérescence fibrinoïde des fibres de collagène ; Les lésions vasculaires sont modérées, affectant les capillaires, les veinules et les artérioles, elles se traduisent par une turgescence endothéliale, un infiltrat inflammatoire péri vasculaire et envahissant la paroi des vaisseaux, la nécrose fibrinoïde étant plus rare [113].



Figure 30: Lésions papulopustuleuses [117].



Figure 31 : Folliculite nécrotique [12].



Figure 32: Lésions papulopustuleuses [16].



Figure 33 : Pseudo-folliculite sur la jambe [13].



Figure 34: Lésion pustuleuse [17].

b. Erythème noueux :

Les lésions d'érythème noueux sont localisées symétriquement sur les extrémités inférieures antérieures et caractérisées par des nodules sous-cutanés douloureux, érythémateux et chauds [12]. Ils guérissent spontanément en laissant des zones hyperpigmentées [13]. L'érythème noueux est plus fréquent chez le sexe féminin [9].

Une étude portant sur 219 enfants atteints de la MB a indiqué que 18,7 % des patients étaient atteints d'érythème noueux , tandis que dans une autre qui comprenait 83 enfants, la fréquence de l'érythème noueux était de 51,8 %[12].

L'érythème est très rarement inaugural, Il s'associe souvent aux arthrites et doit être différencié des phlébites très fréquentes dans la maladie de Behçet [140].

Les caractéristiques histopathologiques des lésions de type érythème noueux comprennent une infiltration neutrophile (rarement lymphocytaire) à la fois dans les lobules et le septum des tissus sous-cutanés et une vascularite [11].



Figure 35:Erythème nouveau [17].



Figure 36: Erythème noueux [18].

c- La thrombophlébite superficielle :

La thrombophlébite superficielle est le type d'atteinte vasculaire le plus courant, apparaît comme une élévation érythémateuse sensible, qui est transitoire et migratoire [1].

Elle se manifeste par des nodules « sous-cutanés », siège essentiellement aux membres inférieurs [8].

Les caractéristiques histologiques de la thrombophlébite superficielle. Dans les lésions précoces, il existe un infiltrat cellulaire inflammatoire modéré principalement composé de neutrophiles dans la paroi vasculaire [11].

d- Autres : Purpura [4], Syndrome de Sweet [12], Pyoderma gangrenosum [16].

e- Le phénomène pathergique cutané :

La fréquence de test de pathergie positive chez les enfants varie de 18 à 44,7%[12] ; sans prépondérance de sexe[2].

Le phénomène pathergique se produit quand une piqûre d'aiguille déclenche l'hyperréactivité de peau avec une réaction inflammatoire, entraînant une infiltration périvasculaire.

Malheureusement, il n'existe pas de méthode standard pour effectuer le test de pathergie; certains chercheurs piquent simplement la peau avec une aiguille stérile ; alors que d'autres préfèrent injecter la saline par voie intradermique. Le test est effectué sur la peau sans poils de l'avant-bras, parce qu'il a été rapporté que le taux de positivité de pathergie était le plus élevé sur l'avant-bras. Une aiguille jetable de calibre 20 est insérée à un angle de 45° par voie intradermique sans désinfecter la peau. Il a été démontré que la fréquence et l'intensité d'un test de pathergie positif augmentent lors de l'utilisation d'une aiguille émoussée réutilisable et stérilisée, ainsi que lorsque deux piqûres ou plus sont administrées. La réaction du test est évaluée

cliniquement à 48 heures et une papule de plus de 2 mm de diamètre est considérée comme un test positif[12]. Ce test est une réponse d'hypersensibilité non spécifique de la peau à un traumatisme. Cependant, il n'est pas lié à l'atteinte d'un organe spécifique ou à l'activité d'une maladie. Il s'agit d'un signe d'avertissement en MB ; cependant, il n'est pas pathognomonique [1].

Le test de pathergie n'est plus obligatoire pour définir la MB chez les adultes, et n'est pas retenu comme critère pour la MB chez les enfants [10]



Figure 37: test de pathergie [12].



Figure 38: Réaction pathergique positive typique [116].



Figure 39: Réaction pathergique positive [3].

2. Autres manifestations :

a) Atteinte musculo-squelettique : [9]

La prévalence rapportée de l'atteinte articulaire chez les enfants est légèrement inférieure à celle des adultes (30–40% vs 45–50%).

L'arthrite est généralement récurrente, non érosive, et non déformante ; le genou et la cheville sont les articulations les plus fréquemment touchées.

Dans une étude sur la MBP, le taux d'atteinte axiale est rapporté à 16,67% et l'arthrite périphérique à 47,44%.

L'enthésopathie peut être observée alors que l'atteinte sacro-iliaque est rare.

b) Atteinte oculaire :

Des lésions oculaires sont survenues chez 27,3 à 56,1 % des enfants atteints de la MB [4].

L'atteinte oculaire peut entraîner une cécité dans 25% des cas. Dans la plupart des cas, l'atteinte oculaire survient 2 à 4 ans après le début de la maladie, mais chez 10 à 20% des patients, elle représente la manifestation initiale [9].

Les garçons ont plus d'atteintes oculaires que les filles [8].

Les complications les plus fréquentes sont la cataracte, les synéchies postérieures, l'œdème maculaire ou la maculopathie [4]

L'inflammation est généralement non granulomateuse, accompagnée d'une vascularite obstructive nécrosante et affecte le segment antérieur ou postérieur ou les deux. La maladie oculaire peut commencer unilatéralement mais l'uvéite bilatérale postérieure avec la vascularite rétinienne est la caractéristique la plus typique de l'atteinte oculaire de la MB. L'atteinte du segment postérieur est la manifestation oculaire la plus grave et les patients présentent généralement une diminution indolore

de l'acuité visuelle. La complication du segment postérieur la plus fréquente est l'œdème maculaire qui peut disparaître avec un traitement approprié, ou entraîner des changements structurels chroniques tels que des cicatrices, une atrophie ou la formation de trous maculaires.

Des épisodes répétés de poussées du segment postérieur peuvent entraîner une phase terminale de l'atteinte oculaire de la maladie de MB caractérisée par une cécité avec un tableau clinique d'atrophie optique, une atténuation vasculaire et une atrophie rétinienne diffuse.

Les principaux symptômes de l'uvéite antérieure : vision floue, rougeur, douleur périorbitaire ou globale, photophobie et larmolement.

L'examen à la lampe à fente peut révéler une injection conjonctivale et un hypopion. Grâce à de nouvelles stratégies thérapeutiques, le pronostic de l'atteinte oculaire s'est amélioré ces dernières années [9].

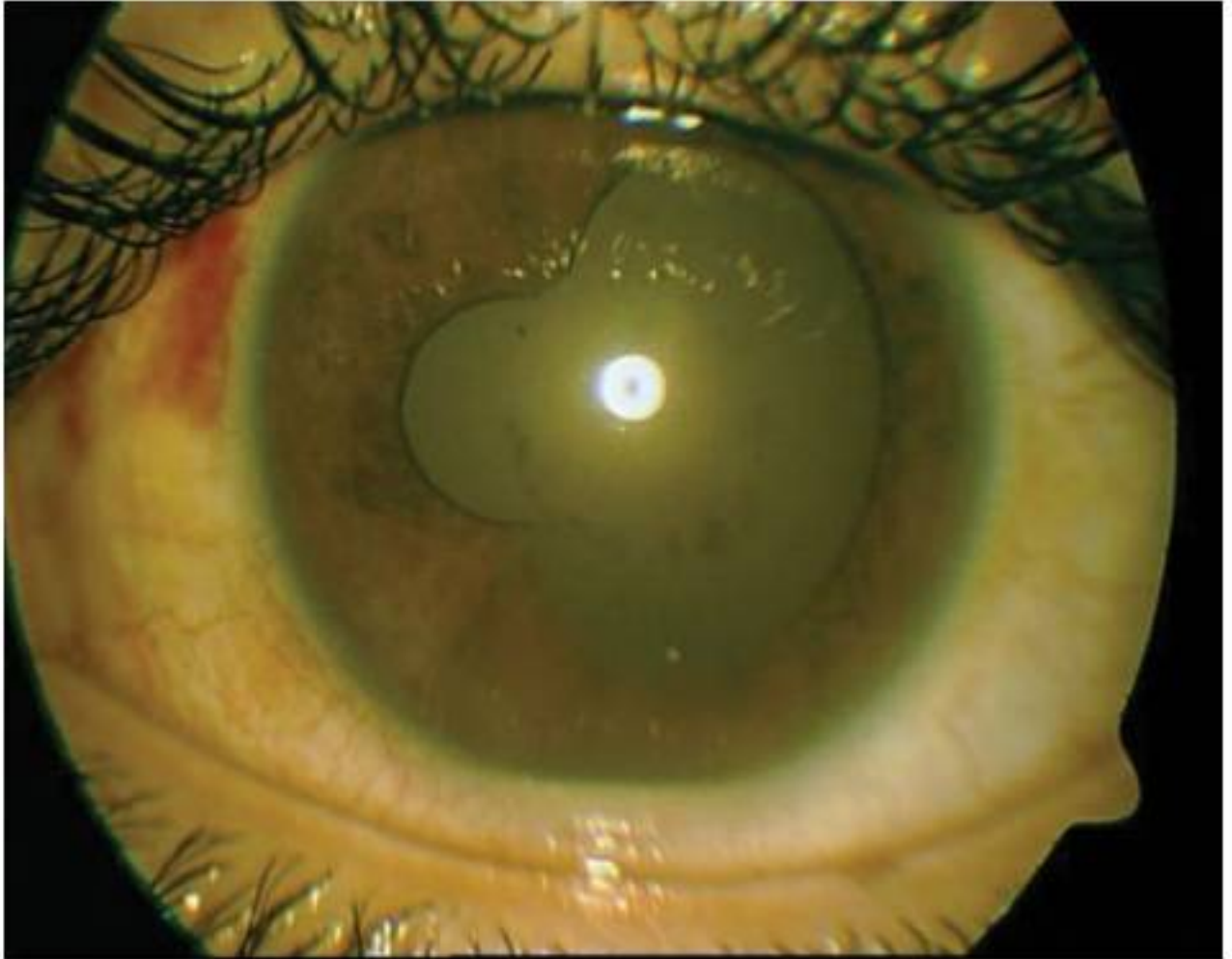


Figure 40: Uvéite avec synéchie postérieure et hypopion [12].

c) Atteintes neurologiques :

Tant chez les enfants que chez les adultes, la prévalence de l'atteinte neurologique varie considérablement selon les études. Les manifestations neurologiques surviennent dans 5,3 % à 59 % des cas chez les adultes et dans 3,6 % à 36 % des cas chez les enfants.

Chez les enfants, l'âge moyen des manifestations neurologiques est de 11 à 12 ans, avec une prévalence de sexe masculin de 2 à 3. La maladie de Neuro-Behçet (NB) affecte principalement le système nerveux central (SNC), alors que le système nerveux périphérique est rarement atteint. On peut distinguer deux formes principales : la forme parenchymateuse et la forme vasculaire. Les signes cliniques du parenchyme de la NB comprennent des céphalées, une hémiplégie, des paralysies des nerfs crâniens, une méningite aseptique, une méningo-encéphalite et des troubles neuropsychiatriques. L'atteinte vasculaire a un meilleur pronostic que la forme parenchymateuse, elle est plus fréquente chez les enfants. Les principales manifestations de la forme vasculaire comprennent la thrombose veineuse cérébrale (CVS) et la pseudotumeur cérébrale. Les caractéristiques neurologiques de la MB ne sont pas spécifiques ; quand ils représentent les premières manifestations de la MB [9].

Le pronostic du NB est sombre. La mortalité serait de 5 % et des séquelles graves seraient présentes chez 80 % des patients survivants. 50 % des enfants atteints de NB ne peuvent suivre un cursus scolaire normal et 50 % d'entre eux ont besoin d'aménagement particulier pour rester dans le système scolaire [8].

d) Atteinte vasculaire :

Des manifestations vasculaires sont rapportées chez 5 à 40% des adultes et chez 2 à 20% des enfants.

L'âge moyen manifestations vasculaires est de 11 ans ; l'atteinte vasculaire est plus fréquente chez le garçon. La MB peut toucher les vaisseaux de toutes tailles, mais

l'atteinte veineuse est importante [9]. Et se produit généralement sous forme de thrombose [12].

La thrombose veineuse superficielle et la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs sont les manifestations vasculaires les plus fréquentes de la MB. Cependant, la thrombose veineuse profonde peut survenir dans des sites atypiques tels que la veine cave inférieure et supérieure, les veines supra hépatiques (provoquant le syndrome de Budd-Chiari), la veine porte, les sinus cérébraux et le ventricule droit. L'atteinte artérielle est une caractéristique typique de la MB, est moins fréquente. L'anévrisme de l'artère pulmonaire est une cause importante de mortalité et de morbidité. L'anévrisme artériel est le signe artériel le plus courant, mais une occlusion et une sténose de l'aorte, des vaisseaux fémoraux et pulmonaires peuvent également être observées [9].



Figure 41: Thrombose veineuse profonde de la jambe droite chez un jeune garçon [13].

e) Atteinte gastro-intestinale : [9]

L'atteinte gastro-intestinale (GI) est plus fréquente chez les enfants que chez les adultes (4 à 40% contre 2 à 12%). L'âge moyen d'apparition des manifestations gastro-intestinales est de 8,9 ans.

Les manifestations les plus fréquentes sont : douleur abdominale, nausée, vomissement, dyspepsie, diarrhée et saignements gastro-intestinaux.

L'inflammation des muqueuses et les ulcères peuvent se produire dans l'ensemble du tractus gastro-intestinal, plus fréquemment dans la région iléo-caecale. Les aphtes profonds et les ulcérations nécrotiques peuvent entraîner un abcès et une perforation nécessitant une intervention chirurgicale.

f) Manifestations diverses : [9].

➤ Fièvre :

Près de la moitié des enfants atteints de la MB ont des fièvres récurrentes. Comme chez les patients adultes, la fièvre peut être associée à des maladies vasculaires et neurologiques, mais chez les enfants, elle peut également être observée en association avec des poussées d'aphtose buccale.

Cette manifestation clinique ressemble au syndrome du PFAPA, qui survient fréquemment chez les enfants et doit être prise en compte dans le diagnostic différentiel.

➤ Atteintes cardiaques :

Rarement observées chez les enfants [8], La vascularite de la MB concerne l'aorte, les sinus de Valsalva et les artères coronaires. La péricardite est fréquente, se manifeste de manière variable par un épanchement péricardique récurrent, hémorragique ou asymptomatique de petite taille. Une myocardite et un thrombus intracardiaque sont également parfois observés [10].

➤ Atteintes pulmonaires :

La vascularite se manifeste principalement par des anévrismes des artères pulmonaires, qui peuvent être mortelles. Les lésions parenchymateuses telles que les nodules, les cavités, les épanchements pleuraux ou les adénopathies médiastinales font également partie de la MBP. Il est obligatoire d'exclure les causes infectieuses[8].

➤ Signes génito-urinaires :

Ils sont très rares et comprennent l'ulcération scrotale ou labiale [8], L'orchite, l'épididymite, l'urétrite aseptique et la cystite sont rares [10].

➤ Atteinte rénale :

Elle est rare ; les manifestations peuvent aller de l'atteinte vasculaire rénale à la glomérulonéphrite, à la maladie tubulo-interstitielle et à l'amylose secondaire [13].

L'amylose AA est une complication rare de la MB. Elle peut être suspectée devant un syndrome néphrotique ou être découverte fortuitement lors d'une autopsie. Les dépôts amyloïdes peuvent intéresser les poumons, les reins, la thyroïde, la rate et les surrénales [10].



Données paracliniques



VII. Données paracliniques :

Le diagnostic de la MB est essentiellement clinique qui peut être étayé par des tests de laboratoire.

Une anémie, une hyperleucocytose et une thrombocytose peuvent être présentes[13].

Les marqueurs inflammatoires tels que la vitesse de sédimentation des érythrocytes et la protéine C-réactive sont généralement élevés [13]. (CRP et VS, ne peuvent être modifiés, sauf en cas de sérosité active, d'atteinte cérébrale ou de vascularite [10].)

Des taux élevés d'antigène du facteur von Willebrand peuvent être observés au cours de poussée de la maladie [13].

La modalité radiologique choisie dépend principalement du symptôme clinique. La radiographie thoracique est un examen de premier choix chez un enfant présentant des symptômes respiratoires. Il peut mettre en évidence des élargissements hilaires ou médiastinaux indiquant des anévrysmes de l'aorte thoracique ou des artères pulmonaires, ou des radio-opacités focales non spécifiques parenchymateuses. Il peut également être utilisé pour surveiller la réponse au traitement. Bien que les radiations soient une question importante pour un enfant, avec le développement rapide de la technologie de la tomodensitométrie, il est maintenant possible d'obtenir une tomodensitométrie thoracique pédiatrique avec des doses des radiations considérablement réduites.

Le scanner thoracique et l'angioscanner permettent d'évaluer simultanément les structures vasculaires telles que l'aorte thoracique et les artères/veines pulmonaire, et le parenchyme pulmonaire.

L'angiographie par tomodensitométrie est la modalité d'imagerie préférée chez un enfant présentant des symptômes cardiovasculaires. L'angiographie de soustraction digitale n'est pas nécessaire car elle ne montre pas les parois des vaisseaux et les signes inflammatoires associés. Une IRM cardiaque peut être utile en cas de suspicion des manifestations cardiaques.

Chez un enfant présentant des symptômes gastro-intestinaux, une échographie, un lavement baryté et un scanner abdominal doivent être utilisés. L'échographie et la tomodensitométrie montrent un épaississement de la paroi intestinale et l'inflammation mésentérique, et le lavement baryté en double contraste montre des ulcères muqueux ou profonds.

La tomodensitométrie crânienne et surtout l'IRM sont les techniques d'imagerie préférées chez un enfant présentant des symptômes neurologiques pour détecter une atteinte vasculaire ou parenchymateuse du système nerveux central [22].

Une arthrocentèse pour évaluer l'arthrite, et une ponction lombaire pour évaluer une méningite [23].

L'angiographie à la fluorescéine est souvent utilisée afin d'évaluer les modifications de la rétine et du système vasculaire rétinien [28].

Un examen ophtalmologique minutieux pour évaluer l'atteinte oculaire [23].

À ce jour, HLA-B51 reste le facteur de susceptibilité génétique le plus important, mais ce n'est pas un marqueur de diagnostic puisqu'il existe chez des porteurs sains. Le risque relatif de développer la MB chez les porteurs de l'allèle HLA-B51 est cinq à six fois plus élevé que dans la population générale [137].

Ni la positivité, ni la négativité de HLA-B51, ne peut ni confirmer, ni écarter le diagnostic de la MB ; mais le résultat doit être interprété dans l'ensemble du contexte clinique et analytique [31].



Diagnostic différentiel



VIII. Diagnostic différentiel : [9]

a) Ulcérations orales récurrentes :

Aphthoses idiopathiques.

Carences nutritionnelles (vitamines B1, B2, B6, B12 Folate, fer, zinc).

Neutropénie cyclique.

Érythème polymorphe.

Maladie inflammatoire de l'intestin (Colite ulcéreuse de Crohn).

Maladie cœliaque.

Lupus érythémateux systémique.

Arthrite réactive.

Maladies auto-inflammatoires (PFAPA, La fièvre méditerranéenne familiale, Hyperimmunoglobulinémie D).

b) Ulcérations génitales :

Infections (HSV, VIH, syphilis).

Érythème polymorphe.

c) Atteinte gastro-intestinale :

Maladie inflammatoire de l'intestin.

(Colite ulcéreuse de Crohn).

d) Atteinte neurologique :

Sclérose en plaques.

Vascularite du système nerveux central.

Accident vasculaire cérébral.

Intracrânienne idiopathique et secondaire.

e) Atteinte oculaire :

Arthrite juvénile idiopathique.

Arthrite réactive.

Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Uvéite intermédiaire idiopathique (pars planitis).

Néphrite tubulo-interstitielle et syndrome d'uvéite.

La maladie de Crohn.

Syndrome de Cogan.

Sarcoïdose.

f) Atteinte vasculaire :

Syndrome des antiphospholipides.

La thrombophilie.

Artérite de Takayatsu.

Hypertension (lymphomes du système nerveux cérébral, néoplasie intracrânienne).

Sarcoïdose du SNC.

Tuberculose du SNC.

Autres causes du sinus veineux cérébral.

Thrombose (par exemple mastoïdite).



Traitement



IX. Traitement :

La prise en charge thérapeutique chez les enfants repose sur les mêmes recommandations que chez adultes (car peu d'études ont été réalisées chez les enfants). Le choix des traitements sera discuté en fonction de l'âge, de la tolérance, de la facilité d'utilisation et sera le plus économe possible vis-à-vis de la corticothérapie au long cours dont les effets sont néfastes à tous les âges pédiatriques [8].

Le but de traitement des manifestations cutanéomuqueuses :

- Soulager les symptômes.
- Contrôler l'inflammation.
- Prévenir les rechutes.
- Eviter les complications.

A.Mesures hygiéno-diététiques :

Le maintien de l'hygiène buccale, en évitant les comportements irritants et les aliments devraient être recommandés à tous les patients parce que les microtraumatismes répétés et une mauvaise hygiène peuvent augmenter la survenue d'aphtes buccaux. En outre, le soin des plaies est conseillé pour réduire les infections bactériennes secondaires pour les ulcères génitaux [20].

Détartrage par an et éviter : bains de bouche à base d'alcool, Bâtonnets au citron ou solution contenant du citron, Stick à lèvre avec glycérine qui assèchent, Médicaments écrasés, les aliments aphtogènes : sodas, épices, citron, vinaigre, gélules ouvertes déposées directement dans la bouche [8].

Les corticostéroïdes topiques, le sucralfate et le rince-bouche chlorhexidine doivent être essayés en premier [12].

Tableau IV : Recommandations thérapeutiques pour les manifestations cliniques majeurs de la maladie Behçet [9].

Manifestations cliniques	Premier intention	Deuxième intention	Autres
Manifestations cutané-muqueuses	Corticostéroïdes topiques Colchicine(prévention)	Azathioprine Interféron- α Etanercept Infliximab Adalimumab	Apremilast* Méthotrexate Anakinra Canakinumab Ustekinumab Secukinumab Thalidomide
Arthrite	Stéroïdes intra-articulaire Colchicine	Stéroïdes à faible dose AZA Interféron- α Infliximab Adalimumab	Ecukinumab
Manifestations oculaires	Corticostéroïdes** Azathioprine Cyclosporine (Infliximab)# (Adalimumab)#	Infliximab Adalimumab Interféron- α	Stéroïdes intravitréens *** MTX Anakinra Canakinumab Tocilizumab Rituximab
Neuro-Behçet	Corticostéroïdes Azathioprine Anticoagulation**** (Infliximab)# (Adalimumab)#	Infliximab Adalimumab	mycophénolate mofétil Méthotrexate Tocilizumab Rituximab
Atteinte artérielle	Corticostéroïdes Cyclophosphamide*****	Infliximab Adalimumab	Chirurgie/stenting
Atteinte gastro-intestinale	Corticostéroïdes 5-aminosalicylate Azathioprine	Infliximab Adalimumab	Thalidomide

* Ulcères buccaux récurrents ; ** uvéite postérieure ; *** exacerbation aiguë dans un œil, **** thrombose veineuse profonde ; ***** anévrismes artériels ; # traitement de première intention dans les cas graves

B.Traitement de première intention :

1) Corticostéroïdes topiques :

Les corticostéroïdes topiques sont recommandés comme traitement de première intention des aphtes buccaux isolés et des aphtes génitaux [1]. En particulier pour les patients atteints d'une maladie bénigne [21].

Les corticostéroïdes topiques sont efficaces pour réduire la douleur et le temps de récupération des aphtes buccaux et génitaux. Ils peuvent être administrés sous forme de crème, de pommade, de gel, ou de spray pour les lésions buccales et génitales [25].

L'administration de corticostéroïdes topiques s'est avérée efficace dans le traitement des manifestations cutanéomuqueuses [9].

Le sucralfate topique peut être utilisé en association avec ou comme alternative aux corticostéroïdes topiques[1].

2) D'autres traitements topiques : [19].

Le gel de lidocaïne, le gel d'acide hyaluronique, le pimécrolimus topique et le sucralfate topique peuvent soulager la douleur et favoriser la guérison des ulcérations génitales et orales.

3) Corticostéroïdes systémiques :

Les corticostéroïdes sont couramment utilisés pour traiter les manifestations cliniques de la maladie en monothérapie ou en association avec des médicaments immunosuppresseurs.

Les corticostéroïdes peuvent être sous forme de prednisolone par voie orale (1 mg / kg / jour) ou par impulsion intraveineuse de méthylprednisolone (1g / jour pendant 3 jours). Les glucocorticoïdes systémiques sont préférables pour les aphtes buccaux et les aphtes génitaux résistants au traitement topique ou les lésions cutanées ne répondant pas au traitement à la colchicine [1].

4) La colchicine :

La colchicine est un alcaloïde végétal anti-inflammatoire qui inhibe la migration des neutrophiles en interférant avec la formation de microtubules [1].

La colchicine est l'un des traitements pionniers en MB [20], en particulier pour les manifestations cutanéomuqueuses [21].

La colchicine est le traitement du premier choix pour la prévention des lésions cutanéomuqueuses récurrentes avec une posologie quotidienne de 1 à 2 mg en doses divisée [1].

L'efficacité de la colchicine pour traiter les aphtes buccaux et génitaux n'est pas cohérente, lorsque le traitement topique échoue, La colchicine est le traitement de première intention. La colchicine peut également être utilisée pour traiter les aphtes génitaux lorsque les corticostéroïdes topiques ou le sucralfate ne sont pas efficaces.

Une étude a montré que la colchicine chez les femmes atteintes de la maladie de la MB réduisait la fréquence des aphtes génitaux, de l'érythème noueux et de l'arthrite, alors que chez les hommes, elle ne faisait que réduire la fréquence de l'arthrite. Une étude randomisée en double aveugle a rapporté que la colchicine améliorait considérablement les aphtes buccaux et génitaux, la pseudo folliculite et l'érythème noueux [12].

La toxicité est très rare et se limite généralement au tractus gastro-intestinal (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée) [139].

5) Antibiotiques : [3]

La combinaison de benzathine pénicilline et de colchicine était supérieure à la colchicine seule pour supprimer les poussées d'arthrite et les lésions cutanéomuqueuses dans deux essais contrôlés. Il y a également deux essais ouverts avec l'azithromycine et la minocycline rapportant les effets bénéfiques de ces médicaments sur les manifestations cutanéomuqueuses de la MB.

C.Traitement de la deuxième intention :

1) Azathioprine :

L'azathioprine un dérivé de la mercaptopurine, inhibe la synthèse du cycle de la purine et, par conséquent, la synthèse de l'ADN et de l'ARN [27]. Et l'un des médicaments immunosuppresseurs les plus utilisés pour la MB [21], dans le but d'épargner l'administration de corticostéroïdes [9].

Il est efficace chez les patients présentant des manifestations cutanéomuqueuses graves [9].

Elle diminue la fréquence des lésions buccales et cutanées de la MB et réduit le développement de nouveaux aphtes génitaux [27].

La dose recommandée est de 2,5 mg / kg / jour [1]. Et une moyenne de 3 mois est nécessaire pour son plein effet commence [3].

Les patients doivent être suivis en raison d'effets indésirables, tels que la myélosuppression et l'hépatotoxicité (numération formule sanguine et bilan hépatique complets sont recommandés tous les 3 mois) [27].

2) Agents anti-facteur de nécrose tumorale (Anti-TNF) (Etanercept, Infliximab et adalimumab):

Les agents bloquants du TNF (anti-TNF) tels que l'infliximab, l'éta nercept, et l'adalimumab, ont montré un effet thérapeutique important pour les patients atteints d'une maladie grave et résistants aux régimes immunosuppresseurs standard, ainsi que pour les patients présentant des contre-indications ou une intolérance à un tel traitement. Ces agents biologiques se révèlent très utiles pour contrôler les symptômes et les récives, ainsi qu'une diminution significative de la dose quotidienne requise de corticostéroïdes [1].

3) Interféron- α

IFN- α est une cytokine naturelle [1]. Avec des propriétés immunorégulatrices, antiprolifératives et antinéoplasiques [27].

L'interféron- α (IFN- α) en tant que médicaments classiques ayant des effets antiviraux, antitumoraux, anti-inflammatoires, anti-angiogéniques [26].

INF- α , bien connu pour les maladies virales telles que les infections herpétiques et hépatiques, augmente l'activité des lymphocytes T, cellules NK, qui sont altérés dans la MB, et inhibe également la production d'IL-8.

Plusieurs études ont rapporté une réduction significative de la douleur et de la durée des aphtes buccaux, ainsi que la fréquence des aphtes génitaux et des lésions papulopustuleuses. Il a également été constaté une amélioration des lésions de type érythème noueux et de la thrombophlébite [27].

En 2018, le guide de la Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) recommandait l'IFN- α pour les atteintes cutanéomuqueuses et oculaire de la MB.

Kötter et al ont observé dans une étude clinique de l'IFN- α 2a dans le traitement de l'atteinte oculaire de MB, que l'IFN- α 2a peut également améliorer les lésions cutanéomuqueuses de la MB [26].

Dans une revue systématique de 32 articles originaux et de quatre résumés choisis, dont 338 patients traités par l'IFN α -2a ou IFN- α -2b, rémissions partielles ont été enregistrées chez les patients présentant des symptômes cutanéomuqueux [1].

L'interféron-2 α s'est avéré efficace à une dose de 6×10^6 unités trois fois par semaine [25].

En plus du risque de contracter une maladie auto-immune due à la production d'anticorps secondaire à l'utilisation d'INF- α , il existe d'autres effets secondaires comme le syndrome pseudo-grippal, leucopénie, thrombocytopénie, alopecie, prurit et dépression [27].

D. Autres options de traitement :

Des agents biologiques et non biologiques comme l'anakinra, le canakinumab, le tocilizumab, l'ustekinumab, le secukinumab, l'aprémilast et le mofetil mycophénolate ont été appliqués pour les lésions cutanéomuqueuses et les manifestations d'organes réfractaires de MB, mais aucune preuve contrôlée n'est disponible jusqu'à présent. Des études sont nécessaires pour mieux comprendre leur efficacité et prouver leur innocuité [1].

1) Aprémilast :

Aprémilast, un inhibiteur de la phosphodiesterase 4, actif sur de multiples mécanismes de l'immunité innée et adaptative (y compris Th1 et Th17) représente un agent prometteur pour le traitement des patients souffrant d'aphte buccal [9].

L'efficacité de l'aprémilast dans le traitement des aphtes buccaux a été testée dans une étude de phase 2 à double insu, contrôlée par placebo [3].

Avec son essai de phase III qui vient de s'achever sans effets secondaires importants, semble être un autre nouveau choix prometteur et sûr pour les aphtes buccaux [20].

2) Tocilizumab

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui bloque l'action des récepteurs de l'interleukine 6[3]. Cependant, on sait que ce médicament a une efficacité limitée sur les manifestations cutanéomuqueuses de la MB et que des cas de poussées cutanées liées au médicament sont rapportés [9].

3) Secukinumab

Le secukinumab est un anticorps monoclonal humain se liant à l'interleukine-17A [3]. Dont l'efficacité a été démontrée dans des études préliminaires pour le traitement des manifestations cutanéomuqueuses [9].

4) Ustekinumab :

Ustekinumab est un anticorps monoclonal humain contre IL-12 et IL-23 [3]. Représente une option thérapeutique prometteuse, malgré la littérature rapporte une expérience limitée, principalement sur des patients présentant des ulcères buccaux réfractaires [9].

5) Mycophénolate mofétil :

Le mycophénolate mofétil est un inhibiteur non compétitif de l'inosine monophosphate [139].

Il s'est avéré inefficace dans le traitement des manifestations cutanéomuqueuses de la MB dans une étude ouverte, mais efficace dans une autre [3].

6) Thalidomide

La thalidomide a été développée dans les années 1950 en tant que médicament sédatif et a été retirée en 1961 en raison de ses effets tératogènes. Cependant, il a été redécouvert récemment comme un médicament immunomodulateur [21], aux propriétés anti-inflammatoires et anti-angiogéniques, dont le mécanisme d'action est basé sur la modulation de l'expression des molécules de la surface cellulaire sur leucocytes et sur les cellules épithéliales [27].

La thalidomide s'est avérée efficace dans le traitement des patients présentant des lésions cutanéomuqueuses [21].

La thalidomide à des doses de 100 mg / jour chez l'adulte et de 1 mg / kg / semaine à 1 mg / kg / jour chez l'enfant a donné de bons résultats dans les ulcères buccaux résistants, les ulcères génitaux et les lésions folliculaires, mais a des effets secondaires comme la neuropathie périphérique [13]. D'autres comme la poussée de l'érythème noueux, la survenue d'éruptions papulo-vésiculeuses transitoires, la sédation, les étourdissements, les maux de tête, les nausées, la xérostomie et le gain de poids peuvent également apparaître[27].

Le suivi du traitement est difficile chez l'enfant requérant des explorations neurologiques invasives répétées pour dépister une éventuelle neuropathie périphérique induite [8].

7) Cyclosporine A :

La cyclosporine-A est un immunomodulateur (inhibiteur de la calcineurine), qui bloque la synthèse et la libération d'IL-1 et d'IL-2 [27].

La cyclosporine A est une option efficace pour les manifestations oculaires sévères ainsi que les lésions cutanéomuqueuses réfractaires [1].

Plusieurs études ont démontré une amélioration des aphtes buccaux et génitaux de patients atteints de MB ainsi qu'une efficacité dans le traitement des lésions de type érythème noueux et de la thrombophlébite [27].

Dans un essai randomisé portant sur 96 patients, la cyclosporine (10 mg / kg par jour en doses fractionnées) s'est avérée plus efficace que la colchicine dans la prise en charge des aphtes buccaux et génitaux ainsi que d'autres lésions cutanées [1].

Il est actuellement recommandé à une dose de 3 à 5 mg / kg / jour [1].

Une surveillance étroite de la cyclosporine-A est recommandée, en raison d'effets secondaires tels que l'hirsutisme, l'hypertrophie gingivale, l'hyperglycémie, la neurotoxicité, la néphrotoxicité, l'hépatotoxicité et l'hypertension artérielle [27].

8) Méthotrexate :

Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique et un puissant inhibiteur compétitif de la dihydrofolate réductase [139].

Il peut être utilisé chez les patients présentant une atteinte oculaire et cutanéomuqueuse [9].

E.Traitement des autres manifestations :

1) Traitements des manifestations oculaires :

L'azathioprine est le traitement de première intention de l'uvéite liée au MB et les corticostéroïdes systémiques sont utilisés pour les crises aiguës. La cyclosporine est une autre alternative pour l'atteinte oculaire et les agents anti TNF et IFN α sont utilisés pour traiter les maladies oculaires réfractaires [12].

L'INF- α peut être utilisé en cas de contre-indication aux biothérapies ; dans ce cas, il est nécessaire de surveiller étroitement les effets indésirables : neutropénie, syndrome grippal avec myalgie et frissons ou syndrome de dépression sévère où le traitement doit être arrêté. La corticothérapie doit être aussi courte que possible pour éviter les complications oculaires (cataractes, glaucome) et systémiques (ralentissement staturo-pondéral) [8].

Il a été démontré que l'infliximab et l'adalimumab sont efficace chez les patients atteints d'uvéite [9].

L'agent anti-IL-6 tocilizumab représente actuellement une option thérapeutique valable pour la MB réfractaire, avec un effet significatif chez les patients atteints d'uvéite [9].

Les agents anti-IL-1 anakinra et canakinumab ont été utilisés avec succès à l'âge adulte et pédiatrique pour le traitement de l'uvéite réfractaire, de la vascularite rétinienne et des manifestations cutanéomuqueuses, tandis que le gevokizumab a donné des résultats contradictoires sur les manifestations oculaires [9]. Dans une étude de suivi longitudinale récente s'étendant jusqu'à 15 ans et portant sur 682 patients, le méthotrexate s'est révélé efficace pour l'uvéite postérieure et la vascularite rétinienne [13]. L'anticorps monoclonal anti-CD20 rituximab s'est avéré efficace chez les patients atteints de vascularite rétinienne, et d'uvéite, mais le petit nombre de patients évalués n'est pas suffisant pour fournir des conclusions [9].

2) Traitement des manifestations neurologiques :

L'atteinte parenchymateuse associée à la MB est traitée par des stéroïdes systémiques à forte dose (des bolus de méthylprednisolone à 30 mg/kg sans dépasser 1 g au cours des poussées pendant 3-5 jours [8].) et de l'azathioprine. D'autres alternatives à l'atteinte neurologique comprennent le méthotrexate, le mycophénolate mofétil, le cyclophosphamide, le tacrolimus et l'IFN- α . Pour les cas graves, les agents anti-TNF sont une option viable. En cas de thrombose cérébrovasculaire, une immunosuppression agressive est nécessaire, alors qu'il n'existe aucune preuve montrant que l'anticoagulation est bénéfique. Une série de cas incluant des enfants atteints de MB présentant une atteinte vasculaire a rapporté que l'azathioprine était efficace [12].

L'agent anti-IL-6 tocilizumab a des effets prometteurs sur l'atteinte du système nerveux central [9].

L'anticorps monoclonal anti-CD20 rituximab s'est avéré efficace chez les patients atteints de la NB [9].

La cyclosporine devrait être évitée chez les patients atteints de la maladie du système nerveux central, sauf en cas d'atteinte oculaire [23].

3) Traitement des manifestations gastro-intestinales :

Les recommandations les plus récentes de l'EULAR suggèrent d'utiliser des glucocorticoïdes en association avec le 5-ASA ou l'azathioprine dans les exacerbations aiguës [30].

L'infliximab et l'adalimumab se sont révélés être des stratégies thérapeutiques bien tolérées et efficaces pour les patients présentant une MB intestinale modérée à sévère [1].

Une série de cas incluant des enfants atteints de la MB avec atteinte gastro-intestinale a rapporté que la thalidomide améliorait les symptômes gastro-intestinaux [29].

En cas de perforation, de saignement et d'obstruction, des consultations chirurgicales urgentes doivent être effectuées [30].

4) Traitement des manifestations articulaires : [31].

AINS ± infiltration articulaire avec corticostéroïdes ± colchicine

Arthrite sévère ou réfractaire : • Prednisone (<0,5 mg / kg / jour)

- Azathioprine, méthotrexate, anti-TNF α ou interféron α

5) Traitement des manifestations vasculaires :

➤ Thrombose veineuse profonde :

- Prednisone (généralement 1 mg / kg / jour) en association avec l'azathioprine, le cyclophosphamide intraveineux ou cyclosporine-A. Dans les cas graves, des impulsions intraveineuses de méthylprednisolone (30 mg / kg / jour pendant 3 à 5 jours, dose maximale 1 g / dose) peuvent être administrées. Les corticostéroïdes seront progressivement réduits en fonction de l'amélioration clinique.
- Dans les cas réfractaires, un traitement par anti-TNF α peut être envisagé.
- Il n'y a pas de consensus clair sur l'anticoagulation. Selon les recommandations de l'EULAR 2018, l'anticoagulation peut être utilisée chez les patients présentant un faible risque de saignement et une fois que l'existence d'anévrismes de l'artère pulmonaire a été écartée.

➤ Anévrismes artériels :

- Glucocorticoïdes et cyclophosphamide intraveineux.
- Dans les cas réfractaires : anti-TNF α [31].

La chirurgie ou la pose d'un stent ne doit pas être retardée chez les patients présentant des anévrismes symptomatiques de l'artère aortique ou périphérique [30].



Evolution et pronostic



X. Evolution et pronostic :

Les enfants atteints de la MB ont un meilleur pronostic que celui des adultes[12].

L'apparition de la MB est généralement insidieuse, mais les manifestations graves peuvent être le premier symptôme. L'évolution de la maladie est généralement récurrente et imprévisible. Contrairement aux adultes, chez qui les symptômes diminuent généralement après un suivi moyen de dix ans. Chez les enfants, la maladie reste souvent active et de nouveaux symptômes apparaissent avec le temps. Les patients plus jeunes et les hommes ont généralement une maladie plus grave, montrant une fréquence croissante de la mortalité et de la morbidité liées aux maladies oculaires, vasculaires et neurologiques [9].

Dans une cohorte rétrospective monocentrique de 817 enfants et adultes suivis pendant une période médiane de 7,7 ans, le taux de mortalité était de 5 %. Les maladies vasculaires étaient la principale cause de décès (43,9 % des décès), suivies par les affections malignes (14,6 %), l'atteinte du SNC (12,2 %) et la septicémie (12,2%). Les décès étaient associés à un âge plus jeune (15-25 ans), au sexe masculin, à une atteinte artérielle et à un nombre élevé de poussées [10].

La maladie est d'évolution plus sévère chez le garçon, avec plus de complications oculaires et vasculaires, tandis que les filles ont plus d'atteintes articulaires et muqueuses. L'inflammation oculaire récurrente se complique d'une perte d'acuité visuelle et de lésions irréversibles. Les enfants atteints de cette maladie ont un meilleur pronostic oculaire que les adultes ; mais l'évolution est sévère dans 7 à 20 % des cas, en particulier chez le garçon. Les atteintes neurologiques, décrites d'évolution plus favorable à celle de l'adulte, s'accompagnent tout de même de séquelles sensitivo-motrices, de troubles cognitifs et de troubles du comportement chez trois quarts des patients décrits par Metreau et al responsables de troubles de l'apprentissage scolaire. Dans une revue récente de la littérature, l'évolution neurologique reste favorable dans 80 % des cas. La mortalité est faible (3 %) et est liée aux complications vasculaires de la maladie [2].



Conclusion



XI. Conclusion :

La maladie de Behçet chez les enfants est une vascularite systémique rare et complexe, dont les symptômes dépendent de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique, il est difficile de la distinguer des autres maladies inflammatoires.

La première description de cette maladie a probablement été faite par Hippocrate.

Le dermatologue turc Hulusi Behçet a donné à la maladie, il a décrit en 1937, la triade classique : aphtose buccale, aphtose génitale et uvéite chez trois patients qu'il avait étudiés pendant des années.

Les premiers symptômes de la maladie de Behçet apparaissent avant 16 ans chez 4 à 26% des patients.

Bien que l'étiologie de la maladie de Behçet reste inconnue, les découvertes immunogénétiques récentes fournissent des indices sur sa pathogenèse. En plus de l'association positive de HLA-B 51, qui a été confirmée dans plusieurs populations, des études récentes rapportent des associations indépendantes supplémentaires dans la région de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité. HLA-A 26, HLA-B 15, HLA-B 27 et HLA-B 57 sont des facteurs de risque indépendants de la maladie de Behçet, tandis que HLA-B 49 et HLA-A 03 sont des allèles de classe I indépendants protecteurs de la maladie de Behçet. Des études d'association à l'échelle du génome ont identifié des associations ayant une signification à l'échelle du génome dans les loci IL23R-IL12RB2, IL10, STAT4, CCR1-CCR3, KLRC4, ERAP1 et FUT2. Le séquençage a révélé l'implication de rares variantes non synonymes d'IL23R, TLR4, NOD2 et MEFV dans la maladie de Behçet

En plus des facteurs génétiques, les facteurs de risque environnementaux peuvent également affecter l'apparition de la maladie de Behçet. Sur le plan infectieux, différents agents viraux ou bactériens (tels que le *virus Herpès simplex* ou le *streptocoque*) ont été étudiés comme facteurs étiologiques de la maladie de Behçet.

Les manifestations cutanéomuqueuses sont plus fréquentes et surviennent au cours de la phase initiale de la maladie et comprennent : aphtes buccaux, aphtes génitaux et les atteintes cutanées (lésions papulo-pustuleuses, érythème noueux, thrombophlébite superficielle).

Le test pathergique est une réponse d'hypersensibilité non spécifique de la peau à un traumatisme. C'est un signe d'avertissement dans la maladie de Behçet ; cependant, ce n'est pas pathognomonique.

Il n'y a pas de test de laboratoire spécifique pour la maladie de Behçet chez l'enfant. Le diagnostic repose généralement sur les critères de classification de la maladie de Behçet pédiatrique, qui comprend 6 catégories : aphtose buccale récidivante, aphtose ou ulcération génitale, atteinte cutanée (folliculite nécrotique, lésions acnéiformes, érythème noueux), atteinte oculaire (uvéite antérieure, uvéite postérieure, vascularite rétinienne), signes neurologiques (à l'exception des céphalées isolées), signes vasculaires (thromboses veineuses, thromboses artérielles, anévrysmes artériels). Un minimum de 3 signes sur 6, définit la maladie de Behçet pédiatrique.

Bien que l'évolution de cette maladie soit imprévisible et récurrente. Le pronostic de la maladie de Behçet chez l'enfant est meilleur que celui de l'adulte.

Les recommandations du traitement de la maladie de Behçet chez l'enfant sont souvent dérivées des lignes directrices utilisées chez l'adulte. L'hétérogénéité des caractéristiques cliniques rend le traitement plus compliqué.



Résumés



Résumé

Titre : La maladie de Behçet chez l'enfant : étiopathogénie et manifestations cutanéomuqueuses.

Auteur : OUHADI AZIZA.

Rapporteur : Pr FATIMA JABOURIK.

Mots clés : Enfant, maladie de Behçet, étiopathogénie, lésions cutanées.

La maladie de Behçet est une vascularite systémique, rarement observée chez les enfants.

Le diagnostic précoce est généralement difficile ; le diagnostic peut prendre de 2 à 5 ans.

Décrite pour la première fois en 1937 par Hulusi Behçet, L'étiopathogénie de la maladie de Behçet est complexe et une prédisposition génétique spécifique détermine la réponse immunitaire aux facteurs environnementaux (principalement infectieux).

L'incidence de la maladie de Behçet chez les enfants varie de 4% à 26% des patients, l'âge moyen d'apparition de la maladie varie entre 4,9 et 12,3 ans dans les différentes régions géographiques avec une répartition équivalente entre les sexes.

Les manifestations cutanéomuqueuses (aphtes buccaux, ulcérations génitales et lésions cutanées) représentent les signes les fréquents et sont souvent au premier plan.

Les critères de classification de la maladie de Behçet pédiatrique comprennent l'aphtose buccale récidivante, l'ulcération ou l'aphtose génitale, l'atteinte oculaire, l'atteinte cutanée, les signes neurologiques (à l'exception des céphalées) ainsi que des signes vasculaires. Le diagnostic est établi si 3 signes sur 6 sont présents.

Le pronostic de la maladie de Behçet chez l'enfant est meilleur que celui de l'adulte.

Cependant elle nécessite une prise en charge rapide et adaptée, le traitement chez l'enfant est basé sur les mêmes recommandations que le traitement chez l'adulte.

Le traitement de première intention des manifestations cutanéomuqueuses comprend les corticostéroïdes topiques et la colchicine. Devant les cas réfractaires, un traitement par azathioprine, l'IFN-alpha et anti-TNF pourraient être envisagées, on retrouve aussi d'autres options thérapeutiques tels que (aprémilast, méthotrexate ; anakinra , canakinumab , ustékinumab, secukinumab, thalidomide , cyclosporine A , mycophénolate mofétil) peuvent être des alternatives possibles.

Abstract

Title: Behçet disease in children: etiopathogenesis and mucocutaneous manifestations.

Author: OUHADI AZIZA.

Reporter: Pr FATIMA JABOURIK.

Keywords: Children, Behçet disease, Etiopathogenesis, Cutaneous lesions.

Behçet's disease is a systemic vasculitis, rarely seen in children.

Early diagnosis is usually difficult; diagnosis can take 2 to 5 years.

First described in 1937 by Hulusi Behçet; The etiopathogenesis of Behçet's disease is complex and a specific genetic predisposition determines the immune response to environmental factors (mainly infectious).

The incidence of Behçet's disease in children varies from 4% to 26% of patients, the average age of onset of the disease varies between 4.9 and 12.3 years in different geographic regions with an equivalent distribution between the sexes.

Mucocutaneous manifestations (oral aphthosis, genital ulceration and cutaneous lesions) represent the most frequent signs and are always at the forefront.

Classification criteria for pediatric Behçet's disease include recurrent oral aphthosis, genital ulceration or aphthosis, ocular involvement, skin involvement, neurological signs (except headache) and vascular signs. The diagnosis is made if 3 out of 6 signs are present.

The prognosis of Behçet's disease in children is better than that of adults.

However, it requires rapid and adapted management, treatment in children is based on the same recommendations as treatment in adults.

The first-line treatment for mucocutaneous manifestations includes topical corticosteroids and colchicine. In refractory cases, treatment with azathioprine, IFN-alpha and anti-TNF could be considered, there are also other therapeutic options such as (apremilast, methotrexate; anakinra, canakinumab, ustekinumab, secukinumab, thalidomide, cyclosporine A, mycophenolate mofetil) may be possible alternatives.

ملخص

العنوان: مرض بهجت عند الطفل: المسببات المرضية ومظاهر الجلد المخاطي.

من طرف: عزيزة أوهادي.

المشرف: الأستاذة فاطمة جابوريك.

الكلمات الأساسية: طفل، مرض بهجت، المسببات المرضية، الآفات الجلدية.

مرض بهجت هو التهاب وعائي جهازي، نادرًا ما يظهر عند الأطفال.

التشخيص المبكر صعب عادة. يمكن أن يستغرق التشخيص من 2 إلى 5 سنوات.

وصف خلوصي بهجت لأول مرة في عام 1937، المسببات المرضية لمرض بهجت معقد ويحدد الاستعداد الوراثي المحدد الاستجابة المناعية للعوامل البيئية (المعدية بشكل أساسي) .

تتراوح نسبة الإصابة بمرض بهجت لدى الأطفال من 4% إلى 26% من المرضى، ويتراوح متوسط عمر ظهور المرض بين 4.9 و12.3 سنة في مناطق جغرافية مختلفة مع توزيع متساو بين الجنسين .

المظاهر الجلدية المخاطية (تقرحات الفم، تقرحات الأعضاء التناسلية والآفات الجلدية) تمثل العلامات الأكثر شيوعًا وغالبًا ما تظهر في المقدمة.

تشمل معايير التصنيف لمرض بهجت عند الأطفال تقرح الفم المتكرر، تقرح الأعضاء التناسلية، إصابة العين، إصابة الجلد، العلامات العصبية (باستثناء صداع الرأس) وكذلك العلامات الوعائية. يتم التشخيص في حالة وجود 3 من أصل 6 علامات.

إن تشخيص مرض بهجت عند الأطفال أفضل منه عند البالغين.

ومع ذلك، فإنه يتطلب إدارة سريعة ومناسبة، ويعتمد العلاج عند الأطفال على نفس التوصيات مثل العلاج عند البالغين.

يشمل علاج الخط الأول للمظاهر الجلدية المخاطية الكورتيكوستيرويدات الموضعية والكولشيسين. أمام الحالات المقاومة، علاج الأزوثيوبرين، إنترفرون ألفا ومثبطات عامل نخر الورم يمكن النظر فيه، وهناك أيضًا خيارات علاجية أخرى مثل (أبريميلاست، ميثوتركسيت، أناكينرا، كاناكينوماب، أوستيكنوماب، سيكوكنوماب، ثاليدوميد، سايكلوسبورين أ ، ميكوفينولات موفيتيل) يمكن أن تكون بدائل ممكنة.



Références bibliographiques



- [1] Department of Pediatric Rheumatology, Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa School of Medicine, Istanbul, Turkey et al. Pediatric Behçet's disease - clinical aspects and current concepts. *Eur J Rheumatol*. 3 févr 2020;7(1):38-47.
- [2] Piram M, Koné-Paut I. Maladie de Behçet de l'enfant. *Rev Médecine Interne*. févr 2014;35(2):121-5.
- [3] Yazici Y, Hatemi G, Seyahi E, and Yazici H, Eds., *Behçet Syndrome*. Cham: Springer International Publishing, 2020.
- [4] Hu Y-C, Chiang B-L, Yang Y-H. Clinical Manifestations and Management of Pediatric Behçet's Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 7 août 2020.
- [5] Turgut YB, Turgut M. Turkish scientist Hulusi Behçet (1889–1948) and his contribution to the medical world. *Childs Nerv Syst*. avr 2020;36(4):665-6.
- [6] Tan SY, Poole PS. Hulusi Behçet (1889-1948): Passion for dermatology. *Singapore Med J*. juill 2016;57(7):408-9.
- [7] Pain CE. Juvenile-onset Behçet's syndrome and mimics. *Clin Immunol*. mai 2020;214:108381.
- [8] Kone-Paut I, Barete S, Bodaghi B, Deiva K, Galeotti C, Gaudric J, et al. Protocole National de Diagnostic et de Soins sur la Maladie de Behçet. 2019;69.
- [9] Costagliola G, Cappelli S, Consolini R. Behçet's Disease in Children: Diagnostic and Management Challenges. *Ther Clin Risk Manag*. 11 juin 2020;16:495-507.

- [10] Koné-Paut I. Behçet's disease in children, an overview. *Pediatr Rheumatol.* déc 2016;14(1):10.
- [11] Matucci-Cerinic M, Furst D, Fiorentino D, éditeurs. *Skin Manifestations in Rheumatic Disease.* New York, NY: Springer New York; 2014.
- [12] Hoeger PH, Kinsler V, Yan AC, éditeurs. *Harper's textbook of pediatric dermatology.* Fourth edition. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2020.
- [13] Sawhney S, Aggarwal A, éditeurs. *Pediatric Rheumatology: A Clinical Viewpoint.* Singapore: Springer Singapore; 2017.
- [14] Dhar S. *Color atlas and synopsis of pediatric dermatology.* 2015.
- [15] Hurwitz S, Paller AS, Mancini AJ. *Hurwitz clinical pediatric dermatology: a textbook of skin disorders of childhood and adolescence.* Fifth edition. Edinburgh London New York: Elsevier; 2016. 627 p.
- [16] Cimaz R, Lehman TJA, éditeurs. *Pediatrics in systemic autoimmune diseases.* Amsterdam ; Boston: Elsevier; 2016. 581 p.
- [17] Yildiz M, Haslak F, Adrovic A, Sahin S, Koker O, Barut K, et al. Pediatric Behçet's Disease. *Front Med.* 3 févr 2021;8:627192.
- [18] Behçet Disease - Bone, Joint, and Muscle Disorders [Internet]. Merck Manuals Consumer Version. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.merckmanuals.com/home/bone,-joint,-and-muscle-disorders/vasculitic-disorders/beh%C3%A7et-disease>.
- [19] Teng JMC, Marqueling AL, Benjamin LT, éditeurs. *Therapy in Pediatric Dermatology.* Cham: Springer International Publishing; 2017.

- [20] Karadag O, Bolek EC. Management of Behcet's syndrome. *Rheumatology*. 1 mai 2020;59(Supplement_3):iii108-17.
- [21] Al-Musawi HS, AL-jaryan IL, Tolaifeh ZA. Behçet's Disease : A Clinical Review. 2020;18.
- [22] Topcuoglu, O. M., Topcuoglu, E. D., Altay, C. M., & Genc, S. (2017). Imaging pearls of pediatric Behçet's disease. *European Journal of Radiology*, 94, 115–124.
- [23] Adil A, Goyal A, Bansal P, et al. Behcet Disease. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.
- [24] BART P-A, ZUBER J, Leimgruber A, Spertini F. Maladie de Behçet: d'Hippocrate aux antagonistes du TNF- α : Allergo-immunologie. *Rev Médicale Suisse*. 2008;4(154).
- [25] Bulur I, Onder M. Behçet disease: New aspects. *Clin Dermatol*. sept 2017;35(5):421-34.
- [26] α 干扰素在白塞综合征中的应用进展. *J Peking Univ Health Sci*. 18 déc 2020;52(6):1166-70.
- [27] Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Filipe P, Freitas JP. Mucocutaneous manifestations of Behçet's disease. *Acta Reumatol Port*. 2013 Apr-Jun;38(2):77-90. PMID: 24141344.
- [28] Levin AV, Enzenauer RW, éditeurs. *The Eye in Pediatric Systemic Disease* . Cham: Springer International Publishing; 2017.

- [29] Yasui K, Uchida N, Akazawa Y, Nakamura S, Minami I, Amano Y, et al. Thalidomide for treatment of intestinal involvement of juvenile-onset Behçet disease. *Inflamm Bowel Dis.* mars 2008;14(3):396-400.
- [30] Sag E. Clusters in Pediatric Rheumatic Diseases. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;9.
- [31] Calzada-Hernández J. Enfermedad de Behçet. *Protoc diagn ter pediatr.* 2020;2:201-212.
- [32] Emmi G, Prisco D. Behçet's syndrome: focus on pathogenetic background, clinical phenotypes and specific treatments. *Intern Emerg Med.* août 2019;14(5):639-43.
- [33] Ralli M, Campo F, Angeletti D, Minni A, Artico M, Greco A, et al. Pathophysiology and therapy of systemic vasculitides. *EXCLI J* 19Doc817 ISSN 1611-2156. 2020.
- [34] Tunçez Akyürek F, Koçak N. Frequency of HLA-B51 in Behçet's Patients and Relationship with Clinical Findings. *Turk Klin J Dermatol.* 2019;29(3):108-12.
- [35] Greco A, De Virgilio A, Ralli M, Ciofalo A, Mancini P, Attanasio G, et al. Behçet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. *Autoimmun Rev.* juin 2018;17(6):567-75.
- [36] Bodis G, Toth V, Schwarting A. Role of Human Leukocyte Antigens (HLA) in Autoimmune Diseases. In: Boegel S, éditeur. *HLA Typing* . New York, NY: Springer New York; 2018. p. 11-29.

- [37] Perazzio SF, Andrade LEC, de Souza AWS. Understanding Behçet's Disease in the Context of Innate Immunity Activation. *Front Immunol.* 20 oct 2020;11:586558.
- [38] Mahmoudi M, Aslani S, Meguro A, Akhtari M, Fatahi Y, Mizuki N, et al. A comprehensive overview on the genetics of Behçet's disease. *Int Rev Immunol.* 1 déc 2020;1-64.
- [39] Leccese P, Alpsoy E. Behçet's Disease: An Overview of Etiopathogenesis. *Front Immunol.* 10 mai 2019;10:1067.
- [40] Martín J, Carmona FD, éditeurs. *Genetics of Rare Autoimmune Diseases* . Cham: Springer International Publishing; 2019.
- [41] Houman MH, Bel Feki N. Physiopathologie de la maladie de Behçet. *Rev Médecine Interne.* févr 2014;35(2):90-6.
- [42] Talaat RM, Ashour ME, Bassyouni IH, Raouf AA. Polymorphisms of interleukin 6 and interleukin 10 in Egyptian people with Behcet's disease. *Immunobiology.* août 2014;219(8):573-82.
- [43] Yazici H, Fresko I, Yurdakul S. Behçet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007 Mar;3(3):148-55. doi: 10.1038/ncprheum0436. PMID: 17334337.
- [44] Takeuchi M, Kastner DL, Remmers EF. The immunogenetics of Behçet's disease: A comprehensive review. *J Autoimmun.* nov 2015;64:137-48.
- [45] Mahmoudi M, Ashraf-Ganjouei A, Javinani A, Shahram F, Meguro A, Mizuki N, et al. Epistatic Interaction of ERAP1 and HLA-B*51 in Iranian Patients with Behçet's Disease. *Sci Rep.* déc 2018;8(1):17612.

- [46] Deng Y, Zhu W, Zhou X. Immune Regulatory Genes Are Major Genetic Factors to Behcet Disease: Systematic Review. *Open Rheumatol J.* 29 juin 2018;12(1):70-85.
- [47] Ozen S, Batu ED. Vasculitis Pathogenesis: Can We Talk About Precision Medicine? *Front Immunol.* 14 août 2018;9:1892.
- [48] Ishigatsubo Y, Éd., Behçet's disease: from genetics to therapies. Tokyo: Springer, 2015.
- [49] Fei Y, Webb R, Cobb BL, Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G, Sawalha AH. Identification of novel genetic susceptibility loci for Behçet's disease using a genome-wide association study. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):R66.
- [50] Mumcu G, Direskeneli H. Triggering agents and microbiome as environmental factors on Behçet's syndrome. *Intern Emerg Med.* août 2019;14(5):653-60.
- [51] Alpsoy E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *J Dermatol.* juin 2016;43(6):620-32.
- [52] Sohn S, Bang D, Lee E-S, Kwon HJ, Lee SI, Lee S. Experimental studies on the antiviral agent famciclovir in Behcet's disease symptoms in ICR mice. *Br J Dermatol.* Nov 2001;145(5):799-804.
- [53] Sun A et al. Human cytomegalovirus as a potential etiologic agent in recurrent aphthous ulcers and Behçet's disease. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* mai 1996;25(5):212-8.

- [54] Pedersen A, Hornsleth A. Recurrent aphthous ulceration: a possible clinical manifestation of reactivation of varicella zoster or cytomegalovirus infection. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. févr 1993;22(2):64-8.
- [55] 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 Behçet's disease. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. avr 1998;27(4):168-75.
- [56] Galeone M, Colucci R, D'Erme AM, Moretti S, Lotti T. Potential Infectious Etiology of Behçet's Disease. *Pathol Res Int*. 29 déc 2012;2012:1-4.
- [57] Kaneko F, Oyama N, Yanagihori H, Isogai E, Yokota K, Oguma K. The role of streptococcal hypersensitivity in the pathogenesis of Behçet's Disease. *Eur J Dermatol EJD*. oct 2008;18(5):489-98.
- [58] Mizushima Y, Matsuda T, Hoshi K, Ohno S. Induction of Behçet's disease symptoms after dental treatment and streptococcal antigen skin test. *J Rheumatol*. juin 1988;15(6):1029-30.
- [59] Karacayli U, Mumcu G, Simsek I, Pay S, Kose O, Erdem H, et al. The close association between dental and periodontal treatments and oral ulcer course in behcet's disease: a prospective clinical study. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. mai 2009;38(5):410-5.
- [60] Mumcu G. Oral health is impaired in Behcet's disease and is associated with disease severity. *Rheumatology*. 1 juin 2004;43(8):1028-33.

- [61] Hatemi G, Yazici H. Behçet's syndrome and micro-organisms. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* juin 2011;25(3):389-406.
- [62] Mizushima Y. Skin hypersensitivity to streptococcal antigens and induction of systemic symptoms by the antigens in Behçet's disease a multicentre study. *J Rheumatol* 1989; 16 : 506-511.
- [63] Karatay S, Yildirim K, Karakuzu A, Kiziltunc A, Engin RI, Eren YB, et al. Vitamin D status in patients with Behcet's Disease. *Clinics.* mai 2011;66(5):721-3.
- [64] Aslan N, Demirci K, Güler T, Dörtbaş F, Kale E. The effect of vitamin D on clinical manifestations and activity of Behçet's disease. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol.* févr 2017;34(1):15-20
- [65] Esalatmanesh K, Jamshidi A, Shahram F, Davatchi F, Masoud SA, Soleimani Z, et al. Study of the correlation of serum selenium level with Behcet's disease: Correlation of serum selenium level with Behcet's disease. *Int J Rheum Dis.* oct 2011;14(4):375-8.
- [66] Özer HTE, Günesaçar R, Dinkçi S, Özbalkan Z, Yildiz F, Erken E. The impact of smoking on clinical features of Behçet's disease patients with glutathione S-transferase polymorphisms. *Clin Exp Rheumatol.* juin 2012;30(3 Suppl 72):S14-17.
- [67] İlhan B, Can M, Alibaz-Oner F, Yilmaz-Oner S, Polat-Korkmaz O, Ozen G, et al. Fatigue in patients with Behçet's syndrome: relationship with quality of life, depression, anxiety, disability and disease activity. *Int J Rheum Dis.* déc 2018;21(12):2139-45.

- [68] Buyuktas D, Hatemi G, Yuksel-Findikoglu S, Ugurlu S, Yazici H, Yurdakul S. Fatigue is correlated with disease activity but not with the type of organ involvement in Behçet's syndrome: a comparative clinical survey. *Clin Exp Rheumatol.* déc 2015;33(6 Suppl 94):S107-112.
- [69] Hatemi G, Bahar H, Uysal S, Mat C, Gogus F, Masatlioglu S, et al. The pustular skin lesions in Behçet's syndrome are not sterile. *Ann Rheum Dis.* nov 2004;63(11):1450.
- [70] Shenavandeh S, Asis M, Eftekhari MH, Aflaki E, Abdollahifard GR, Abnavi MA, et al. The Patients' Beliefs Regarding the Role of Food, Mucosal Trauma, Menstruation, and Psychological Stress in the Recurrence of Behçet's Disease Symptoms. *J Med Life.* 2020;13(2):164-9.
- [71] İris M, Özçikmak E, Aksoy A, Alibaz-Öner F, İnanç N, Ergun T, et al. The assessment of contributing factors to oral ulcer presence in Behçet's disease: Dietary and non-dietary factors. *Eur J Rheumatol.* déc 2018;5(4):240-3.
- [72] Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behçet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol.* sept 2003;87(9):1175-83.
- [73] Salmaninejad A, Zamani MR, Shabgah AG, Hosseini S, Mollaei F, Hosseini N, et al. Behçet's disease: An immunogenetic perspective. *J Cell Physiol.* juin 2019;234(6):8055-74.
- [74] Amoura Z, Guillaume M, Caillat-Zucman S, Wechsler B, Piette J-C. Physiopathologie de la maladie de Behçet. *Rev Médecine Interne.* nov 2006;27(11):843-53.

- [75] Tong B, Liu X, Xiao J, Su G. Immunopathogenesis of Behcet's Disease. *Front Immunol.* 29 mars 2019 ;10.
- [76] Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H, Kibaroglu A, Yavuz S, Ergun T, Akoglu T. Neutrophil activation in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* oct 2001;19(5 Suppl 24):S19-24.
- [77] Geri G, Terrier B, Rosenzweig M, Wechsler B, Touzot M, Seilhean D, et al. Critical role of IL-21 in modulating TH17 and regulatory T cells in Behçet disease. *J Allergy Clin Immunol.* sept 2011;128(3):655-64.
- [78] 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.* août 2002;20(4 Suppl 26):S17-20.
- [79] Salmaninejad A, Gowhari A, Hosseini S, Aslani S, Yousefi M, Bahrami T, et al. Genetics and immunodysfunction underlying Behçet's disease and immunomodulant treatment approaches. *J Immunotoxicol.* déc 2017;14(1):137-51.
- [80] Cosan F, Aktas Cetin E, Akdeniz N, Emrence Z, Cefle A, Deniz G. Natural Killer Cell Subsets and Their Functional Activity in Behçet's Disease. *Immunol Invest.* 19 mai 2017;46(4):419-32.
- [81] Yamaguchi Y, Takahashi H, Satoh T, Okazaki Y, Mizuki N, Takahashi K, et al. Natural killer cells control a T-helper 1 response in patients with Behçet's disease. *Arthritis Res Ther.* 11 mai 2010;12(3):R80.

- [82] Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, Cacoub P, Saadoun D. New insights into the pathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmun Rev.* 1 août 2012;11(10):687-98.
- [83] Hasan MdS, Bergmeier LA, Petrushkin H, Fortune F. Gamma Delta ($\gamma\delta$) T Cells and Their Involvement in Behçet's Disease. *J Immunol Res* . 2015;2015.
- [84] Brézin A. Examen clinique et exploration complémentaires en présence d'une uvéite, éléments d'orientation diagnostique. *EMC ophtalmologie* :21-220-A-20 :1998 : 15.
- [85] Azizi G, Simhag A, Rouby NM-M-E, Mirshafiey A. Th22 Cells Contribution in Immunopathogenesis of Rheumatic Diseases. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 18 oct 2015;246-54.
- [86] Emmi L, éditeur. Behçet's Syndrome: From Pathogenesis to Treatment. Milano: Springer Milan; 2014
- [87] Zhou ZY, Chen SL, Shen N, Lu Y. Cytokines and Behcet's Disease. *Autoimmun Rev.* août 2012;11(10):699-704.
- [88] Misumi M, Hagiwara E, Takeno M, Takeda Y, Inoue Y, Tsuji T, et al. Cytokine production profile in patients with Behcet's disease treated with infliximab. *Cytokine.* 2003;24(5):210-8.
- [89] Hamzaoui K, Hamza M, Ayed K. Production of TNF- α and IL-1 in active Behcet's disease. Vol. 17, *Journal of Rheumatology.* 1990. p. 1428-9.

- [90] Pay S, Erdem H, Pekel A, Simsek I, Musabak U, Sengul A, et al. Synovial proinflammatory cytokines and their correlation with matrix metalloproteinase-3 expression in Behçet's disease. Does interleukin-1 β play a major role in Behçet's synovitis? *Rheumatol Int.* 1 mai 2006;26(7):608-13.
- [91] Bouali E, Kaabachi W, Hamzaoui A, Hamzaoui K. Interleukin-37 expression is decreased in Behçet's disease and is associated with inflammation. *Immunol Lett.* oct 2015;167(2):87-94.
- [92] Wang C, Tian Y, Ye Z, Kijlstra A, Zhou Y, Yang P. Decreased interleukin 27 expression is associated with active uveitis in Behçet's disease. *Arthritis Res Ther.* 28 mai 2014;16(3):R117.
- [93] Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* août 2003;21(4 Suppl 30):S44-48.
- [94] Ergun T, Ince U, Ekşioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Gürbüz O, Gürses L, et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol.* déc 2001;45(6):904-9.
- [95] Direskeneli H, Ekşioğlu-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(3):708-13.
- [96] Türsen Ü. Pathophysiology of the Behçet's Disease. *Pathol Res Int.* 2012 ;2012

- [97] 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(1):50–4.
- [98] Duygulu F, Evereklioglu C, Calış M, Borlu M, Cekmen M, Ascioglu 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(4):324–30.
- [99] Evereklioglu C, Cekmen M, Ozkiriş A, Karabaş L., Calış M., The pathophysiological significance of red blood cell nitric oxide concentrations in inflammatory Behçet's disease, *Mediators Inflamm.* 2003; 12(4):255–6.
- [100] Yilmaz G, Sizmaz S, Yilmaz ED, Duman S, Aydin P, Aqueous humor nitric oxide levels in patients with Behçet disease, *Retina.* 2002; 22(3):330–5.
- [101] Kone-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, Cantarini L, Cimaz R, Gattorno M, et al. Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75:958–64. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208491
- [102] Koné-Paut I, Bernard JL. Behçet's disease in children: a French nationwide survey. *Arch Fr Pediatr.* 1993; 50:145–54
- [103] Karıncaoglu Y, Borlu M, Toker SC, et al. Demographic and clinical properties of juvenile onset Behçet's disease: a controlled multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58:579–84.
- [104] Gül A. Pathogenesis of Behçet's disease: autoinflammatory features and beyond. *Semin Immunopathol.* 1 juill 2015; 37(4):413–8.

- [105] Masatlioglu S, Seyahi E, Tahir Turanli E, Fresko I, Gogus F, Senates E, et al. A twin study in Behçet's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2010;28(4 Suppl 60):S62–6.
- [106] Kone-Paut I, Yurdakul S, Bahrabri S, Shafae N, Ozen S, Ozdogan H, Bernard JI: Clinical features of Behçet's disease in children: an international study of 86 cases. J Pediatr, 1998; 132: 721-6.
- [107] Atmaca L, Boyvat A, Yalçındağ FN, Atmaca-Sonmez P, Gurler A. Behçet disease in children. Ocul Immunol Inflamm. avr 2011;19(2):103–7.
- [108] Laghmari, A.Karim, F. Allali et al . La maladie de behçet chez l'enfant, aspects cliniques et évolutifs à propos de 13 cas. J Fr ophtalmo, 2002 ; Vol 25, N°9, pp. 904-908.
- [109] Allali F, Benomar A, Karim A, Lazrak N, Mohcine Z, El Yahyaoui M, et al. Behçet's disease in Moroccan children: a report of 12 cases. Scand J Rheumatol. 2004;33(5):362–3.
- [110] Farhad S, Dina E, Ali A Z et al. Familial mediterranean in northwest of Iran. Scand J Rheumatol 2005; 34: 56-58
- [111] Vaillant L, Samimi M. Aphthes et ulcérations buccales. Presse Médicale. 1 févr 2016;45(2):215–26.
- [112] Le Doare K, Hullah E, Challacombe S, Menson E. Fifteen-minute consultation: a structured approach to the management of recurrent oral ulceration in a child. Arch Dis Child - Educ Pract Ed. juin 2014;99(3):82–6.

- [113] khamar Z. Maladie de behçet (à propos de 127 cas) .Thèse de médecine.Faculté de médecine et de pharmacie de FES . Université Sidi,Mohammed Ben Abdellah ; 2008 ;n°48 ; 238p.
- [114] NAZZARO P.cutaneous manifestations of behcet's disease. In M Monacelli,P Nazzaro.behcet's disease, basel ,karger,1966:15-41.
- [115] Palit A, Inamadar AC. CHILDHOOD CUTANEOUS VASCULITIS: A COMPREHENSIVE APPRAISAL. Indian J Dermatol. 2009;54(2):110-7.
- [116] Lee S, Bang D, Lee E-S, Sohn S. Behçet's Disease: A Guide to its Clinical Understanding Textbook and Atlas. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2001.
- [117] Mendes AR, Braga S, Vilarinho C, Costa MA, Ferreira C, Simão TS. Behçet's syndrome in pediatric age. NASCER E CRESCER - BIRTH GROWTH Med J. 26 juin 2020;121-125 Pages.
- [118] Scherrer MAR, Rocha VB, Garcia LC. Behçet's disease: review with emphasis on dermatological aspects. An Bras Dermatol. 2017;92(4):452-64.
- [119] Hamza M. La maladie de Behçet. Hegel. 2011;N° 3(3):27.
- [120] Coulon JP, Piette E. Aphtes, aphtose buccale récidivante et maladie de Behçet. Encycl Méd Chir. 1999;
- [121] Zouboulis CC, Keitel W. A Historical Review of Early Descriptions of Adamantiades-Behçet's Disease. J Invest Dermatol. juill 2002;119(1):201-5.

- [122] Edourd Ghanassia et Virginie Procureur, Embryologie: biologie du développement et de la reproduction, pp 398-399 Publié par De Boeck Secundair, 1999.
- [123] William Larsen, Antonie Dhem Embryologie Humaine, pp467 -476 Publié par De Boeck Université, 2007.
- [124] Schlessinger DI, Goyal A, Syed SYB, Sonthalia S. Embryology, Epidermis.StatPearls Publishing; 2020.
- [125] Gérard Tachdjian, Sophie Brisset, Anne-Marie Courtot, Damien Schoëvaërt, Lucie Tosca, Embryologie et Histologie Humaines, Elsevier Masson,2016
- [126] Yousef H, Alhajj M, Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
- [127] Agarwal S, Krishnamurthy K. Histology, Skin. StatPearls Publishing; 2020.
- [128] Dréno B, Anatomie, immunologie de la peau et de ses annexes, Annales de Dermatologie et de Vénéréologie, Volume 135, Supplement 3, 2008, Pages 149-152, ISSN 0151-9638, [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(08\)70070-X](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(08)70070-X).
- [129] Laverdet B, Girard D, Desmoulière A. Physiologie de la peau, réparation cutanée et réaction stromale. Actual Pharm. 1 déc 2018;57(581):20-3.
- [130] CRICKX, B. Comprendre la peau: histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. in Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2005.
- [131] Meziou TJ. Histologie de la peau. In: Abrégé de physiologie à l'usage des acupuncteurs et des réflexothérapeutes. Paris: Springer Paris; 2013 [cité 12 janv 2021]. p. 55-72.

- [132] Yousef H, Miao JH, Alhajj M, Badri T. Histology, Skin Appendages. StatPearls Publishing; 2020.
- [133] Prost-Squarcioni C. Histologie de la peau et des follicules pileux. médecine/sciences. févr 2006;22(2):131-7.
- [134] Dréno B, Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes, Annales de Dermatologie et de Vénéréologie, Volume 136, Supplement 6, 2009, Pages S247-S251, ISSN 0151-9638, [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(09\)72527-X](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(09)72527-X).
- [135] Futura, « Peau », Futura. <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-peau-7189/> (consulté le janv. 12, 2021).
- [136] Haftek M. Kératinisation épidermique. EMC - Dermatol. janv 2010;5(4):1-12.
- [137] Wechsler B, Cacoub P, Saadoun D: La maladie de Behçet : actualités en 2014. La Revue de médecine interne 2014, 35: 79–80.
- [138] Demirseren DD, Ceylan GG, Akoglu G, Emre S, Erten S, Arman A, et al. HLA-B51 subtypes in Turkish patients with Behçet's disease and their correlation with clinical manifestations. Genet Mol Res GMR. 2 juill 2014;13(3):4788-96.
- [139] Cetin Gedik K, Romano M, Berard RA, Demirkaya E. An Overview of Conventional and Recent Treatment Options for Behçet's Disease. Curr Treat Options Rheumatol. 1 juin 2020;6(2):99-127.

- [140] Bendada Ahmed Rachad. Erytheme noueux chez l'enfant. Thèse de médecine. Faculté de médecine et de pharmacie de RABAT. UNIVERSITE MOHAMMED V; 2012; N°: 93; 174p
- [141] Lee YJ, Horie Y, Wallace GR, Choi YS, Park JA, Choi JY, et al. Genome-wide association study identifies GIMAP as a novel susceptibility locus for Behcet's disease. *Ann Rheum Dis*. 1 sept 2013;72(9):1510-6.
- [142] Ortiz-Fernández L, Carmona F-D, Montes-Cano M-A, García-Lozano J-R, Conde-Jaldón M, Ortego-Centeno N, et al. Genetic Analysis with the Immunochip Platform in Behçet Disease. Identification of Residues Associated in the HLA Class I Region and New Susceptibility Loci. *PloS One*. 2016;11(8):e0161305.
- [143] Takeuchi M, Mizuki N, Meguro A, Ombrello MJ, Kirino Y, Satorius C, et al. Dense genotyping of immune-related loci implicates host responses to microbial exposure in Behçet's disease susceptibility. *Nat Genet*. mars 2017;49(3):438-43.
- [144] Sáez-de-Ocariz M, Durán-McKinster C, Orozco-Covarrubias L, Ruiz-Maldonado R. Manifestaciones mucocutáneas de la enfermedad de Behçet en pacientes pediátricos. 2004;2:7.
- [145] Turgut YB, Tosun AF, Yüzbaşı BK, Tunca H. Behçet's Disease from Rheumatology and Neurology Perspectives with Special Reference to Children. *J Pediatr Neurol*. août 2020;18(04):175-81.
- [146] https://extradoc.univnantes.fr/file.php/374/pdf/hugoweb2_La_jonction_epidermique.pdf

Serment d' Hippocrate

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 mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 68

سنة : 2021

مرض بهجت عند الطفل: المسببات المرضية ومظاهر الجلد المخاطي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة عزيزة أوهادي

المزودة في 23 مارس 1993 بالراشدية

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : طفل؛ مرض؛ المسببات المرضية؛ الآفات الجلدية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عبد العالي بنتهيلا

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة : فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

عضو

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية